

Алексеева Дарья Юрьевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ С УЧЕТОМ
ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СОСТОЯНИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Трешкур Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Диденко Максим Викторович – доктор медицинских наук, доцент, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, рентгено-хирургическое отделение 1 клиники усовершенствования врачей, врач-сердечно-сосудистый хирург

Копылов Филипп Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт персонализированной медицины Научно-технологического парка биомедицины, директор

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Защита состоится «_____» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета _____ на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) и на сайте www.almazovcentre.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук,
профессор

Недошивин Александр Олегович

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Уже более 100 лет медицинской науке известны желудочковые аритмии (ЖА) (цит. по Кушаковский М.С., 2007, приводится по E. Mageru, 1876). Они встречаются при самых различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС). Однако клиническая и прогностическая значимость аритмии при разных нозологиях неодинакова. Появление новых диагностических методик позволило описать целый ряд неизвестных до этого заболеваний сердца (аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АК/ДПЖ), каналопатии: синдром Бругада, синдром удлиненного и укороченного интервала QT), которые часто сопровождаются ЖА и внезапной сердечной смертью (ВСС) (ESC Guidelines on cardiovascular for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, 2015). В таких случаях лечение аритмии начинают с терапии основного заболевания, на фоне которого она протекает. Независимо от соматической патологии, аритмия часто сопровождается неприятными субъективными ощущениями, что снижает качество жизни (КЖ) пациента, приводит к невротизации. Не всегда с помощью антиаритмических препаратов (ААП) удается «избавиться» от нарушений ритма. Кроме того, возможные проаритмогенные и побочные эффекты сужают диапазон применения ААП. Однако и хирургическое лечение ЖА, получившее широкое применение в последние годы, также не всегда оказывается эффективным и безопасным. Известны случаи необходимости повторной (неоднократной) радиочастотной катетерной абляции (РЧКА). Для подбора эффективной терапии следует определить пусковой механизм аритмии, что требует детального обследования. Тем не менее, даже при тщательном обследовании и проспективном наблюдении за пациентами в 2–10% случаев так и не удастся найти заболевания ССС, ассоциированного с ЖА (Караськова Е.А., Завьялов В.Ю., 2006). Такие нарушения ритма принято называть идиопатическими. И, действительно, существование идиопатической ЖА признается учеными – природа создала дополнительные водители ритма, которые могут начать функционировать у пациентов без патологии сердца при условии наличия «пусковых факторов». Среди них: воспаление, ишемия, гормональный дисбаланс, нарушение электролитного баланса, а также психоэмоциональный стресс (Шляхто Е.В. и др., 2003).

По данным зарубежных авторов эмоциональный стресс в 20-30% случаев предшествовал возникновению потенциально фатальных аритмий. Так, во время и после атаки на Мировой торговый центр в Нью-Йорке в 2001 году зафиксировано значительное увеличение количества срабатываний имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (Chi J.S., 2003; Steinberg J.S., 2004). С середины прошлого столетия появился целый ряд публикаций, где было продемонстрировано увеличение случаев ВСС в периоды войн, природных катастроф, а также после событий, связанных с сильными отрицательными эмоциями, например, смерть близкого человека, что сопровождается избыточной активацией симпато-адреналовой системы (Critchley H.D., Taggart P., 2005; Ziegelstein R.C., 2007; Lampert R., 2010). Известно, что при стрессе нарушение баланса симпатического и парасимпатического звеньев автономной нервной системы (АНС) приводит к электрической нестабильности миокарда (Taggart P., 2011; Magri D., Piccirillo G., 2012). В публикациях последних лет была также продемонстрирована существенная роль хронического стресса в генезе аритмий (Васильева А. В., Караваева Т. А., Полторац С. В., 2001; Акарачкова Е.С., 2006; Peacock J., Whang W., 2013).

Мысль о влиянии психосоциальных факторов таких как «...стресс на работе и в семье, депрессия, тревога, враждебность и тип личности D» на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ухудшение их клинического течения и прогноза была высказана в Европейских

клинических рекомендациях по профилактике ССЗ в 2012 году и тема продолжала обсуждаться в рекомендациях 2016 года. В этих рекомендациях, основанных на многочисленных исследованиях, уделяется пристальное внимание оценке психосоциальных факторов и поведенческих механизмов с помощью беседы и стандартизированных психологических опросников. При этом определенных предложений о применении ментальных проб (МП), которые могли бы смоделировать отрицательное эмоциональное состояние и, соответственно, спровоцировать развитие ЖА, нет.

Экспертами Всемирной Организации Здравоохранения обращено пристальное внимание на распространение профессионального стресса, встречающегося в любой профессии, в любой точке мира, и принимающего размеры «глобальной эпидемии», что позволило им назвать стресс «болезнью двадцать первого века» (цит. по Чуева Е.Н., 2012). Несмотря на то, что в литературе имеются публикации о влиянии психоэмоционального напряжения на развитие аритмий, практически все они касаются пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Таким образом, возросший во всем мире уровень стресса, подчеркивает актуальность изучения взаимосвязи желудочковых аритмий с психоэмоциональным напряжением, особенно в случае, когда причина аритмии не ясна.

Цель исследования

Усовершенствование алгоритма обследования и оптимизация терапии пациентов с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма и тревожными невротическими расстройствами (ТНР).

Задачи исследования

1. Оценить вклад психоэмоционального фактора в аритмогенез у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями.
2. Выявить значимость тревожных невротических расстройств в характере желудочковых аритмий, учитывая данные ментальных проб и психологической диагностики (ПД).
3. Изучить взаимосвязь между психоэмоциональным фактором и состоянием автономной нервной системы в генезе желудочковых аритмий у пациентов с тревожными невротическими расстройствами.
4. Оценить эффективность лечения идиопатических желудочковых аритмий у пациентов с коморбидными тревожными невротическими расстройствами с помощью монотерапии психофармакологическим препаратом (ПФП), психокоррекцией (ПК) и их сочетанием.

Научная новизна

Разработаны и запатентованы оценочные критерии ментальных проб для выявления влияния психоэмоционального фактора на аритмогенез у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями.

Обнаружено, что информативность ментальных тестов у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами высока только при их комплексном применении.

Продемонстрированы различные варианты ответов желудочкового эктопического очага на психоэмоциональный и физический стресс.

Показана существенная роль тревожных невротических расстройств как триггера желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца.

Выявлена взаимосвязь между ответом желудочковой аритмии и характером реакции автономной нервной системы при проведении ментальных проб: исчезновение/уменьшение количества желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) ассоциировалось в большей степени с преобладанием парасимпатической активности, а появление/увеличение – с усилением активности обоих отделов автономной нервной системы.

Практическая значимость

На основании проведенного исследования оптимизирован алгоритм обследования пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями, включающий проведение ментальных проб и психологической диагностики для оценки вклада психоэмоционального фактора в аритмогенез.

Результаты данной работы позволили сформулировать рекомендации по выбору эффективной, патогенетически обоснованной терапии.

В случае недостаточного антиаритмического эффекта может рассматриваться возможность добавления антиаритмического препарата с учетом преобладания в аритмогенезе вагусного или симпатического звеньев автономной нервной системы.

Методология и методы исследования

Использованные в работе методы исследования соответствуют современной методологии обследования пациентов с желудочковыми нарушениями ритма. Методы статистической обработки примененные для анализа результатов исследования отвечают поставленным задачам и цели.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Обследование пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями, направленное на определение связи аритмии с психоэмоциональными факторами, оправдано, и в большинстве случаев помогает подобрать патогенетически обоснованную терапию.

