

Жабина Екатерина Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ВЫЯВЛЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
АРИТМИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ, С УЧЕТОМ ИХ
КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

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:

Нифонтов Евгений Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии имени Г.Ф. Ланга, профессор

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «26» декабря 2022 года в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке 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 <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы Актуальность и степень разработанности темы исследования

Известно, что нарушения сердечного ритма могут возникнуть у человека любого возраста и пола (Zorzi A. et al, 2018; Surget E. et al, 2021). Но именно желудочковые аритмии (ЖА) чаще всего являются непосредственной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) и одним из первых симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), часто осложняющихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имеющих неблагоприятный прогноз, в связи с чем изучению этих аритмий уделяется повышенное внимание во всем мире (РКО. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020; ESC Guidelines on cardiovascular for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, 2022).

Среди всех аритмий ЖА, индуцированные физической нагрузкой (ЖА-ФН), – особая, наименее изученная и не систематизированная категория нарушений ритма (НР). В то же время существуют сведения о более неблагоприятном прогнозе при ЖА-ФН, чем при ЖА покоя. Имеющаяся разноречивость литературных данных объясняется тем, что дизайн и методы проведенных в разное время исследований значительно отличались: неоднородность изучаемых групп и различные периоды проспективных наблюдений приводили к кардинально противоположным результатам, в связи с чем долгое время клиницисты не придавали ЖА-ФН должного значения (Fleg J.L. et al, 1984; Candinas R.A. et al, 1990). Отсутствует даже единый общепринятый термин для обозначения таких аритмий. В литературе их называют по-разному: индуцированные ФН, нагрузочные, симпатозависимые, катехоламинчувствительные (Батьянова Е.И., 2011, Жабина Е.С., 2017).

Согласно немногочисленным литературным источникам, встречаемость ЖА-ФН варьирует от 19 до 60 % среди всех ЖА. Данные об их выявляемости настолько противоречивы потому, что были получены при использовании различных способов регистрации НР и отсутствии единого мнения о том, какие конкретно ЖА следует считать индуцированными ФН. Показано, что вероятность появления таких аритмий повышается с возрастом, и у лиц старше 50 лет она достигает 50% от общего числа всех ЖА (Мандела В.Д., 1996).

Существуют сведения, что у здоровых людей ЖА возникают при ФН в 19-38% случаев, среди пациентов с ССЗ – до 85%, при этом у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 36-50% случаев, при пролапсе митрального клапана (ПМК) – в 11-75% (Kafka W. et al, 1982; Candinas R.A. et al, 2014). Среди состояний, при которых встречаются ЖА-ФН, кроме ССЗ, описаны эндокринные и психогенные нарушения, изменения активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС), а также токсические влияния, что особенно актуально в настоящее время. Кроме того, данные НР могут долгое время расцениваться как «идиопатические». Однако известно, что ЖА-ФН могут быть первым и длительное время единственным проявлением серьезного заболевания сердца (Кушаковский М.С., 1991, Elhendy A. et al., 2000; Fujiwara M. et al., 2000; Fejka M. et al., 2002). Следовательно, поиск причины нагрузочной ЖА – первый шаг к персонифицированному её лечению и первичной профилактике жизнеугрожающих осложнений – ХСН и ВСС.

Недостаточная изученность этой проблемы связана еще и с тем, что ЖА-ФН нелегко выявить – они отсутствуют при съемке электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, а на высоте ФН при синусовой тахикардии часто не сопровождаются субъективными ощущениями, что не позволяет заподозрить наличие такой аритмии у больного.

Существуют особенности диагностики ЖА-ФН и при холтеровском мониторировании (ХМ): не всегда воссоздаются условия для их индукции, так как пациенты могут вести недостаточно активный образ жизни в день исследования. Кроме того, такие важные характеристики ЖА, как воспроизводимость и прогрессирование при ФН (увеличение количества и комплексности) также порой остаются незамеченными во время ХМ, а проведение

нагрузочных проб при ЖА на практике не распространено. Несмотря на то, что в клинических рекомендациях отражено, что при подозрении на связь ЖА с ФН необходимо выполнить нагрузочную пробу, о том, как заподозрить эту взаимосвязь, учитывая малую симптомность нагрузочных ЖА, сведений нет (РКО. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020). Кроме того, эти указания касаются частных случаев, в то время как необходимо определить категорию лиц, у которой наличие ЖА-ФН высоко вероятно.

Что касается лечения ЖА-ФН, то известно, что бета-адреноблокаторы (β -АБ) являются препаратами выбора, однако насколько они эффективны, также не определено.

Учитывая массу противоречий в вопросах значимости ЖА-ФН, неопределенность их места в классификации, отсутствие разработанных методических аспектов по ведению пациентов с такими аритмиями, изучение данной проблемы становится особенно актуальным.

Цель исследования

Провести анализ клинико-электрокардиографических характеристик желудочковых аритмий, провоцирующим фактором возникновения и прогрессирования которых является физическая нагрузка, определить их клиническую значимость и разработать алгоритм, оптимизирующий тактику ведения пациентов, имеющих такие аритмии.

Задачи исследования

1. Провести клинико-электрокардиографический анализ желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, включая оценку показателей функционального состояния вегетативной нервной системы, у пациентов разных нозологических групп.
2. Сопоставить результаты острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.
3. Усовершенствовать протокол автоматического анализа желудочковых нарушений ритма, возникающих во время пробы с физической нагрузкой.
4. Разработать алгоритм, способствующий выявлению и индивидуализированному лечению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

Научная новизна

Выявлены электрокардиографические особенности желудочковой эктопии, индуцированной физической нагрузкой, требующие повышенного внимания клинициста: воспроизводимость, прогрессирование в виде увеличения количества и комплексности вплоть до желудочковой тахикардии при нарастании мощности физической нагрузки и её продолжительности.

Показано, что изменение показателей вегетативной нервной системы в виде увеличения коэффициента симпатовагального баланса в претесте нагрузочной пробы является предиктором развития аритмий «высоких» градаций у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

Установлено, что у пациентов со смешанными желудочковыми аритмиями результаты острой фармакологической пробы с пропранололом имеют высокую предсказательную силу только в отношении симпатозависимых желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Уточнена категория лиц с желудочковыми аритмиями, которым показано нагрузочное тестирование с целью выявления желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, – это пациенты с распределением желудочковых аритмий в периоды бодрствования по данным холтеровского мониторирования.

2. Представлены электрокардиографические особенности желудочковых аритмий,

индуцированных физической нагрузкой, включая показатели функционального состояния вегетативной нервной системы, формирующие электрокардиографический «портрет» пациентов с разными нозологиями.

3. Оценена возможность прогнозирования эффективности терапии бета-адреноблокаторами с помощью острой фармакологической пробы с пропранололом у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, и показано, что положительный ответ при острой фармакологической пробе, даже неполный, позволяет прогнозировать эффективность бета-адреноблокаторов при их регулярном приеме.

4. Разработан протокол поминутного автоматического анализа желудочковых аритмий во время пробы с физической нагрузкой, позволяющий сократить время анализа, упростить интерпретацию данных и сделать их более объективными для врача.

5. Предложен алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, ускоряющий выбор оптимальной тактики ведения больного.

Методология и методы исследования

В работе использован принцип последовательного применения метода научного познания: от результатов оценки информационных источников для обоснования актуальности и уточнения задач через сравнительно-сопоставительный синтез данных ретроспективного анализа историй болезни для получения адекватной модели на основе применения частно-научных методов (клинико-физиологического, прогностического, сравнительного, статистического) в дизайне исследования эффективности применения лекарственных препаратов и обоснования диагностических методик.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с наличием и отсутствием структурных изменений сердца, а также лица с риском развития хронической сердечной недостаточности, отличаются по симптомности, комплексности желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, периоду их возникновения во время тредмил-теста, частоте синусового ритма, на фоне которой возникает аритмия; а также скорости восстановления частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде, хронотропному резерву сердца и турбулентности сердечного ритма.