Для больных с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами триггером аритмии может быть психоэмоциональное напряжение.

Обнаружены ассоциации психоэмоционального фактора с различными реакциями автономной нервной системой при проведении ментальных проб у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и тревожными невротическими расстройствами.

Пациентам с идиопатическими желудочковыми аритмиями и тревожными невротическими расстройствами в качестве антиаритмической терапии могут быть рекомендованы психофармакологический препарат, психокоррекция и их сочетание. При недостаточном антиаритмическом эффекте возможно добавление антиаритмического препарата с учетом преобладания в аритмогенезе вагусного или симпатического отделов автономной нервной системы.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование проводилось на 66 пациентах. В работе были использованы современные статистические методы адекватные решению поставленных задач и цели.

Результаты исследования и основные положения работы представлены в виде докладов на различных конференциях: XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» – г. Москва, 23-27 апреля, 2012.; 15th ISHNE, 31 May, Румыния, Тимишоара, 30.05.2013-1.04.2013; XI международном конгрессе «Кардиостим» – г. Санкт-Петербург, 27 февраля-1 марта 2014; IX Международной практической конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» – г. Санкт-Петербург, 11-13 сентября, 2014; Российском национальном конгрессе кардиологов – г. Казань, 24-26 сентября, 2014.; Российском обществе холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии – г. Казань, 22-23 апреля, 2015, Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию А.Ф. Самойлова — г. Казань, 7-8 апреля, 2017; 39th EHRA Cardiotim, Австрия, Вена, 18-21 июня 2017. Получен грант для аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга 2015г на тему "Оптимизация методов диагностики и терапии желудочковых нарушений ритма. Пусковые механизмы аритмии". Получен патент на изобретение № 2611948 «Способ диагностики ЖА, обусловленной психоэмоциональными факторами, у пациентов без структурной патологии сердца» от 1.03.2017г. Получена приоритетная справка по заявке на научное изобретение «Способ определения

нарушений баланса звеньев автономной нервной системы у пациентов с желудочковой аритмией, обусловленной психоэмоциональными факторами, без структурной патологии сердца» от 15.08.2018г № 2018129811.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологических отделений и отделения функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы: 23 – в виде тезисов (4 из них в иностранных изданиях), 10 – в виде журнальных статей (из них 7 – в изданиях, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 – в иностранном издании), 1 – в виде книги.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных пациентов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 69 отечественных и 99 зарубежных источников. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 32 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных. В исследование было включено 66 больных с частыми желудочковыми нарушениями ритма, условно (по классификации Myerburg, 1984) относящихся к категории доброкачественных и неопасных нарушений ритма по классификации Bigger (1984) без структурной патологии сердца с коморбидными ТНР. Средний возраст составил 42,5 года (от 18 до 73 лет), 37 женщин и 29 мужчин. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 48 ± 5 месяцев.

Учитывая, что классификация Myerburg (1984) была разработана для пациентов с хроническими формами ИБС, использование её для других пациентов с ЖА ввиду отсутствия иных электрокардиографических (ЭКГ) классификаций следует считать условным.

Значительная часть пациентов – 54 (82%), уже имела опыт неэффективного лечения аритмии, как ААП – 50 (76%), так и РЧКА – 4 (6%). Перед исследованием все ААП (кордарон, бета-адреноблокаторы, сотагексал) были отменены ввиду их неэффективности.

Общеклиническое обследование. Общеклиническое исследование включало анализ жалоб пациента и его анамнестических сведений. Особое внимание уделялось следующему: жалобам, сопоставимым с аритмией, в т. ч. жалобам на предобморочные и обморочные состояния, их связи с физическими и психоэмоциональными нагрузками, временем суток, временной взаимосвязи аритмии с перенесенными ранее заболеваниями, наличием ЖА и случаев ВСС у ближайших кровных родственников. О длительности существования аритмии судили как по анамнестическим сведениям, так и по данным анализа архивных ЭКГ, а также холтеровского мониторирования (ХМ).

Стандартная электрокардиография в двенадцати отведениях. Стандартная запись ЭКГ выполнялась всем больным в положении лежа в двенадцати общепринятых отведениях при скорости лентопротяжного механизма 25 и 50 мм/с на электрокардиографе («ESAOTE», Италия, 2002). Всем пациентам проводили запись ЭКГ по специальным протоколам (диагностика АК/ДПЖ, синдрома Бругада). Также непрерывная запись ЭКГ в двенадцати стандартных отведениях при скорости лентопротяжного механизма 25 мм/с проводилась во время физической нагрузки (ФН).

Холтеровское мониторирование. ХМ в двенадцати отведениях выполнялось с помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-4000-3» и «Кардиотехника-4000-8» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург). Анализировалась выраженность ЖА в привычных для больного условиях в течение суток: в покое и во время различных нагрузок, до назначения лечения и на фоне терапии. Особенно тщательно анализировались записи дневника – субъективные ощущения сопоставлялись по времени с зарегистрированной аритмией. Пациенты обследовались спустя 3, 6 месяцев на фоне проводимой терапии и через 12 месяцев от начала исследования. Для оценки эффективности лечения определялось количество одиночных, парных, полиморфных ЖЭК и эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) за сутки и в 1 час, наличие суправентрикулярных аритмий и нарушений проводимости. При сравнении результатов ХМ в динамике учитывалась изменчивость (вариативность) количества ЖА в течение суток. В случае выраженной изменчивости ЖА по данным различных ХМ, проведенных в разное время до терапии, проводилось многосуточное мониторирование ЭКГ с телеметрической передачей (программно-аппаратный комплекс «ИНКАРТ») от 7 до 14 суток с ежедневной передачей пациентом ЭКГ-данных по интернет-каналам.

С целью косвенной оценки активности различных отделов АНС и выявления преобладания парасимпатического/симпатического отдела АНС определялись и анализировались частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, циркадный индекс (ЦИ) и результаты выполненных вегетативных тестов (динамометрический тест (ДТ), проба Вальсальвы). ХМ проводилось при выполнении МП, методика проведения которых описана ниже.

Циркадный индекс. Для оценки циркадной динамики ЧСС использовался расчет ЦИ как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС. По общепринятым нормативам ЦИ может варьировать от 1,24-1,40, в среднем $1,32 \pm 0,08$ (Макаров Л.М., 2003). Снижение ЦИ менее 1,2 отмечается при снижении вагосимпатической регуляции (вегетативная «денервация» сердца), например, при ИБС. Увеличение ЦИ выше 1,5 ассоциировано с высоким исходным уровнем ваготонии и повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям.

Проба с физической нагрузкой. Для анализа ЖА во время ФН, а также для исключения ИБС, всем больным проводился тредмил-тест с использованием аппаратно-программного комплекса WELCH ALLYN Cardio perfect (США) по стандартному протоколу Bruce. Физическое тестирование является одним из наиболее физиологических, изученных и доступных методов для оценки состояния ССС. Длительность каждой ступени составляла 3 мин, ЭКГ регистрировалась в 12 отведениях непрерывно в память прибора. В течение всей пробы осуществлялось постоянное мониторное наблюдение за динамикой сегмента ST и поведением ЖА. Запись ЭКГ производилась в период покоя, на пике нагрузки, в конце 1-й мин и на 6-й мин восстановительного периода (ВП), а также при необходимости в любой момент проведения пробы. Артериальное давление (АД) измерялось ручным способом – методом Короткова перед началом пробы (в положении сидя), на 3-й мин каждой ступени и каждые 2 мин ВП. Критериями прекращения пробы с ФН (помимо общепринятых) были: усиление желудочковой эктопической активности в виде увеличения общего количества ЖЭК; появление парных ЖЭК и эпизодов неустойчивой ЖТ, полиморфных ЖЭК, что в целом расценивалось как прогрессирование аритмии. При проведении тредмил-теста давалась количественная и качественная характеристика ЖА в покое, на фоне ФН и в ВП. Для определения воспроизводимости результатов всем пациентам на следующий день в те же часы и при тех же условиях выполнялась повторная проба с ФН.

Методы блокады симпатических влияний на сердце.

Для оценки влияния АНС на ЖА проводились фармакологические пробы с применением β -адреноблокаторов. Блокада симпатических воздействий на сердце достигалась с помощью анаприлина в дозе 60 мг перорально у пациентов, у которых во время ФН (при ХМ и тредмил-тесте)

отмечались: индукция ЖА или увеличение активности эктопического центра. Эффекты снижения симпатического влияния на сердце оценивались на фоне развития максимального действия анаприлина — через 1-1,5 ч после его приема проводилась повторная проба с ФН.

Проба Вальсальвы. Проба Вальсальвы отражает сохранность афферентного, центрального и эфферентного звеньев барорефлекса. Пациент после неглубокого вдоха выдыхает в трубку, соединенную с манометром, в течение 15с, поддерживая давление на выдохе 40 мм.рт.ст. Во время пробы с натуживанием и в течение 30 с после ее прекращения проводится непрерывная регистрация ЭКГ. В ходе теста выделяют 4 фазы (I и IV — отражают вагусные влияния, II и III — симпатические). Наличие зависимости ЖА от парасимпатического отдела АНС подтверждается усилением эктопической активности в вагусные фазы пробы Вальсальвы.

Динамометрический тест. Во время регистрации ЭКГ пациент сжимает динамометр в течение 3 мин с приложением наибольшего усилия в последние 30 с. Результаты пробы оцениваются по разнице между диастолическим АД (ДАД) на 3-й мин проведения пробы и исходным уровнем, что характеризует симпатические влияния на сосуды при повышенной нагрузке. Однако, учитывая прирост АД при проведении данной пробы, обусловленный увеличением, в основном, тонуса сосудов, вероятно, в конце этой пробы активируется вагозависимый механизм обратной связи — артериальный барорефлекс. Таким образом, по преимущественному влиянию на сердце она может расцениваться как проба, провоцирующая повышение и активности парасимпатического отдела АНС.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. ЭхоКГ проводилась для определения структурно-функционального состояния миокарда на аппарате Vingmed CFM-800 (фирма «Sonotron», Германия). С помощью М- и D-режимов оценивались размеры камер сердца, толщина миокарда, изменения клапанов и аорты, глобальная (по Simpson) и локальная сократительная способность миокарда. Проводилась доплерографическая оценка регургитации, трансмитрального кровотока и диастолической функции миокарда. ЭхоКГ была выполнена всем пациентам в отделении функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России научным сотрудником НИЛ электрокардиологии Ананьевой Н.И.

Ментальные пробы. Согласно данным литературы о влиянии ментальных тестов на АНС, они использовались как функциональные пробы для оценки влияния психоэмоционального напряжения на желудочковый эктопический очаг и включали: ментальный тест Струпа (МТС); арифметический счет (АС); возврат/воспроизведение гнева (ВГ); разговор о болезни (РБ). Так, большинством исследователей показано, что во время МТС и ВГ происходит активация симпатического отдела АНС. Проба АС известна влиянием как на активность бета-адренорецепторов, так и на парасимпатический отдел АНС (Обрист П.А., 1981). Описание методики проведения проб представлено в разделе ПД.

Данные об оценочных критериях МП у пациентов с ЖА без структурной патологии сердца в литературе отсутствуют. На основании результатов диссертационного исследования был разработан способ оценки ментальных стресс-тестов и получен патент.

Результаты проб оценивались по следующим критериям. Проба считалась отрицательной в следующих вариантах: при отсутствии динамики ЖА, а также изменении количества ЖЭК менее чем в два раза, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Проба считалась положительной в следующих вариантах: при исчезновении ЖА или уменьшении в два и более раз количества ЖЭК, а также при появлении ЖА или увеличении в два и более раз количества ЖЭК. Учитывались, как количественные, так и качественные характеристики ЖА. Так, появление парных ЖЭК, ускоренных идиовентрикулярных ритмов, неустойчивых пароксизмов ЖТ, а также ЖА

другой морфологии, расценивалось как положительная проба. Во время каждой пробы производилась запись ЭКГ и АД, между каждой пробой был период покоя (релаксации) длительностью 3 мин. В конце пробы ВГ проводилась субъективная оценка воздействия пробы на респондента путем опроса: удалось ли пациенту пережить то эмоциональное состояние, о котором он рассказывал. Как и при пробе с ФН оценивались реакции АД и ЧСС, а также учитывались вегетативные реакции и невербальное поведение респондента (жесты, движения, позы, выражение лица, мимика, голосовые характеристики, скорость речи и т.д.) (Корсини Р., Ауэрбах А., 2006).

Психологическая диагностика. В ходе ПД использовались клинико-психологический и экспериментально-психологический методы:

- Личностные особенности оценивались в процессе беседы с пациентом.
- МТС или как его еще называют Stroop-color word test основан на предъявлении изображений или карточек с надписями двух видов. Один вариант представленной информации сделан так, что, совпадают слова и цвета (конгруэнтная информация). При другом варианте представленной информации – слова и цвета не совпадают (неконгруэнтная информация). Струп-эффект основан на способности человека читать слова более быстро и автоматически, чем различать наименования цветов. Оценка скорости переработки информации и количества допущенных ошибок позволяет судить о концентрации внимания в условиях информационных нагрузок.
- Тест ВГ: пациента просили в течение 4 мин описать словесно в подробностях произошедшее в течение последних 3-х месяцев личное событие, которое вызвало чувство гнева, и по-прежнему продолжало вызывать чувство гнева. Для оказания помощи субъекту в процессе припоминания экспериментатор использует подсказки такие как "Как вы себя чувствовали, когда это случилось?" (Boltwood et al., 1993; Gottdiener et al., 2003; Suarez et al., 2004).
- В качестве методики, имитирующей острый ментальный стресс, была использована стандартная психофизическая нагрузочная проба – АС (Steptoe A., 1991; Вейн А.М., 2003). Существуют разные техники проведения этой пробы. В данной работе участника просили последовательно вычитать в уме из трех/четырёхзначного числа цифру 7/13. Тест сопровождается порицательной критикой: «Как можно быстрее, как можно меньше ошибок».
- Проба РБ является модификацией пробы «разговора на значимые темы». Было установлено, что для пациентов с ЖА наличие самого заболевания и, соответственно, разговор о нем, является значимым психоэмоциональным фактором.
- Интегративный тест тревожности (ИТТ) (методика разработана в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, авторы: д.м.н, проф. Л.И.Вассерман, канд.психол.наук А.П. Бизюк, канд. мед.наук Б.В. Иовлев, 1997/2005);
- Шкала нервно-психического напряжения (Т.А. Немчин, 1981/1995);
- Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга (Zung W. Et al., 1984, в адаптации Рыбаковой Т.Г., Балашовой Т.Н., 1988);
- Оценка доминирующего психического состояния (Л.В. Куликов, 2003);
- Анкета оценки КЖ Либис для больных с аритмией (2003).
- Все пациенты консультировались психотерапевтом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, к.м.н., научным сотрудником Полтораком С.В.