2. Полученный положительный ответ в виде уменьшения количества и комплексности желудочковых аритмий (как полный, так и неполный) на однократный прием пропранолола в рамках острой фармакологической пробы подразумевает эффективность бета-адреноблокаторов при их регулярном приеме. При этом у пациентов с наличием и симпатозависимых, и ваготозависимых желудочковых аритмий результаты острой фармакологической пробы с пропранололом сопоставимы с терапией бета-адреноблокаторами только в отношении симпатозависимых аритмий.

3. Усовершенствованный протокол автоматического поминутного анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы, с определением их точного количества за каждую минуту каждой ступени способствует объективизации и повышению выявляемости желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, а также сокращает время постпроцессингового анализа и упрощает интерпретацию данных.

4. Разработанный алгоритм дифференцированного патогенетического подхода по отношению к пациентам с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования по данным холтеровского мониторирования, способствует выявлению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, выбору персонифицированной тактики их ведения и повышению эффективности лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством наблюдений (n=80), использованием современных методов диагностики и статистической обработки данных, соответствующих цели и задачам работы, статистической значимостью полученных результатов.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научной сессии медицинского научно-образовательного кластера «Трансляционная медицина» (Санкт-Петербург, 2016), XVI Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017» (Санкт-Петербург, 2017), Российском Национальном конгрессе кардиологов-2017 (Санкт-Петербург, 2017), XVII Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2017» (Санкт-Петербург, 2017), 19-ом конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Ростов-на-Дону, 2018), IV Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2022), XIV Всероссийской научно-практической конференции "Функциональная диагностика – 2022" (Московская область, Красногорск 2022), научных заседаниях кафедры внутренних болезней и НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Личное участие автора

Автором лично проведена организация исследования, скрининговый отбор и включение пациентов в исследование, разъяснение всех его этапов перед подписанием больными информированных согласий, анализ бумажной и электронной медицинской документации, проведение всех исследований, основанных на электрокардиографическом методе, заполнение регистрационных карт и курация пациентов в течение всего времени проведения исследования. Автор лично вносила полученные данные в электронную базу данных. Провела анализ литературных данных по теме исследования, подготовила научные публикации (статьи и тезисы), содержащие основные результаты проведенного диссертационного исследования.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, 2 главы в монографиях, 2 учебно-методических пособия, 12 тезисов. Кроме того, ещё 1 статья принята в печать в журнал, рекомендованный Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

По теме диссертации подана заявка на патент «Способ диагностики ЖА высоких градаций, индуцированных ФН» (приоритетная справка № 2022113778 от 25.05.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения, результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу кардиологического отделения №9 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; усовершенствованный протокол анализа нагрузочных проб внедрен в программное обеспечение комплекса для многосуточного мониторирования ЭКГ и АД «Кардиотехника-07» (Непубличное акционерное общество «Институт кардиологической техники», Санкт-Петербург) и используется в НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и использованной литературы. Текст иллюстрирован 20 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 147 источников, из них 53 отечественных, 94 зарубежных.

Содержание работы

Материал и методы исследования

Общая характеристика пациентов. В исследование были включены 80 пациентов с ЖА во время бодрствования по данным ХМ, у которых при нагрузочной пробе независимо от наличия ЖА в претесте, во время ФН и в раннем ВП появлялись и/или прогрессировали ЖА. ЖА были воспроизводимы. Все пациенты были европеоидной расы, обследовались амбулаторно, причем 8 человек из них имели длительный период проспективного наблюдения в Центре. Медиана возраста 45 лет (от 25 до 72 лет), 31 мужчина (39%), 49 женщин (61%).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра.

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования №075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, синусовый ритм, появление и/или прогрессирование ЖА во время ФН, воспроизводимые результаты тредмил-теста (ТТ). Для определения воспроизводимости результатов на следующий день при аналогичных условиях ТТ выполнялся повторно.

Критерии неключения: наличие противопоказаний к проведению пробы с ФН, изменения на ЭКГ покоя, затрудняющие интерпретацию нагрузочного теста; ХСН I-IV ФК, перенесенный инфаркт миокарда, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, установленный миокардит в прошлом, хронические заболевания в стадии обострения, наличие электролитных нарушений, хроническая обструктивная болезнь легких, отказ пациента от участия в исследовании и обработки персональных данных.

Общеклиническое обследование. Исходно у всех пациентов изучалась первичная медицинская документация (амбулаторные карты, выписки из стационаров, заключения специалистов) с целью ознакомления, установления основного диагноза, сопутствующей патологии и выявления противопоказаний к проведению нагрузочного теста. У всех больных был проведен сбор анамнеза заболевания, жизни, аллергических реакций, наличия профессиональных вредностей, выяснялись наследственные факторы. За отягощенную наследственность принимались ранние ССЗ и случаи ВСС у близких родственников. Особое внимание уделялось жалобам на ухудшение переносимости ФН, в том числе жалобам на предобморочные и обморочные состояния во время дневной активности, а также их связи с психоэмоциональными нагрузками, временной взаимосвязи ЖА с перенесенными ранее заболеваниями, наличием НР у ближайших кровных родственников. Длительность существования ЖА оценивали с учетом анализа анамнестических данных, а также архивных ЭКГ и ХМ.

Физикальный осмотр. Антропометрия осуществлялась согласно стандартным методикам. Расчёт индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся по формуле Кетле. Измерение уровня артериального давления (АД) проводилось с помощью автоматического тонометра Omron 705IT (Япония) в положении сидя после 10-минутного отдыха на правом и левом плече поочередно, затем на плече с полученными большими значениями 3 раза с интервалом в 1 мин, рассчитывалось среднее АД полученных измерений. Артериальная гипертензия по данным «офисного» измерения определялась как состояние, при котором средний уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ≥ 140 и 90 мм рт. ст. соответственно.

Лабораторные методы обследования. Клинический анализ крови и биохимические исследования выполнялись в клиничко-диагностической лаборатории Центра на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902» (Япония) с применением реактивов и контрольных материалов фирмы «Roche» (Швейцария). Клинический анализ крови проводился с целью

исключения состояний, препятствующих проведению нагрузочных проб (острые инфекционные процессы, анемии). Анализ биохимических показателей был направлен на исключение электролитных нарушений, оценку липидного обмена, функции щитовидной железы и почек.

Стандартная электрокардиография в 12 отведениях. Стандартная запись ЭКГ проводилась всем больным в теплом помещении в горизонтальном положении в 12 общепринятых отведениях при скорости лентопротяжного механизма 25 и 50 мм/с на электрокардиографе (GE Medical Systems MAC 1200 ST, США).

Холтеровское мониторирование. ХМ в 12 отведениях проводилось с помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-4000-7» с использованием программы «КТ Result 3» (ЗАО «Инкарт», РФ), которая позволяет анализировать количество ЖА, а также распределение аритмии в течение времени наблюдения в условиях привычных для больного с последующим сопоставлением полученных данных с записями дневника пациента, обязательного для исследования. Обращалось особое внимание на появление/прогрессирование ЖА в периоды бодрствования, в том числе во время ФН, и сопутствующие ей субъективные ощущения.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. ЭхоКГ проводилась одним оператором для определения структурно-функционального состояния миокарда и количественной оценки степени изменений клапанного аппарата на приборе Philips iE33 Matrix (Нидерланды) по стандартному протоколу Центра. С помощью М, В и доплер-режимов оценивались размеры сердечных полостей, толщина стенок, сократимость желудочков, состояние клапанного аппарата и подклапанных структур, а также выраженность регургитации, скорость и направление движения крови в сосудах и диастолическая функция миокарда.