Статистическая обработка полученных результатов. Организация исследования и анализ данных проводились в соответствии с требованиями доказательной медицины. Была сформирована

база данных исследования. Полученные результаты обрабатывались научным сотрудником лаборатории биостатистики научно-исследовательского отделения математического моделирования и анализа ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России Солнцевым В.Н. с помощью статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США). При первичном и разведочном анализе для оценки однородности групп использовались вычисления основных статистик, а также кластерный анализ и анализ главных компонент. При сравнении групп между собой по отдельным показателям использовались непараметрические критерии и методы множественных сравнений; при сравнении по совокупности показателей — дискриминантный анализ. При анализе влияния терапии использовались непараметрические критерии для связанных выборок. Анализ ассоциаций между показателями проводился с использованием коэффициентов корреляции Спирмена. При анализе одиночных сравнений различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; при параллельном сопоставлении нескольких показателей или нескольких групп в соответствии с принципом Бонферрони использовалось значение $p = 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с дизайном исследования, рекомендациями психотерапевта и желанием пациента все больные были разделены на следующие группы: 1) ПК, 2) ПФП, 3) ПФП с ПК и 4) группу контроля. Характеристика ЖА по данным ХМ представлена в табл.1.

Группу 1 составили 17 человек (9 мужчин и 8 женщин, в возрасте от 21 до 63 лет, средний возраст $43,5 \pm 12,5$ лет) с желудочковыми нарушениями ритма как в дневное, так и в ночное время по данным ХМ. Парные ЖЭК регистрировались у 9 (53%) пациентов, пароксизмы неустойчивой ЖТ у 4 (24%). У всех больных была зарегистрирована мономорфная ЖА. Пациентам 1 группы психологом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России научным сотрудником НИЛ электрокардиологии Цуриновой Е.А. проводилась индивидуальная ПК (когнитивная, песочная, арт – терапии) в течение 3-6 месяцев.

Группу 2 составили 19 пациентов (5 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 26 до 73 лет, средний возраст $48,6 \pm 13,6$ года) с ЖА как в дневное, так и в ночное время по данным ХМ. Парные ЖЭК регистрировались у 11 (59%) пациентов, пароксизмы неустойчивой ЖТ у 3 (16%). Мономорфная ЖА была зарегистрирована у 9 (67%), полиморфная ЖА — у 10 (53%) пациентов. Всем больным 2 группы в качестве ПФП назначался мебикарум (адаптол АО «Олайнфарм») – «атипичный» анксиолитик в средней суточной дозе 1500 мг/сут. в течение 3 месяцев. Предпочтение было отдано данному средству, ввиду отсутствия у него привыкания и ряда побочных эффектов, свойственных многим ПФП (таких как миорелаксация, нарушение координации движений, снижение умственной и двигательной активности). Прием мебикарума возможен в течение активного рабочего дня и длительного срока, о чем свидетельствуют многочисленные литературные сведения последних 10 лет.

В группу 3 вошло 15 пациентов, (8 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 23 до 55 лет, средний возраст $39 \pm 8,4$ года) с ЖА как в дневное, так и в ночное время по данным ХМ. Парные ЖЭК регистрировались у 13 (87%) пациентов, пароксизмы неустойчивой ЖТ у 3 (20%). Мономорфная ЖА была зарегистрирована у 9 (60%), полиморфная ЖА — у 6 (40%) пациентов. Всем больным 3 группы была назначена комбинированная терапия (ПФП+ПК): в качестве ПФП назначался мебикарум в суточной дозе 1500 мг и проводилась индивидуальная ПК (когнитивная, песочная, арт - терапии).

В группу контроля вошло 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 18 до 52 лет, средний возраст $36,8 \pm 8,8$ года) с ЖА дневного типа по данным ХМ. Парные ЖЭК регистрировались у 9 (60%) пациентов, пароксизмы неустойчивой ЖТ у 9 (60%). Мономорфная ЖА регистрировалась у 12 (80%) и полиморфная ЖА — у 3 (20%) пациентов. Все пациенты этой группы отказались от какой-либо терапии, но согласились войти в исследование для дальнейшего наблюдения.

Таблица 1. Комплексность желудочковой аритмии по данным холтеровского мониторингирования в группах до терапии

Показатель	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=15)	Контрольная группа (n=15)
Одиночные ЖЭК	$7560 \pm 2294,8$	$7848 \pm 2339,5$	$8073 \pm 2158,6$	$6195 \pm 993,3$
Парные ЖЭК	$83 \pm 41,8$	$47 \pm 24,2$	$33 \pm 11,2$	$102 \pm 48,8$
Пароксизмы неустойчивой ЖТ	$4 \pm 2,1$	$2 \pm 0,2$	$6 \pm 2,4$	$6 \pm 2,5$

Обозначения: ЖЭК – желудочковые эктопические комплексы, ЖТ – желудочковая тахикардия.

Учитывая малочисленность групп больных и лимитированное число критериев включения, рандомизация не могла быть использована для получения убедительных данных об однородности групп. Для описания исходного состояния пациентов и динамики их характеристик был использован вариант многофакторного анализа — анализ главных компонент (ГК). Следует отметить, что первые пять ГК заметно выделялись по информативности, на их долю пришлось 53,5% всей информации. Анализ этих первых ГК показал, что 1-я ГК в основном образована количеством ЖЭК по данным ХМ и при проведении МП, ДТ, а также суммарным показателем тревожности по данным психологических опросников. 2-я ГК включала в себя показатели ЧСС по данным ХМ, а также два показателя ЖЭК, не вошедших в 1-ю ГК и показатель «фобический компонент», составляющий тревожности по данным ИТТ. Остальные показатели психологических опросников вошли в разных комбинациях в следующие 3 ГК, куда также вошли некоторые показатели ЖЭК и ЧСС.

На рис. 1 отчетливо видно, что пациенты 4-х групп достаточно хорошо «перемешаны», т.е. группы друг от друга исходно не отличаются. Лишь два пациента из 2-й группы: № 15 и № 26, имеют статистически незначимое различие в показателях. Однако, учитывая малочисленность выборки, они были включены в исходный анализ.

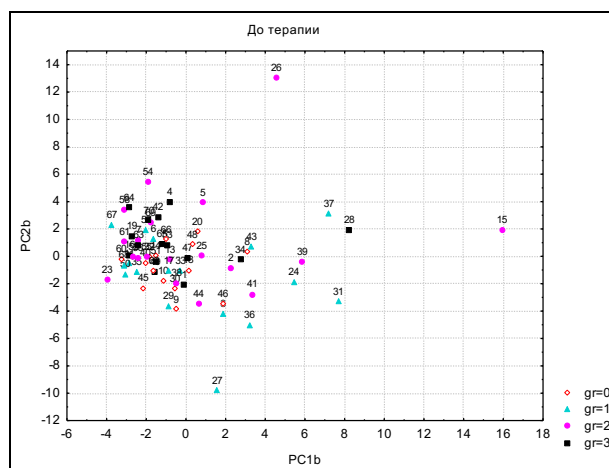


Рисунок 1. Исходное распределение пациентов исследуемых групп на плоскости значений первых двух главных компонент в конце периода наблюдения

Таким образом, по основным совокупностям сформированные естественным образом группы с различной терапией и группа контроля были однородны и должным образом сбалансированы.

По данным нагрузочных проб были выявлены следующие особенности ЖА.

В 1 группе (n=17) во время нагрузочной пробы ЖА:

- появлялись и прогрессировали у 1 человека (6%),
- нарастали по сравнению с исходным уровнем у 1 обследуемого (6%),
- уменьшались и/или исчезали у 12 пациентов (71%),
- отсутствовали в ходе всего периода ФН у 3 человек (18%).

Во 2 группе (n=19) во время нагрузочной пробы ЖА:

- нарастали по сравнению с исходным уровнем у 4 пациентов (21%),
- уменьшались и/или исчезали у 9 человек (47%),
- отсутствовали в ходе всего периода ФН у 6 больных (32%).

В 3 группе (n=15) во время нагрузочной пробы ЖА:

- появлялись и прогрессировали у 3 человек (20%),
- нарастали по сравнению с исходным уровнем у 1 больного (7%),
- уменьшались и/или исчезали у 5 пациентов (33%),
- отсутствовали в ходе всего периода ФН у 6 обследуемых (40%).

В группе контроля (n=15) во время нагрузочной пробы ЖА:

- появлялись и прогрессировали у 1 больного (7%),
- нарастали по сравнению с исходным уровнем у 5 человек (33%),
- уменьшались и/или исчезали у 6 обследуемых (40%),
- отсутствовали в ходе всего периода ФН у 3 пациентов (20%).

Во всех группах преобладали пациенты с высокой/очень высокой толерантностью к ФН. Не было существенных различий между группами в средних показателях исходной и достигнутой ЧСС на пике ФН, длительности выполненного теста и реакции АД на нагрузку. Результаты пробы с ФН в 100% случаев оставались отрицательными в течение всего исследования.

За время наблюдения (3, 6 и 12 месяцев) по данным ЭхоКГ ни у одного пациента не было выявлено структурных изменений сердца. Также в динамике не было диагностировано ни одного случая ССЗ.

При анализе жалоб и анамнестических данных были выявлены общие закономерности клинического течения ЖА. У большинства пациентов (n=63, 65%) имелось соответствие между разнообразными неприятными ощущениями и нарушениями ритма, что подтверждалось дневниковыми записями по данным ХМ. При детальном опросе была обнаружена взаимосвязь между возникновением нарушений ритма и острым и/или хроническим стрессом (проблемная ситуация на работе, в семье, потеря/болезнь близкого человека и т.д.).

Для оценки участия АНС в аритмогенезе анализировались как субъективные ощущения пациентов (связь ЖА с нагрузкой), так и данные объективных исследований (ХМ, пробы Вальсальвы, ФН, ДТ, результаты фармакологических проб). При опросе было выяснено, что 11 (17%) пациентов связывали появление аритмии с ФН, 30 (45%) с состоянием покоя и 25 (38%) ощущали ее как в покое, так и во время нагрузки.

Сравнительный анализ показателей ментальных проб до терапии.

Сравнительная оценка двух методик измерения АД при проведении МП: ручное измерение АД по методу Короткова и использование «непрерывной неинвазивной регистрации АД (beat to beat)» с помощью прибора Finometr Pro показала, что использование ручного измерения АД

наиболее чувствительно, а это, в свою очередь, вероятно, связано с наличием ЖА, приводящим к неверным результатам машинного измерения. Таким образом, проведение МП доступно в любом лечебно-профилактическом учреждении, в том числе амбулаторного типа.

Согласно первой задаче исследования, был проведен сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров и ЖА при выполнении ментальных тестов, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров и количества желудочковых аритмий при проведении ментальных проб в общей группе пациентов исходно

Проба/показатель	САД	ДАД	ЧСС	ДП	ЖА
р Фридмана	<0,0001	0,07	0,009	0,0002	0,06
Коэффициент Кендалла	0,32	0,08	0,13	0,22	0,05
Ментальный тест Струпа	1,91	2,17	2,34	2,10	2,51
Возврат/воспроизведение гнева	3,53	2,69	3,05	3,34	2,85
Арифметический счет	2,34	2,22	1,95	2,00	2,24
Разговор о болезни	2,21	2,91	2,66	2,55	2,40

Обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДП – двойное произведение, ЖА – желудочковая аритмия.

Из табл. 2 следует, что статистически значимо МП отличались между собой лишь по изменению гемодинамических показателей. Однако выделить наиболее информативную пробу для диагностики ЖА, обусловленной психоэмоциональным напряжением, у пациентов без структурной патологии сердца не удалось.

Таким образом, необходимо применение всего предложенного комплекса ментальных тестов для оценки влияния психоэмоционального фактора на аритмогенез у пациентов с ЖА – применение одного или двух МП может быть недостаточно информативным.

Взаимосвязь между психоэмоциональным фактором и преобладанием того или иного звена автономной нервной системы в генезе желудочковой аритмии у пациентов с тревожными невротическими расстройствами. В ходе исследования было выявлено преобладание пациентов с ЖА «покоя» (вагусзависимые) – 32 человека (48%), по сравнению с «нагрузочными» (симпатозависимые) – 16 больных (25%). Результаты пробы Вальсальвы также продемонстрировали преобладание пациентов с «вагусзависимой» аритмией – 29 человек (44%), по сравнению с «симпатозависимой» ЖА – 6 больных (9%). Во всех группах до лечения значение ЦИ было выше нормы, что еще раз указывает на преобладающее влияние парасимпатического отдела АНС и повышенную чувствительность сердечного ритма к симпатическим стимуляциям.

Для анализа взаимосвязи между психоэмоциональным фактором и АНС в генезе ЖА был проведен сравнительный анализ (Т-критерий) между множествами показателей: ЖА при проведении ДТ, пробы Вальсальвы и ЖА при проведении МП (МТС, ВГ, АС и РБ). В ходе анализа были получены данные, косвенно отражающие состояние АНС при проведении МП. Так, появление/увеличение ЖА при МТС ассоциирована с увеличением активности как симпатического, так и парасимпатического отдела АНС. Появление/увеличение ЖА при ВГ ассоциировано с увеличением активности симпатического отдела АНС. Проба АС, как и проба РБ, отражает вагусное влияние на желудочковый эктопический очаг. Впервые было продемонстрировано, что увеличение парасимпатической активности в большей степени отражает исчезновение или уменьшение ЖА при МП.

Для анализа взаимосвязи между тревожностью и АНС в генезе ЖА был проведен сравнительный анализ (Т-критерий) между следующими показателями: высокий/низкий уровни

ситуативной и личностной тревожности и ЖА при проведении МП, ДТ, пробы Вальсальвы. Оказалось, что у пациентов с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности достоверно значимо меньше ЖА индуцируется в 3 фазу пробы Вальсальвы ($0,5 \pm 0,9$; $0,7 \pm 1,0$; $p < 0,05$), чем у пациентов с низким уровнем ситуативной и личностной тревожности соответственно ($1,3 \pm 1,6$; $1,6 \pm 2,1$; $p < 0,05$). Это свидетельствовало об изначально повышенном уровне симпатической активности АНС у пациентов с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности. По данным анализа сопряженности между ответом ЖА при проведении МП и тревожностью было получено, что только пациенты с высоким уровнем личностной тревожности достоверно чаще реагировали как увеличением/появлением, так, и исчезновением/уменьшением аритмии во время МП.

Проведенное исследование (анализ сопряженности и сравнительный) обнаружило взаимосвязь между психоэмоциональным фактором, тревожностью и состоянием АНС в генезе ЖА. Выявленная различная реакция АНС при проведении МП (МТС, ВГ, АС и РБ) еще раз продемонстрировала целесообразность применения всего комплекса ментальных тестов для оценки вклада психоэмоционального фактора и АНС на аритмогенез.