Проба с физической нагрузкой – тредмил-тест. ТТ проводился по стандартному протоколу Bruce в утреннее время на оборудовании «Schiller CS-200» с использованием регистрирующей 12 отведений ЭКГ системы «Кардиотехника-07» (ЗАО «Инкарт», Россия) без антиаритмической (АА) терапии. Во время нагрузочной пробы оценивались симптомность, гемодинамическая значимость, количество, морфология и комплексность ЖА, ЧСС, при которой возникала аритмия, СВ ЧСС в ВП, хронотропный резерв сердца (ХРС), турбулентность сердечного ритма (ТСР) и вариабельность сердечного ритма (ВСР). Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась по формуле: $[(220 - \text{возраст больного}) \times 0,85]$. Оценка сегмента ST проводилась в 12 отведениях ЭКГ. АД измеряли сфигмоманометром по методу Короткова. Критериями прекращения ТТ (помимо общепринятых) (Аронов Д.М., 2003) являлись достижение субмаксимальной ЧСС, прогрессирование ЖА до непрерывно рецидивирующих и устойчивых ЖТ, а также желание пациента. Проба считалась положительной при выявлении достоверных ишемических изменений ЭКГ и/или появлении стенокардии напряжения. В случае прогрессирования ЖА при ФН без клинических и ЭКГ признаков ишемии проба считалась сомнительной. Для уточнения причины прогрессирования ЖА в таких случаях проводилось дополнительное обследование. Тем, у кого ЖА во время ТТ носила нагрузочный характер: появлялась и/или прогрессировала – для определения воспроизводимости результатов на следующий день при аналогичных условиях выполнялся повторный ТТ. Прогрессированием ЖА считалось: увеличение количества одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) в 2 и более раз (подсчет ЖЭК выполнялся за каждую минуту исследования автоматически), а также увеличение комплексности ЖА: появление парных ЖЭК и эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИР)/желудочковой тахикардии (ЖТ). В случаях, когда прогрессирование ЖА проявлялось изолированно в увеличении количества одиночных или появлении и/или увеличении количества парных ЖЭК, а также возникновении только одного эпизода неустойчивой ЖТ (при отсутствии гемодинамических проявлений – относительный критерий прекращения нагрузки), проба не прекращалась и доводилась до значений субмаксимальной ЧСС. Однако, учитывая, что переход неустойчивой ЖТ в устойчивую может быть мгновенным и непредсказуемым, повторение эпизодов неустойчивой ЖТ (начиная с 2-х) рассматривалось в качестве обязательного критерия прекращения ФН. У пациентов с отсутствием ЖА в покое, обращалось пристальное внимание на частоту синусового

ритма при возникновении аритмии; воспроизводимыми признавались НР, возникающие при аналогичной ЧСС и имеющие одинаковую, в сравнении с первым ТТ, морфологию.

Острая фармакологическая проба с пропранололом. ОФП с пропранололом (60 мг перорально) проводилась всем пациентам, включенным в исследование и не имеющим противопоказаний к приёму β -АБ. Через 1 час после приема пропранолола (на фоне предполагаемого максимума его действия) проводился повторный ТТ; изменение симпатического влияния на сердце оценивалось по динамике ЧСС в покое и при ФН. Проба считалась положительной, если количество ЖА значительно уменьшилось или аритмия исчезла. Значимым уменьшением количества ЖА считалось уменьшение одиночных ЖЭК на 75% и более, парных – на 75% и более, ЖТ – на 90% и более (Steinberg J.S. et al, 2017). Проба признавалась отрицательной, если количество ЖА не изменилось или увеличилось. Неполный эффект от пропранолола регистрировался при уменьшении количества ЖА меньшем, чем заявлено для положительной пробы: одиночных ЖЭК и парных менее, чем на 75%, ЖТ менее, чем на 90%.

Ментальные пробы. Пациентам, включенным в исследование, при одновременной непрерывной регистрации ЭКГ в 12 отведениях с целью провокации психоэмоционального напряжения были проведены следующие ментальные пробы (МП): ментальный тест Струпа, арифметический счет в уме, «возврат гнева» и разговор о болезни (Алексеева Д.Ю. и др., 2016). Пробы чередовались с периодами покоя (отдыха/релаксации). АД измерялось в середине и конце каждой пробы, а также в середине периодов покоя.

Кистевая динамометрия. Пациент, находясь в положении сидя, брал динамометр в руку, противоположную той, на которую была наложена манжета для измерения АД. Руку вытягивал в сторону до выпрямления локтевого сустава. Плавно наращивая усилие в течение 2-х мин, сжимал динамометр с максимальной силой в течение 1 мин. ЭКГ в 12 отведениях непрерывно регистрировалась на протяжении всей пробы. АД фиксировалось перед началом и в конце каждой из 3-х мин пробы.

Многосуточное телемониторирование (МТМ) электрокардиограммы. МТМ ЭКГ в 12 отведениях проводилось с помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-4000-7», обрабатывалось с использованием программы «КТ Result 3» (ЗАО «Инкарт», РФ). Для проведения исследования помимо регистратора, установленного на визите, пациенту выдавался смартфон с программой, поддерживающей синхронизацию оборудования и способствующей зарядке регистратора, кабель для соединения регистратора и смартфона, зарядное устройство для смартфона и запасные электроды.

По показаниям проводились следующие исследования: фармакологическая проба с нитроглицерином (Ng) при наличии предгестовой вероятности (ПТВ) ИБС более 15% (Foldyna B, 2019), рентгенография органов грудной клетки, сигнал-усреднённая ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, коронароангиография (КАГ), эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), с последующим исследованием биоптата, взятого во время радиочастотной катетерной абляции (РЧКА), магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) сердца в режиме жироподавления, сцинтиграфия миокарда, консультации специалистов (эндокринолог, гастроэнтеролог, отоларинголог, генетик, психолог, психотерапевт).

Статистическая обработка полученных результатов. Полученные результаты обрабатывались с участием сотрудников лаборатории биостатистики научно-исследовательского отделения математического моделирования и анализа Центра с помощью статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). При первичном и разведочном анализе для оценки однородности подгрупп по отдельным показателям использовались вычисления основных статистик, а также кластерный анализ и анализ главных компонент — по совокупности показателей. При сравнении подгрупп 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, критерия Краскела-Уоллиса. 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 в качестве порогового значения было выбрано $p \leq 0,01$.

Результаты исследования

У всех 80 пациентов, включенных в исследование, генез ЖА, то есть причинно-следственную связь аритмии с каким-либо заболеванием, предстояло выяснить.

По результатам проведенных исследований больные были разделены на группы.

15 (19%) человек с ЖА, связанными с транзиторной ишемией миокарда, составили I группу наблюдения (возраст от 45 до 70 лет (медиана возраста 58 лет); 4 мужчины (27%)). Все они были обследованы согласно рекомендациям по ведению пациентов со стабильными формами ИБС – диагноз ИБС у них подтвердился с помощью визуализирующих методов исследования миокарда и КАГ. У 14 больных были выявлены однососудистые поражения (ПМЖА – 10 человек, ОА – 4), у 1 – многососудистое (ПМЖА, ОА, ПКА).

У оставшихся 65 (81%) человек прямых указаний на связь ЖА с транзиторной ишемией миокарда не было: у 25 пациентов проба с Ng оказалась отрицательной; у 40 – она не проводилась, так как больные имели низкую предстесовую вероятность (ПТВ) ИБС и/или у них отсутствовали факторы риска развития ССЗ. Таким образом, данные 65 пациентов составили II группу наблюдения – с ЖА, не связанными с транзиторной ишемией миокарда. Дальнейшее обследование этих пациентов с целью обнаружения возможной причины аритмогенеза выявило:

- у 25 (31%) человек – гипертоническую болезнь (ГБ) II стадии (возраст от 26 до 72 лет (медиана возраста 54 года); 10 мужчин (40%)). По данным ЭхоКГ среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка у данных пациентов было 110 ± 19 г/м², индекса объема левого предсердия – $31 \pm 7,3$ мл/м². Они составили подгруппу ПА;

- у 21 (26%) пациента – малые аномалии сердца (МАС) (возраст от 25 до 65 лет (медиана возраста 42 года); 11 мужчин (52%)): с пролабированием створок митрального клапана до 2 мм без их утолщения и без семейного анамнеза ПМК, с митральной регургитацией 1 степени (14 человек); ложные хорды левого желудочка (7 человек). Других ССЗ у них не верифицировано. Данные пациенты составили подгруппу ПВ;

- у 19 человек (24%) (возраст от 28 до 52 лет (медиана возраста 34 года); 6 мужчин (32%)) каких-либо структурных изменений сердца обнаружить не удалось – ЖА-ФН после тщательного обследования представлялись «идиопатическими». Они составили подгруппу ПС.

Статистически значимых различий по полу между группами пациентов выявлено не было ($p=0,39$).

Согласно отечественным рекомендациям, пациенты I группы и ПА подгруппы имеют риск развития ХСН, так как ИБС и ГБ являются основными причинами ХСН в России [38]. Поэтому своевременное выявление этих нозологий будет способствовать первичной профилактике ХСН. В то же время, согласно обновленной и представленной АНА/ACC/HFSA в 2022 г. классификации сердечной недостаточности (СН) (2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines), пациенты группы I и подгруппы ПА имеют уже доклинические стадии СН, а именно стадию В (пре-СН) и стадию А (риск развития СН) соответственно. Раннее выявление у них ССЗ будет способствовать первичной профилактике клинически выраженной СН. Учитывая, что у большинства из этих пациентов ЖА-ФН явилась одним из первых (у некоторых единственным) симптомом имеющегося заболевания сердца, важным представляется выявление клинико-электрокардиографических особенностей ЖА-ФН, характерных для этих прогностически неблагоприятных заболеваний.

Клиническая характеристика желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, у пациентов разных групп

Симптомность ЖА-ФН у пациентов разных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Симптомность желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, у пациентов разных групп во время тредмил-теста

Субъективные ощущения	I группа (n=15)	II группа (n=65)		
		ПА (n=25)	ПВ (n=21)	ПС (n=19)
Одышка*	2 (13%)	2 (8%)	1 (5%)	0 (0%)
Сердцебиение/перебои	6 (40%)	4 (16%)	5 (24%)	3 (16%)
Дискомфорт в грудной клетке	3 (20%)	1 (4%)	1 (5%)	0 (0%)
Усталость	2 (13%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Головокружение	1 (7%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Отсутствие жалоб	1 (7%)	16 (64%)	14 (67%)	16 (84%)

Примечание: *одышка и ощущение нехватки воздуха

Применение точного критерия Фишера показало, что группы пациентов по всему набору симптомов (таблица 1) различались статистически значимо ($p=0,001$). Это различие определялось в основном тем, что в группе с ИБС только 1 пациент не имел жалоб, в то время, как в остальных подгруппах жалобы имелись у менее, чем трети пациентов. Так, во время ТТ большинство пациентов из I (ИБС) группы испытывали неприятные ощущения и чаще жаловались на сердцебиение/перебои, реже — на общую усталость и головокружение. 3 пациента из этой группы испытывали дискомфорт за грудиной. Напротив, в подгруппах ПВ (МАС) и ПС («идиопатические» ЖА) большинство пациентов не имели каких-либо жалоб в течение нагрузочной пробы, на одышку предъявил жалобы только 1 человек из ПВ подгруппы, а на сердцебиение – 5 человек из ПВ и 3 – из ПС. В подгруппе ПА (ГБ) более, чем у половины пациентов жалобы отсутствовали, у остальных чаще отмечались перебои в работе сердца и одышка. Следует отметить, что жалобы во время нагрузочной пробы не были сопоставимы с описанными в дневнике при ХМ.

Гемодинамически значимой ЖА оказалась у 2 пациентов, из них 1 – с ИБС и 1 – с ГБ. Обращает на себя внимание, что одна пациентка с «идиопатическими» ЖА, у которой на высоте ФН также развилась устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ до 186 в 1 мин жалоб не предъявляла и готова была продолжать нагрузочную пробу.

Электрокардиографические характеристики желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

У 65 (81%) пациентов во время ТТ определялись признаки парасистолии – колебания предэктопических интервалов и сливные комплексы, последние чаще фиксировались у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА на высоте ФН.

Таблица 2 – Значения частоты сердечных сокращений у пациентов разных групп в претесте, во время нагрузочной фазы тредмил-теста и при появлении аритмий (указаны медианы и квартили)

Период	ЧСС				P
	I группа (n=15)	II группа (n=65)			
		ПА (n=25)	ПВ (n=21)	ПС (n=19)	
Претест	74 (71; 77)	74 (65; 86)	83 (75; 96)	88 (73; 91)	0,07

1 ступень	109 (105; 118)	109 (99; 120)	109 (95; 123)	118 (95; 122)	0,87
2 ступень	129 (113; 134)	126 (114; 138)	128 (114; 137)	138 (104; 147)	0,72
3 ступень	136 (125; 143)	143 (133; 153)	142 (131; 154)	149 (140; 171)	0,13
4 ступень	142 (142; 142)	150 (146; 155)	160 (150; 169)	171 (150; 177)	0,09
Пик нагрузки	135 (125; 143)	149 (135; 154)	160 (141; 169)	170 (157; 177)	0,0003 I vs IC, I vs IIB, IIA vs IC
Возникновение аритмии	99 (83; 110)	101 (92; 109)	118 (108; 125)	132 (114; 135)	<0,0001 I vs IC, I vs IIB, IIA vs IC, IIA vs IIB

Примечание: ЧСС – частота сокращений сердца

Из таблицы 2 следует, что средняя ЧСС в группах значимо отличалась на пике ФН: пациенты с «идиопатическими» ЖА на высоте ФН достигали ЧСС значимо большей, чем больные ГБ и ИБС, а пациенты с МАС – значимо большей, чем больные ИБС. Среди пациентов с «идиопатическими» ЖА и МАС достоверных различий не было. Важно отметить, что у больных ИБС и ГБ ЖА во время ТТ возникали статистически значимо при меньшей ЧСС, чем у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА.

При анализе «поведения» ЖА выявлено, что в претесте НР в виде одиночных ЖЭК (1-2 в 1 мин) регистрировались у 36 включенных в исследование (45%), чаще у пациентов с ИБС и ГБ (10 (67%) и 15 (60%) соответственно).

В I группе (ИБС) появление во время ФН ЖЭК, отличных от ЖЭК покоя, регистрировалось у 10 (67%) пациентов, причём у 5 из них выявлено две и более новых морфологий (до четырёх). Увеличение количества только одиночных ЖЭК отмечалось у 3 (20%) пациентов, постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 7 (47%), до развития неустойчивой ЖТ — у 4 (27%). У одного пациента на пике ФН на фоне ишемической депрессии сегмента ST появились рецидивирующие неустойчивые полиморфные ЖТ (3-4 комплекса). Кроме того, у большинства больных из этой группы НР сохранялись и в раннем ВП, в том числе у 4 на 1-2 мин ВП регистрировались неустойчивые ЖТ (у 2 — мономорфные и у 2 — полиморфные).

Во IIА подгруппе (ГБ) появление во время ФН ЖЭК, отличных от имевших место в претесте, выявлено у 8 пациентов, из них только у 3 две и более новых морфологий (максимально — три). Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК зарегистрировано у 4 больных, постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у большинства (13 (52%)), до развития неустойчивой ЖТ — у 3 (14%). У одной пациентки на 2-ой мин 1-ой ступени ТТ внезапно возникла устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ до 192 в 1 мин и развитием пресинкопального состояния. У 14 (56%) пациентов из этой группы НР сохранялись и в раннем ВП, причем у 4 из них — возникали неустойчивые ЖТ.

Во IIВ подгруппе (МАС) появление во время ФН ЖЭК, отличных от зарегистрированных в покое, выявлено только у 2 пациентов, у всех появлялась лишь одна новая морфология. Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК отмечалось у большинства – у 16 (76%) пациентов, постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 3 человек (14%), до развития неустойчивой ЖТ — у 2 (10%). В раннем ВП аритмия сохранялась лишь у 2 (10%) человек, и у одного — появилась новая морфология ЖЭК (в сравнении с периодом ФН).