Сравнительный анализ показателей ментальных проб и пробы с физической нагрузкой. Сравнительный анализ гемодинамических параметров, представленный в табл. 3, демонстрирует их увеличение, как при проведении МП, так и пробы с ФН. При этом наиболее выраженное возрастание параметров гемодинамики (систолическое АД (САД), ЧСС, двойное произведение (ДП)) наблюдалось во время проведения пробы с ФН и ВГ, а ДАД – во время пробы РБ.

Таблица 3. Сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров при проведении ментальных и нагрузочных проб до терапии

Проба/показатель	САД	ДАД	ЧСС	ДП
p Фридмана	<0,0001	0,04	<0,0001	<0,0001
Коэффициент Кендалла	0,38	0,08	0,52	0,56
Ментальный тест Струпа	2,19; 15; (10; 25)	3,03; 10; (0; 15)	2,72; 14; (3; 26)	2,34; 26; (10; 51)
Возврат/воспроизведение гнева	4,72; 31; (22; 45)	3,98; 12; (9; 15)	3,67; 21; (8; 27)	4,03; 51; (30; 73)
Арифметический счет	3,00; 20; (15; 28)	3,28; 10; (5; 15)	2,16; 4; (2; 15)	2,28; 23; (19; 31)
Разговор о болезни	2,67; 15; (7; 25)	4,10; 13; (9; 16)	3,02; 11; (5; 26)	2,83; 25; (15; 47)
Проба с физической нагрузкой	5,02; 40; (30; 50)	2,84; 10; (0; 10)	6,00; 70; (66; 81)	6,00; 139; (128; 171)

Обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДП – двойное произведение.

Отсутствие корреляции между результатами ментальных и нагрузочных проб по изменению реакции ЖА указывает на различный механизм их влияния на эктопический очаг. Это в свою очередь, еще раз показывает, что МП являются самостоятельными исследованиями и дополняют нагрузочные пробы.

Динамика данных психологической диагностики. Анализ результатов, представленных в табл. 4, свидетельствует о том, что показатели опросников, оценивающих психоэмоциональное состояние пациентов, статистически значимо улучшились в группах с различной терапией по сравнению с контрольной. При этом в 3-й группе (с комбинированной терапией) улучшение наиболее заметно. В контрольной группе динамика отсутствовала.

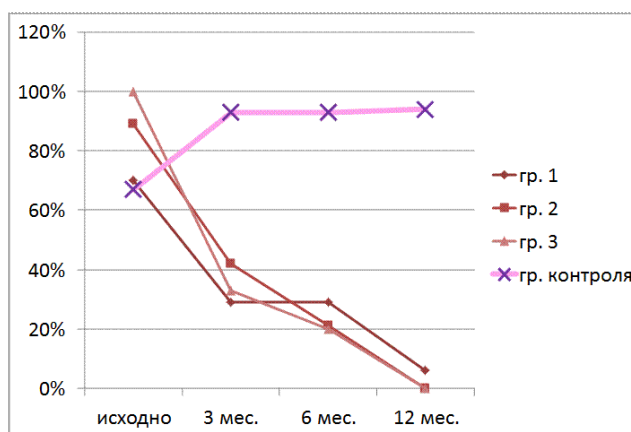
Динамика результатов психологического тестирования по данным анкеты ИТТ после лечения показала статистически значимое уменьшение уровня тревожности в группах, получавших терапию, в отличие от группы контроля (рис. 3). При этом наибольшее снижение уровня тревожности, как ситуативной, так и личностной, было в группе с комбинированной терапией.

Результаты, полученные с помощью анкеты «КЖ больного с аритмией», показали, что, несмотря на то, что КЖ нарушалось у большей части пациентов 64 (97%), снижение было незначительным – $25,6 \pm 16,4$ балла в среднем.

Таблица 4. Сравнительный анализ данных психологической диагностики в динамике

Показатель	Гр. контроля (n=17)	Гр. 1 (n=19)	Гр. 2 (n=15)	Гр. 3 (n=15)	Медианный критерий	Критерий Краскела-Уоллиса	Сравнение
Ситуативная тревожность	0,5; (0; 2)	-1; (-3; 0)	-2; (-3; -1)	-2; (-3; -1)	0,0008	0,003	0 v 1-3
Личностная тревожность	0; (0; 1)	-1; (-2; 0)	-1; (-2; 0)	-1; (-3; -1)	0,003	0,01	0 v 3
Качество жизни	10; (4; 12)	-7; (-16; -3)	-9; (-23; -4)	-12; (-26; -2)	0,001	<0,0001	0 v 1-3
Активное отношение к жизни	-2; (-4; 2)	5; (2; 11)	15; (2; 17)	10; (3; 12)	0,0008	0,001	0 v 1-3
Бодрость	-6; (-2; 1)	4; (-2; 7)	8; (-3; 14)	8; (1; 13)	0,002	0,002	0 v 2,3
Высокий жизненный тонус	-1; (-4; 2)	2; (0; 9)	8; (3; 16)	8; (4; 14)	0,002	0,0001	0 v 2,3
Раскованность	-4; (-9; 2)	0; (-2; 4)	2; (0; 11)	8; (0; 13)	0,14	0,001	0 v 2,3
Устойчивость эмоционального тона	-5; (-8; -2)	3; (0; 6)	5; (-6; 9)	8; (0; 10)	0,003	0,001	0 v 2,3
Нервно-психическое напряжение	10; (0; 17)	-5; (-7; 0)	-6; (-15; 0)	-12; (-19; -2)	0,006	<0,0001	0 v 1-3

Рисунок 3. Количество пациентов (в %) с высоким/повышенным уровнем тревожности по данным интегративного теста тревожности в ходе исследования



Наличие сопутствующей патологии у половины пациентов в виде заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, синдром раздраженного кишечника, хр. холецистит), астенического и вегетативного синдромов указывают на проявлении психосоматической патологии в виде поражения других органов и систем, что еще раз подтверждает ведущую роль психоэмоционального фактора в генезе ЖА.

Таким образом, проведение ПД позволяет оценить психоэмоциональное состояние пациента и помогает в выборе способа лечения желудочковых нарушения ритма у пациентов без структурной патологии сердца с коморбидными ТНР.

Корреляционный анализ между данными психологической диагностики и показателями холтеровского мониторинга. Связь между возрастом пациента, количеством,

видом ЖА и КЖ отсутствовала. Отсутствие корреляции между данными ХМ и психологическими тестами до терапии указывает на то, что характеристики психоэмоционального состояния пациента не ассоциировались с количественными и качественными характеристиками ЖА.

Динамика желудочковой аритмии по данным тредмил-теста в результате терапии. Анализ динамики поведения ЖА через 3, 6, 12 месяцев по сравнению с исходными данными показал, что в группах пациентов, получающих терапию, уменьшилось количество больных с аритмиями во время пробы с ФН в отличие от группы контроля, в которой, наоборот, у одной пациентки ЖА из аритмии «покоя» стала «нагрузочной».

Результаты сравнительного анализа между данными ментальных проб по реакции желудочковой аритмии до и после терапии. В результате анализа было выявлено статистически значимое уменьшение пациентов с «положительными» ментальными тестами в группах, получающих различную терапию. Таким образом, подобранная терапия была не только патогенетической, но и имела долгосрочный эффект. В контрольной группе прослеживалась тенденция к увеличению количества «положительных» МП.

Оценка изменений комплексности желудочковых аритмий после лечения. При анализе данных ХМ в группах больных, получающих терапию, было выявлено снижение числа пациентов с желудочковыми нарушениями ритма высокой комплексности. Причем, если через 3 месяца в большей степени это было выражено в группе с комбинированной терапией (ПФП+ПК), то к 12 месяцам наблюдения по сравнению с исходным уровнем было выявлено практически одинаковое уменьшение доли больных с пароксизмами неустойчивой ЖТ во всех группах с терапией. У большей части пациентов наблюдалось полное подавление желудочковой эктопической активности. В контрольной группе прослеживалась тенденция к увеличению числа пароксизмов неустойчивых пароксизмов ЖТ.

Динамика количества различных видов желудочковой аритмии по данным холтеровского мониторирования до и после терапии. Уже через три месяца после терапии было выявлено статистически значимое снижение количества одиночных ЖЭК в 1-3 группах (табл. 5). При этом в группе с комбинированной терапией оно было более выраженным. В течение всего времени наблюдения (3, 6, 12 месяцев) в группах пациентов, получающих терапию, прослеживалась тенденция к уменьшению одиночных ЖЭК.

Таблица 5. Сравнительный анализ одиночных желудочковых эктопических комплексов по данным холтеровского мониторирования в группах пациентов с терапией через 3 месяца

Показатель	До терапии	После терапии	p знаков	p Вилкоксона
ОЖЭК в сутки (в час)	315; (154; 460)	59; (1; 206)	<0,0001	<0,0001
ОЖЭК днем (в час)	286; (134; 474)	31; (1; 165)	<0,0001	<0,0001
ОЖЭК ночью (в час)	249; (88; 516)	15; (0; 134)	0,002	0,0001

Обозначения: ОЖЭК – одиночные желудочковые эктопические комплексы.

Наименьшее число парных ЖЭК наблюдалось через 12 месяцев после терапии. При этом более выраженное снижение наблюдалось в группе с комбинированной терапией. Особенностью контрольной группы было статистически значимое уменьшение парных ЖЭК через 3 месяца наблюдения. Однако через 6, 12 месяцев была заметна тенденция к резкому увеличению их количества. Сходная картина касалась и изменений количества пароксизмов неустойчивых ЖТ в группах пациентов, получающих терапию. В контрольной группе прослеживалась тенденция к увеличению числа пароксизмов неустойчивых ЖТ в течение всего времени наблюдения.

Сравнительная оценка эффективности лечения идиопатической желудочковой аритмии у пациентов с коморбидными тревожными невротическими расстройствами с помощью монотерапии психофармакологическим препаратом, психокоррекции и их сочетанием. Эффективность терапии в 3-х временных точках оценивалась исходя из общепринятых критериев: уменьшение общего количества ЖЭК на 50 %, парных на 90 %, полное устранение пароксизмов неустойчивых ЖТ.

Данные анализа ГК в конце периода наблюдения продемонстрировали, что, как и до терапии, первые пять ГК заметно выделялись по информативности, на их долю пришлось 55% всей информации. При анализе структуры этих первых ГК было получено, что структура 1-ой ГК близка к таковой до терапии и включала большинство показателей ЖЭК без показателей психологических опросников, которые вошли во 2-ю ГК. Показатели ЧСС вошли только в 3-ю ГК, что может свидетельствовать об их относительно слабой подверженности терапии. Отдельные показатели данных ХМ, МП, ДТ вошли в разных комбинациях в следующие 2 ГК.

На рис. 4 видно, что пациенты 4-х групп достаточно сильно разделились. Почти идеально отличается от всех контрольная группа. Остальные три группы сильно «перемешаны» по значениям первых двух ГК. Пациенты из 2-й группы: № 15 и № 26 показали очень сильный эффект терапии и несколько неожиданно выделился пациент № 23.

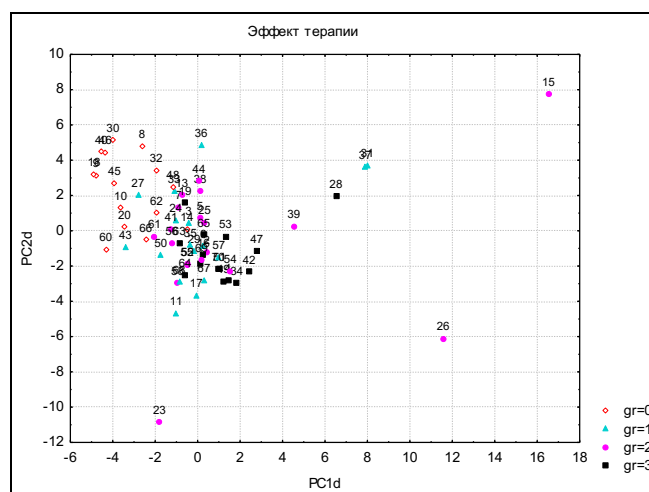


Рисунок 4. Распределение пациентов исследуемых групп на плоскости значений первых двух главных компонент в конце периода наблюдения

По данным, представленным на рис. 5, четко прослеживается положительная динамика в виде уменьшения ЖА во всех группах с терапией, при этом в группе с комбинированной терапией уменьшение количества ЖА наиболее выражено. В контрольной группе прослеживалась тенденция к увеличению ЖА. Та ким образом, уже через 3 месяца терапия была эффективна как в отношении одиночных, так и пароксизмов неустойчивых ЖТ.

Кроме того замечена тенденция к уменьшению желудочковых нарушений ритма в течение всего времени наблюдения. При этом следует отметить, что если через три месяца более выраженное уменьшение ЖА было в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, то через 6, 12 месяцев различий между больными с различной терапией практически не наблюдалось.

Таким образом, лечение ПК, ПФП и их сочетанием имеет долгосрочный эффект у пациентов с ЖА без структурной патологии сердца. Итак, в ходе работы выяснилось, что сочетание ПФП и ПК наиболее эффективно у пациентов с ЖА и коморбидными ТНР.

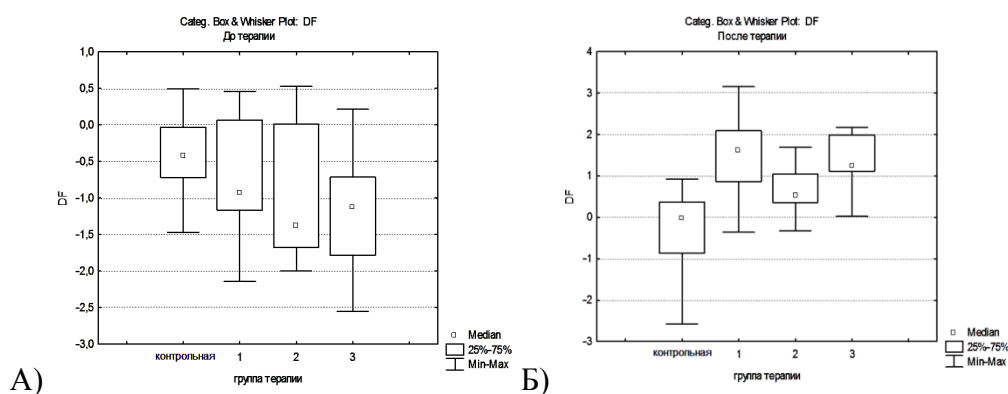


Рисунок 5. Соотношение групп А) до терапии Б) после терапии

В табл. 6 продемонстрировано, что у пациентов контрольной группы (без терапии) прослеживалась тенденция к увеличению одиночных ЖЭК и неустойчивых пароксизмов ЖТ в течение всего времени наблюдения.