Во IIС подгруппе («идиопатические» ЖА) появление во время ФН других морфологий ЖЭК, отличных от присутствующих в претесте, выявлено у 2 (11%) человек. Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК отмечалось у 6 (32%), постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 3 (16%), до неустойчивой ЖТ — у 7 (37%). У одной пациентки на высоте ФН

наблюдалось внезапное развитие устойчивой мономорфной бессимптомной ЖТ с ЧСЖ до 186 в 1 мин. А у одного больного из этой группы на 1-ой мин ВП появилась неустойчивая ЖТ.

Количество одиночных ЖЭК у пациентов с ГБ во время претеста было значимо больше, чем у больных МАС, а на 1-ой ступени ТТ одиночные ЖЭК чаще регистрировались в группе больных ИБС, причем в сравнении с пациентами с МАС получено статистически значимое отличие ($p=0,003$). На 2-ой мин ВП замечено, что одиночные ЖЭК у больных ГБ встречались достоверно чаще, чем при МАС. В остальные периоды ТТ статистически значимых отличий во встречаемости одиночных ЖЭК у пациентов разных групп получено не было.

Парные ЖЭК ни у кого из включенных в исследование в претесте не регистрировались. На 1-ой и 2-ой мин ВП парные ЖЭК статистически чаще регистрировались у больных ГБ в сравнении с пациентами с МАС ($p=0,002$ и $p=0,0007$ соответственно).

При сравнении электрокардиографических характеристик неустойчивых ЖТ у пациентов разных групп статистических отличий получено не было. Важно отметить, что ни у кого из 80 пациентов в претесте ЖТ не регистрировались, что служит подтверждением их нагрузочного характера. При детальном анализе обращает на себя внимание, что у больных ИБС и ГБ неустойчивые ЖТ возникали при меньшей частоте синусового ритма и имели меньшую ЧСЖ в эпизоде, в сравнении с пациентами с МАРС и «идиопатическими» ЖА. Напротив, большая комплексность в эпизодах ЖТ выявлялась у больных ИБС.

У 2 пациенток из всех включенных в исследование отмечалось развитие устойчивой ЖТ: одна из них с ГБ, другая – с «идиопатическими» ЖА. У больной ГБ ЖТ развилась на 2-ой мин 1 ступени ТТ при ЧСС 98 в 1 мин с ЧСЖ до 192 в 1 мин, сопровождалась развитием головокружения и выраженной слабости. Самочувствие больной улучшилось после прекращения ФН и принятия полугоризонтального положения; НР купировались самостоятельно в ходе данных мероприятий. Пациентка была экстренно госпитализирована.

У пациентки с «идиопатической» устойчивой ЖТ развитие ее зарегистрировано на высоте ФН (2-я мин 4-ой ступени ТТ) при ЧСС 151 в 1 мин с ЧСЖ 186 в 1 мин. Какие-либо жалобы отсутствовали, пациентка была готова продолжить нагрузочную пробу, не сбавляя темп. После прекращения ФН и принятия полугоризонтального положения НР купировались самостоятельно.

Таким образом, обращают на себя внимание результаты ТТ 15 пациентов, у которых впоследствии была верифицирована ИБС (I группа). Увеличение количества и прогрессирование ЖА у них начиналось при меньшей частоте, чем в других группах — с ЧСС 98 ± 11 в 1 мин, причем у 3 больных на фоне ишемических изменений. У большинства пациентов этой группы отмечалось появление нескольких (до четырёх) новых типов ЖЭК во время ФН. Кроме того, у большинства больных из этой группы НР сохранялись и в раннем ВП. И у всех наблюдалось постепенное прогрессирование ЖА.

Важно, что у всех 12 пациентов с подозрением на связь ЖА с ишемией, имевших положительную фармакологическую пробу с Ng, была доказана ИБС. Это еще раз подтверждает диагностическую ценность фармакологической пробы с Ng в отношении генеза ЖА-ФН.

У пациентов с ГБ (IIА) во время ТТ количество ЖЭК начинало увеличиваться при ЧСС 99 ± 17 в 1 мин, у них зарегистрировано меньшее количество новых морфологий ЖЭК, появившихся во время ФН, в отличие от больных ИБС. Как и в I группе, у этих больных чаще отмечалось постепенное прогрессирование аритмии до парных ЖЭК и у большинства ЖА сохранялись в раннем ВП.

У пациентов с МАС (IIВ) количество ЖЭК в отличие от пациентов с ИБС и ГБ начинало увеличиваться ближе к пику ФН при ЧСС 126 ± 10 в 1 мин. Примечательно, что у пациентов с МАС, как и при «идиопатических» ЖА, появление новой морфологии регистрировалось реже, чем в других группах. Во IIВ подгруппе чаще наблюдалось увеличение количества одиночных ЖЭК и реже — наличие ЖА в раннем ВП.

В случаях с «идиопатическими» ЖА (IIС) количество ЖЭК начинало увеличиваться позже, чем у всех остальных обследованных – при ЧСС 130 ± 23 в 1 мин. Однако чаще, чем в

остальных группах, отмечалось внезапное прогрессирование ЖА до неустойчивой ЖТ. Кроме того, обращает на себя внимание случай внезапного развития устойчивой бессимптомной ЖТ без предшествующих одиночных и парных ЖЭК у пациентки с «идиопатическими» ЖА на высоте ФН (4-я ступень ТТ).

Снижение СВ ЧСС чаще регистрировалось во всех группах у пациентов с развитием ЖТ (как неустойчивой, так и устойчивой) на высоте ФН.

С помощью метода парных сравнений получено, что у больных ИБС и ГБ ХРС оказался статистически значимо более низким, чем у пациентов с «идиопатическими» ЖА. Толерантность к ФН у всех обследованных была высокая, но у больных ИБС была статистически значимо ниже, чем у пациентов с «идиопатическими» ЖА.

При анализе ассоциаций между полученными в ходе исследования показателями была выявлена статистически значимая положительная корреляция между возрастом и ХРС ($r=-0,40$; $p=0,0002$).

Вариабельность сердечного ритма. У 52 пациентов, включенных в исследование, удалось проанализировать частотные показатели ВСР (LF и HF), а также отношение LF/HF в претесте ТТ на коротком участке записи (5 мин). У оставшихся 28 человек анализ ВСР был невозможен по техническим причинам.

При сравнении пациентов, имеющих и не имеющих ЖА «высоких» градаций, по величине LF/HF методом Манна-Уитни получено сильно значимое статистическое различие ($p<0,0001$).

У пациентов без ЖА «высоких» градаций (39 человек) медиана LF/HF равна 0,72, квантили (0,47; 1,52) и граничные значения (0,16; 4,77).

У пациентов с ЖА «высоких» градаций (13 человек) медиана LF/HF равна 2,89, квантили (2,55; 3,17) и граничные значения (2,08; 6,39). Следующая диаграмма иллюстрирует это различие (рис.1).

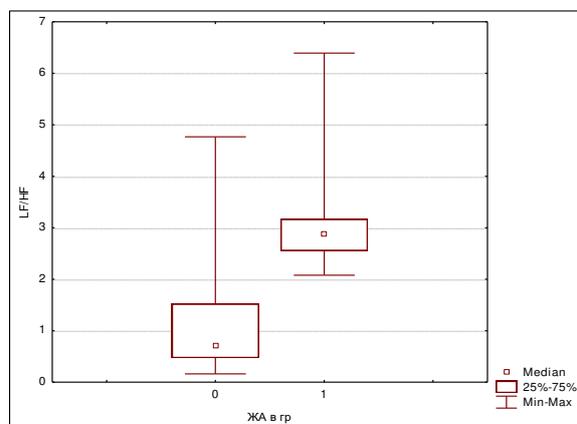


Рисунок 1 – Значения коэффициента симпатовагального баланса у пациентов с желудочковыми аритмиями «высоких» градаций и без них в претесте нагрузочной пробы

Из статистических характеристик и диаграммы видно, что у всех пациентов с ЖА «высоких» градаций все значения LF/HF больше 2, что демонстрирует наличие более выраженной активации симпатического отдела ВНС у них уже в претесте нагрузочной пробы.

Дополнительный анализ величин LF и HF в отдельности показал, что различие определяется исключительно величиной LF ($p=0,007$).

Обращает на себя внимание факт отсутствия статистически значимых отличий ЧСС в претесте ТТ у пациентов с ЖА «высоких» градаций и не имеющих таковых ($p=0,49$). Также не было выявлено статистически значимых отличий между показателями LF/HF и ЧСС при возникновении ЖА ($p=0,29$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ЖА «высоких» градаций в отличие от остальных пациентов независимо от нозологии еще до начала нагрузочной фазы ТТ присутствует увеличение активности симпатического отдела ВНС.

Турбулентность сердечного ритма. Показатели ТСР во время нагрузочной пробы удалось рассчитать у большинства больных ИБС и ГБ (у них соблюдались условия для автоматического расчета) – 67% и 84% соответственно. Следует отметить, что в этих же группах получено большее количество отклонений от нормы показателей ТСР в сравнении с подгруппами ПВ и ПС. Так, ТО имело патологические значения у 6 (60%) пациентов с ИБС и 9 (43%) пациентов с ГБ, TS – у 3 (30%) и 3 (14%) соответственно. В подгруппе ПВ только у 1 человека из всех, у кого расчет показателей ТСР состоялся, зарегистрировано уменьшение TS, в остальных значения ТСР не выходили за границы нормальных. В подгруппе ПС у 3 (38%) пациентов отмечалось положительное значение ТО, в то время как TS оставался в пределах нормы.

Таким образом, у больных ИБС и ГБ (лица с высоким риском развития ХСН) чаще сохранялись условия для автоматического анализа и выявлялись девиации показателей ВНС в виде патологических значений ТО и TS, что указывает на дисбаланс в ВНС и может использоваться в совокупности с другими риск-стратификационными маркерами у этих пациентов.

Ментальные пробы. Из 80 пациентов с ЖА-ФН, которым были выполнены МП, выявить дополнительный вклад психогенного фактора в аритмогенез удалось только у 18 (23%), при этом ЧСС возникновения аритмии, ее количество и комплексность во время МП и ТТ не были сопоставимы, вероятно, потому, что увеличение показателей гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД, двойное произведение) при МП было значимо меньше, чем при ТТ.

Динамометрия. Спровоцировать ЖА с помощью кистевой динамометрии удалось только у 12 (15%) из 80 пациентов, включенных в исследование. У всех регистрировались только одиночные ЖЭК, у 4 человек – полиморфные. Анализируя время появления, количество и комплексность ЖА во время динамометрии в сравнении с ТТ, в большинстве случаев корреляций получено не было. Исключение составил один больной ГБ, у которого во время кистевой динамометрии появилась стойкая бигеминия (ЖЭК мономорфные), такая же аллоритмия появлялась у него с первой ступени ТТ и регистрировалась до окончания ФН.

Острая фармакологическая проба с пропранололом и терапия бета-адреноблокаторами.

Результаты ОФП с пропранололом и терапии β-АБ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами, подобранной с помощью многосуточного телемониторирования электрокардиограммы

Терапия β-АБ	I (n=15)	IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)
Острая фармакологическая проба				
Всего проведено	10 (67%)	23 (92%)	21 (100%)	16 (84%)
Положительная	6 (60%)	17 (74%)	21 (100%)	12 (63%)
Неполный эффект	3 (30%)	6 (26%)	0	4 (21%)
Отсутствие эффекта	1 (10%)	0	0	0
Многосуточное телемониторирование ЭКГ				
Успешно проведено после ОФП	10 (67%)	23 (92%)	21 (100%)	11 (69%)
Успешная монотерапия β-АБ	10 (100%)	13 (56%)	19 (90%)	11 (69%)

Комбинированная терапия	0	10 (43%)	2 (10%)	0
-------------------------	---	----------	---------	---

Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма, ОФП – острая фармакологическая проба, β-АБ – бета-адреноблокатор

В настоящем исследовании результаты ОФП с пропранололом в отношении ЖА-ФН были практически полностью сопоставимы с эффективностью терапии при регулярном приеме β-АБ. Даже в тех случаях, где отмечался неполный АА эффект во время ОФП, при регулярной терапии уменьшение количества ЖА соответствовало известным критериям эффективности АА терапии (таблица 3). Чаще использовалась монотерапия β-АБ, у 10 пациентов с ГБ и у 2 человек с МАС потребовалась комбинация лекарственных средств (β-АБ+АА препарат ІС класса с ваголитической активностью), так как на фоне терапии β-АБ у них отмечалось увеличение количества ЖЭК другой морфологии, которые регистрировались только в покое. Объективно оценить ответ каждого из имеющихся эктопических очагов на терапию β-АБ удалось в ходе МТМ ЭКГ с ежедневной передачей данных.

В подгруппе ІС подбору эффективного β-АБ и осуществлению долгосрочной терапии у 4 пациентов препятствовал гипотензивный эффект, который не проявился во время ОФП. В качестве лечения одной из них был назначен пропафенон, а 3 другим по совокупности объективных причин – РЧКА эктопического очага.

При оценке влияния длительности существования аритмии на эффективность терапии β-АБ исключался вопрос формирования большей устойчивости эктопического очага при длительном существовании ЖА у пациентов разных групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса достоверности получено не было ($p=0,15$) (рис. 2).

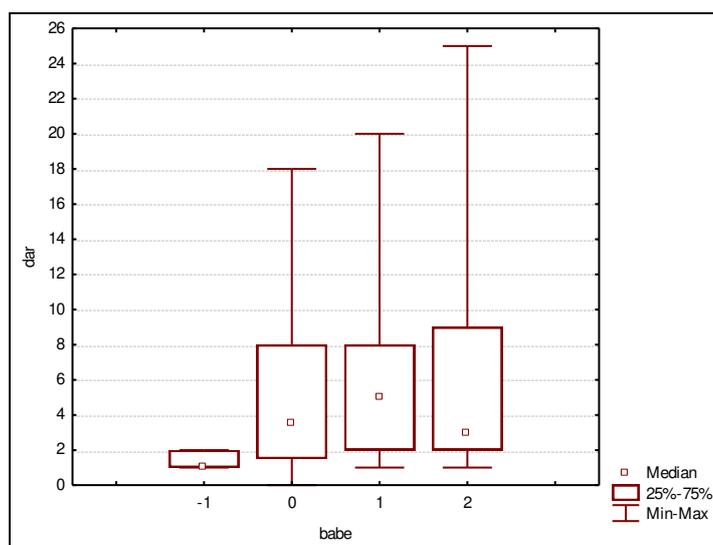


Рисунок 2 – Взаимосвязь длительности существования аритмии и эффективности терапии бета-адреноблокаторами

После подбора оптимального β-АБ и его дозы с помощью МТМ ЭКГ АА эффективность препарата доказывалась с помощью нагрузочной пробы. У всех пациентов с успешной терапией β-АБ было отмечено либо значимое уменьшение ЖА (29 (55%)), либо отсутствие (24 (45%)) при ФН. Как и при ОФП, субмаксимальная ЧСС была достигнута не у всех больных на фоне терапии β-АБ, только у 11 (21%), при этом увеличение длительности нагрузочной фазы ТТ регистрировалось у всех пациентов.

Усовершенствованный протокол автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы

Учитывая недостатки имеющихся способов анализа проб с ФН для пациентов с НР, в ходе настоящего исследования был разработан, предложен и внедрен способ поминутного

анализа нагрузочной пробы с определением точного количества ЖА за каждую минуту каждой ее ступени и периода. Такой подход особенно важен в случае незавершённости последней ступени пробы, что встречается в клинической практике достаточно часто. Также преимуществом поминутного анализа ЖА является возможность определения частоты синусового ритма в момент появления аритмии, что является ключевым в дальнейшей тактике ведения пациента. Количественные и качественные характеристики обнаруженных НР выносятся в заключение автоматически и представляются в виде таблицы (рис.3).

Название	всего	за	в	RR (мс)			Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)		
Период		1000	час	мин.	макс.	средн.	Период		1000	час	мин.	макс.	средн.	от	до	средн.
Синусовый ритм																
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип																
Всё измер.	138			332	492	384										
Претест	2			388	452	409										
1 мин	1			388	452	409										
2 мин	1			387	451	408										
3 мин	0															
НП 1 ст.	32			360	484	394										
1 мин	10			364	486	395										
2 мин	10			360	479	391										
3 мин	12			358	478	390										
НП 2 ст.	40			348	492	377										
1 мин	12			348	495	380										
2 мин	14			346	494	379										
3 мин	14			340	495	381										
НП 3 ст.	28			356	428	392										
1 мин	28			357	430	393										
2 мин	-															
3 мин	-															
ВП	36			376	424	379										
1 мин	26			332	424	364										
2 мин	5			340	412	367										
3 мин	4			360	414	382										
4 мин	1			416	416	416										
5 мин	0															
Синусовый ритм																
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип																
всё измер.	17			356	456	403										
НП 3 ст.	17			356	456	403										
3 мин	17															
Одиночные желудочковые экстрасистолы 2 тип																
всё измер.	8			244	364	310										
НП 3 ст.	8			244	364	310										
3 мин	8															
Парные полиморфные желудочковые экстрасистолы																
всё измер.	4			348	452	379										
НП 3 ст.	4			348	452	379										
3 мин	4															
Неустойчивая желудочковая тахикардия																
всё измер.	1			392	460	413	5	5	5							
НП 4 ст.	1			392	460	413	5	5	5							
1 мин	1															

Рисунок 3 – Примеры фрагментов заключения по нагрузочной пробе с использованием усовершенствованного протокола алгоритма анализа нагрузочной пробы

Усовершенствованный протокол автоматического анализа НР, возникающих во время нагрузочной пробы, сокращает время постпроцессингового анализа исследования на 50-75% (при сравнении «старых» и «нового» способов анализа 14 мин и 7-10,5 мин соответственно) и упрощает интерпретацию выполненного исследования для врача. В протоколе отражены основные клинико-электрокардиографические характеристики ЖА-ФН: ЧСС синусового ритма в момент появления эктопии, количество ЖА поминутно за каждый период нагрузочной пробы, комплексность, интервалы сцепления, а также продолжительность ЖА – в совокупности составляющие оптимальный «портрет» аритмии. Кроме того, появилась возможность сразу после окончания исследования получать цифровые значения показателей ТСР, ВСР и без дополнительных сложностей вычислять СВ ЧСС в раннем ВП и ХРС – показатели, являющиеся независимыми предикторами развития ВСС.

Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при холтеровском мониторинге

По полученным в ходе исследования результатам был разработан «Алгоритм ведения пациентов с ЖА, зарегистрированными в периоды бодрствования при ХМ» (рис.4).

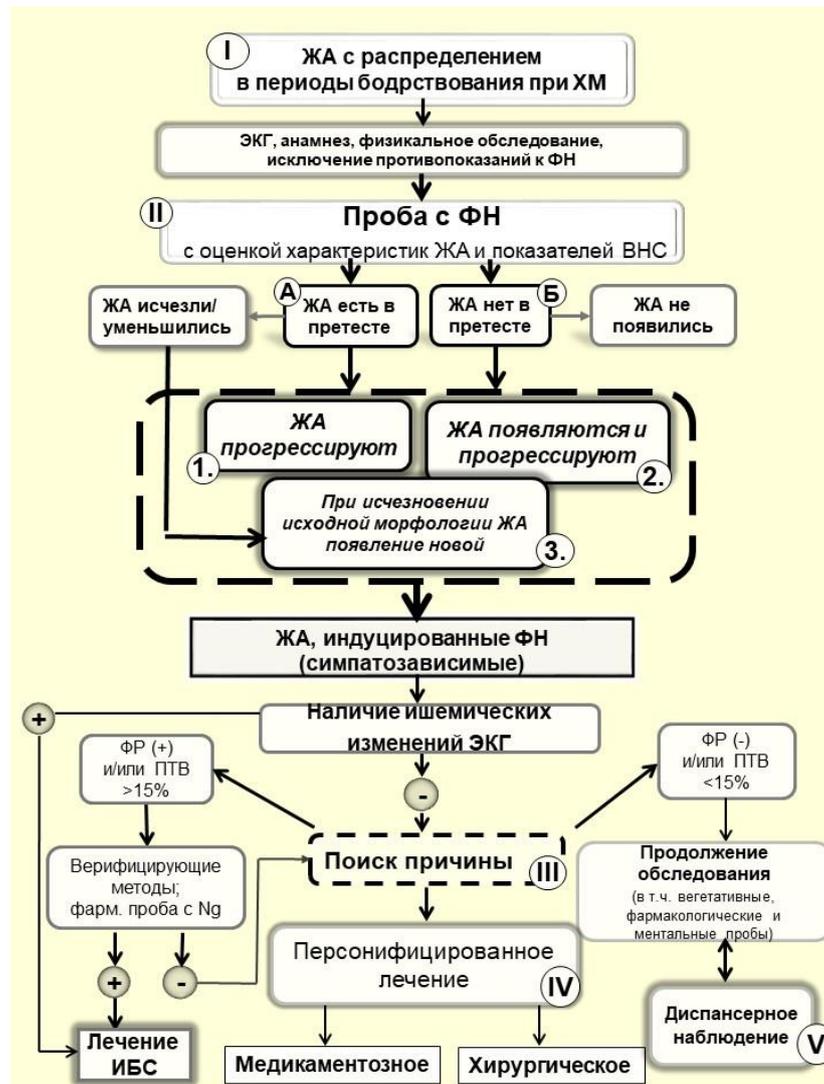


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями,

зарегистрированными в периоды бодрствования при холтеровском мониторинге

Примечание: ВНС – вегетативная нервная система; ЖА – желудочковые аритмии; ЖЭК – желудочковые эктопические комплексы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПТВ – предтестовая вероятность; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография

При выявлении по данным ХМ распределения ЖА в периоды бодрствования (I пункт алгоритма) независимо от их количества пациенту рекомендуется провести пробу с ФН (II пункт алгоритма), наличие противопоказаний к которой предварительно уточняется при сборе анамнеза, физикальном обследовании и по результатам ЭКГ покоя. Во время нагрузочной пробы важно оценить клиничко-электрокардиографические характеристики ЖА, такие как симптомность, гемодинамическая значимость, воспроизводимость, морфология, комплексность, ЧСС синусового ритма, при которой возникла и стала прогрессировать аритмия, СВ ЧСС в раннем ВП, ХРС, а также ТСР и ВСР.

Дальнейшие шаги в алгоритме зависят от «поведения» ЖА во время нагрузки.

Важно отметить, что решение о необходимости проведения пробы с ФН не должно зависеть от наличия ЖА в претесте: ЖА могут как регистрироваться (А), так и отсутствовать (Б).

В случаях прогрессирования имеющихся в претесте ЖА, а также при появлении и прогрессировании во время нагрузки новой морфологии ЖЭК (отсутствующей в претесте),

диагностируются ЖА-ФН (варианты «поведения» ЖА представлены в алгоритме цифрами 1,2,3).

В дальнейшем, учитывая, что ЖА – это всего лишь симптом, у пациентов с такими аритмиями следует активно выявлять причинно-следственную связь НР с каким-либо заболеванием и/или изменениями в балансе ВНС (III пункт алгоритма). Характерные особенности «поведения» ЖА-ФН при различных патологиях способствуют своевременной, а иногда и ранней диагностике заболеваний, когда НР ещё являются первым их проявлением, обеспечивая первичную профилактику ХСН и ВСС. Согласно Национальным рекомендациям, в первую очередь необходимо исключить или подтвердить патологию сердечно-сосудистой системы, в частности, ИБС как наиболее частую и опасную причину ЖА [35]. Обследование необходимо начать с определения у пациента факторов риска ССЗ, а также ПТВ ИБС. При наличии ФР ССЗ, а также умеренной и высокой ПТВ ИБС, рекомендовано выполнение верифицирующих ИБС методов исследования.

У пациентов с ЖА-ФН должны быть учтены трудности в оценке сократимости миокарда на фоне частой эктопии, в результате чего некоторые используемые в клинической практике визуализирующие методики, например, стресс-ЭхоКГ с ФН, могут быть неинформативны. Так, при наличии частой и/или высококомплексной ЖА в раннем ВП невозможно оценить истинную сократимость миокарда, присутствующие НР вносят существенный вклад в изменение его архитектоники. В таких случаях помочь быстрее определиться с характером ЖА-ФН может помочь фармакологическая проба с Ng, положительный результат которой служит указанием на взаимосвязь аритмии и транзиторной ишемии миокарда. В случае верификации ИБС пациенту показано лечение согласно имеющимся рекомендациям (РКО. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020).

В настоящем исследовании из 80 пациентов у 15 удалось верифицировать ИБС, у многих из них ЖА-ФН оказались первым проявлением заболевания. Пациентам по результатам КАГ была выполнена реваскуляризация миокарда.

У остальных больных обследование продолжалось (пункт III алгоритма). Из лабораторных и инструментальных методов исследования ценную информацию привнесли ЭКГ, снятые по специальным протоколам и позволяющие выявить признаки каналопатий; ЭхоКГ, МРТ сердца, способные оценить анатомию структур сердца, региональные нарушения сократимости, наличие систолической и диастолической дисфункций желудочков; лабораторные исследования, выявляющие электролитные, гормональные нарушения и изменения в липидном и углеводном профилях; консультации специалистов на предмет наличия сопутствующих состояний, способствующих поддержанию аритмогенеза; а также медико-генетическое консультирование, выявляющее генетически детерминированные состояния. Полезным может быть проведение психодиагностики с применением анкет и МП.

Так, у 25 больных был установлен диагноз ГБ II стадии. Дальнейшее их ведение осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по лечению АГ (IV пункт алгоритма) (РКО. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020). При контрольных ТТ на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии у этих пациентов отмечалось уменьшение количества эктопии вплоть до полного её исчезновения. Также им активно проводилась коррекция модифицируемых факторов риска развития ССЗ: даны рекомендации по питанию с целью нормализации ИМТ, проведена просветительская беседа о вреде курения, злоупотребления алкоголем и гиподинамии, проведена коррекция дислипидемии.

У 21 из 40 оставшихся пациентов, у которых поиск причины продолжался, с помощью ЭхоКГ удалось выявить наличие МАС: пролабирование створок митрального клапана до 2 мм без их утолщения и без семейного анамнеза ПМК, с митральной регургитацией 1 степени (14 человек) и ложные хорды левого желудочка (7 человек). Дальнейшее ведение пациентов этой группы осуществлялось согласно рекомендациям (IV пункт алгоритма) (Российские рекомендации (I пересмотр). Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии.

Диагностика и лечение. 2012. ЕАТ, БНОК, РНМОТ. Наднациональные (международные) рекомендации. Структурные аномалии сердца. 2016).

19 пациентам с ЖА-ФН при первичном обследовании не удалось обнаружить структурное заболевание сердца или другую причину, поддерживающую аритмогенез, представление о них было как о пациентах с «идиопатическими» симпатозависимыми ЖА. Несмотря на это, они продолжали регулярное диспансерное наблюдение. Особое внимание было обращено на 7 пациентов этой группы в возрасте от 18 до 27 лет с неустойчивыми ЖТ, обнаруженными на высоте ФН во время ТТ. У 4-х из них ЖТ являлись полиморфными. За время проспективного наблюдения за пациентами с нагрузочной аритмией со временем ЖА у них прогрессировала: по данным ХМ увеличивалась в количестве (с 1,5-5 тыс. в сутки до 27-35 тыс.) и комплексности. На ЭхоКГ в динамике изменения выявлены только у 2 человек: у одного увеличился индекс объема левого предсердия, у другого – ПЖ. На МРТ сердца участков фиброза и жировых включений ни у кого из этих 7 пациентов выявлено не было, что, вероятно, может свидетельствовать о ранних стадиях заболеваний, когда субстрат, доступный для визуализации, ещё не был сформирован. Несмотря на это, у 5 человек нам удалось верифицировать диагноз АКДПЖ: в 2 случаях этому способствовали результаты гистохимического исследования биоптатов, взятых во время РЧКА, в 3 – генетического исследования, направленного на выявление аритмологических синдромов. Диспансерное наблюдение оставшихся больных продолжается (III, V пункты алгоритма).

Любое выявленное нарушение/заболевание, способствующее возникновению ЖА-ФН должно подвергаться коррекции/лечению (IV пункт алгоритма). Важно отметить, что лечение должно быть персонализированным и учитывать полученные по время нагрузочной пробы электрокардиографические характеристики ЖА, в частности, частоту синусового ритма, при которой возникает и начинает прогрессировать аритмия. Решение о выборе медикаментозной или хирургической стратегии в лечении ЖА принимается коллегиально с обязательным участием хирурга-аритмолога, а также с учётом пожеланий пациента.

Очевидно, что далеко не сразу удаётся установить диагноз пациентам с впервые обнаруженной ЖА-ФН, поэтому им крайне важно продолжать диспансерное наблюдение (V пункт алгоритма). Клиницистам следует внимательно отслеживать и более агрессивно модифицировать ФР развития у них ССЗ.

В настоящем исследовании удалось выявить ЖА-ФН у 48% пациентов, имеющих распределение аритмий в периоды бодрствования при ХМ. С помощью разработанного алгоритма, следуя его пунктам, оптимально ускоряется как поиск причины ЖА, так и выбор персонализированного метода лечения. Благодаря ему в настоящем исследовании удалось эффективно контролировать течение заболеваний, на фоне которых были выявлены симпатозависимые ЖА-ФН. Так, у 47 больного (59%), включённого в данное исследование, получено полное освобождение от аритмии: благодаря медикаментозной терапии (24 чел. – 30%), реваскуляризации миокарда (12 чел. – 15%) и РЧКА (11 чел. – 14%); у пациентов с «идиопатическими» аритмиями продолжается диагностический поиск. Особенно актуальным является раннее выявление прогностически неблагоприятных заболеваний, таких как каналопатии, ИБС и ГБ, являющихся одними из наиболее частых причин развития ВСС и ХСН.

Выводы

1. У 48% пациентов, у которых при холтеровском мониторинге регистрировались желудочковые аритмии в периоды бодрствования, при проведении нагрузочного тестирования выявляются желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой.

2. У больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью (пациенты с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами с малыми аномалиями сердца и «идиопатическими» желудочковыми аритмиями, симпатозависимые желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, чаще сопровождаются жалобами, возникают при меньшей частоте синусового ритма, прогрессируют

постепенно, являются полиморфными и сопровождаются изменениями показателей турбулентности сердечного ритма.

3. Применение усовершенствованного протокола автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы, повышает выявляемость желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, и сокращает на 50-75% время постпроцессингового анализа исследования.

4. Острая фармакологическая проба с пропранололом позволяет с вероятностью более 90% прогнозировать эффективность терапии бета-адреноблокаторами в отношении симпатозависимых желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

5. Предлагаемый алгоритм позволяет структурировать диагностический подход к выявлению причины аритмии, эффективно персонифицировать программу лечения пациентов и добиться 100% успеха у 59% пациентов.

Практические рекомендации

1. Лицам, у которых при холтеровском мониторинге регистрируются желудочковые аритмии в периоды бодрствования, показано проведение нагрузочной пробы для выявления желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

2. Выявленные электрокардиографические особенности желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, включая показатели функционального состояния вегетативной нервной системы, характерные