Таблица 6. Изменение желудочковой аритмии по данным холтеровского мониторирования у пациентов контрольной группы

Характеристика аритмии	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Одиночные ЖЭК	↑ на 32,5%	↑ на 22,9%	↑ на 32,2%
Парные ЖЭК	↓ на 81,1%*	↑ на 62,8%	↑ на 71,2%
Пароксизмы неустойчивой ЖТ	↑ на 43,8%	↑ на 34,6%	↑ на 32,8%

Обозначения: ЖЭК – желудочковые эктопические комплексы, ЖТ – желудочковая тахикардия, * – $p < 0,05$, ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение.

Таким образом, результаты терапии (данные ХМ, ПД и МП) подтверждают психогенный характер ЖА и доказывают причинно-следственную связь с ТНР: после нормализации психоэмоционального состояния пациентов (устранения высокого уровня тревожности) отмечалось достоверное и длительное снижение ЖА, т.е. лечение было патогенетическим.

В случае недостаточной эффективности предложенной терапии, пациентам были добавлены к лечению ААП, подобранные с учетом преимущественного влияния симпатического (2 пациента – бета-адреноблокаторы) или парасимпатического (1 больной – ААП IC класса) отделов АНС на аритмогенез. Был получен достаточный антиаритмический эффект при добавлении малых доз ААП.

Результаты данной работы свидетельствуют о доброкачественном течении ЖА у пациентов без структурной патологии сердца с ТНР, лечение которых можно осуществлять с помощью различных видов психокорректирующей терапии. В данной работе достоверно показано, что дифференцированный подход к выбору терапии ЖА должен проводиться с учетом следующих факторов: установления характера аритмии, исключения ее связи с ИБС/другими ССЗ, оценки влияния психологических особенностей пациента и АНС на аритмогенез.

Выводы

1. Использование ментальных проб позволяет оценить вклад психоэмоционального фактора в аритмогенез у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами, при этом целесообразно использовать весь предложенный комплекс ментальных тестов, так как результаты сравнительного анализа не позволили выделить одну «универсальную» пробу.

2. Данные ментальных проб, психологической диагностики и результатов терапии свидетельствуют о значимой роли тревожных невротических расстройств в генезе желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца.
3. У пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и тревожными невротическими расстройствами выявлены различия в реакции автономной нервной системы при проведении ментальных проб (ментальный тест Струпа, возврат/воспроизведение гнева, арифметический счет, разговор о болезни).
4. Ментальные и нагрузочные пробы необходимо включать в алгоритм обследования пациентов с желудочковыми аритмиями ввиду различного влияния психоэмоционального и физического стрессов, как триггеров, на желудочковый эктопический очаг.
5. Лечение пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами эффективно как с помощью монотерапии психофармакологическим препаратом, психокоррекцией, так и их сочетанием и приводит к долгосрочному антиаритмическому эффекту.

Практические рекомендации

Целесообразно использовать предложенный алгоритм ведения пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями, включающий проведение ментальных проб и психологической диагностики.

Необходимо применять предложенный комплекс ментальных тестов (ментальный тест Струпа, возврат/воспроизведение гнева, арифметический счет, разговор о болезни) для оценки влияния психоэмоционального фактора на аритмогенез у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами.

Патогенетически обосновано включение психофармакологического препарата и психокоррекции в терапию пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и коморбидными тревожными невротическими расстройствами.

При недостаточном эффекте психофармакологического препарата следует рассмотреть вопрос о добавлении антиаритмического в зависимости от преобладания симпатического или парасимпатического звеньев автономной нервной системы в генезе желудочковой аритмии.

Список основных печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Трешкур, Т.В. Поиск оптимального лечения желудочковой аритмии неишемической природы у пациентов с тревожными расстройствами. / Трешкур Т.В., Цуринова Е.А., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю. // Терапевтический архив. – 2012. – 84(12). – С. 35-39.**
2. **Цуринова, Е.А. Случай эффективного лечения психогенной желудочковой аритмии анксиолитиком адаптолом. / Цуринова Е.А., Трешкур Т.В., Ильина Д.Ю. // Терапевтический архив. – 2013. – 85(3). – С. 94-97.**
3. **Трешкур, Т.В. Определение этиологических факторов и электрофизиологических особенностей желудочковой аритмии у больного ИБС – основа успешной терапии. / Трешкур Т.В., Панова Е.А., Чмелевский М.П., Цуринова Е.А., Ильина Д.Ю., Жданова О.Н. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – 7(4). – С. 112-117.**
4. **Шляхто, Е.В. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями. / Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Жданова О.Н., Тихоненко В.М., Цуринова Е.А., Ильина Д.Ю., Лось М.М. // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С. 106–112.**

5. Алексеева, Д.Ю. Психосоматический подход в ведении пациентов с желудочковыми аритмиями. / Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Полторац С.В., Солнцев В.Н., Трешкур Т.В. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – 6. – С. 106–112.
6. Алексеева, Д.Ю. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией. / Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., Мамонтов О.В., Трешкур Т.В. // Трансляционная медицина. – 2016. – 3(2). – С. 7-16.
7. Алексеева Д.Ю. Ментальные пробы в диагностике психогенных желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца./Алексеева Д.Ю., Великанов А.А., Солнцев В.Н. // Трансляционная медицина. – 2018. – №1 (5). – С. 25-35.
8. Treshkur, T. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. / Treshkur T, Panova E, Chmelevsky M, Tsurinova E, Ilina D. // Exp. Clin. Cardiol. – 20-8 –2014. – P. 2388-2394.
9. Тулинцева, Т.Э. Желудочковая аритмия и повышенный уровень тревожности, возможности терапии анксиолитиками. / Тулинцева Т.Э., Цуринова А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Ильина Д.Ю. // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – №2 (13). – С. 43-48.
10. Трешкур, Т.В. Пациент с желудочковой аритмией – тактика ведения. / Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Цуринова Е.А., Ильина Д.Ю., Тихоненко В.М. // Трансляционная медицина. – 2015. – 2 (5). – С. 83–90.
11. Способ диагностики желудочковой аритмии, обусловленной психоэмоциональными факторами, у пациентов без структурной патологии сердца [Текст] : пат. 2611948 Рос. Федерация : 51 МПК А 61 В 5/16/02 (2006.01) / Алексеева Д. Ю., Трешкур Т. В., Цуринова Е. А. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. - № 2015156622/15 ; заявл. 28.12.15 ; опубл. 01.03.17, Бюл. № 7. – 3 с.
12. Агарков, М.В. Аритмология: от фундаментальных исследований к стандартам лечения (под редакцией профессора РАН Д.С. Лебедева) / Агарков М.В., Алексеева Д.Ю., Баженова Е.А. и др . – Санкт-Петербург, 2017. – 212 с.

Список сокращений

ААП — антиаритмический препарат
 АД — артериальное давление
 АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка
 АНС — автономная нервная система
 АС — арифметический счет
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ВГ — возврат/воспроизведение гнева
 ГК — главная компонента
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ДП — двойное произведение
 ДТ — динамометрический тест
 ЖА — желудочковая аритмия
 ЖТ — желудочковая тахикардия
 ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИТТ — интегративный тест тревожности

КЖ — качество жизни
МП — ментальные пробы
МТС — ментальный тест Струпа
ПД — психологическая диагностика
ПК — психокоррекция
ПФП — психофармакологический препарат
РБ — разговор о болезни
РЧКА — радиочастотная катетерная абляция
САД — систолическое артериальное давление
ССС — сердечно-сосудистая система
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТНР — тревожные невротические расстройства
ФН — физическая нагрузка
ХМ — холтеровское мониторирование
ЦИ — циркадный индекс
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография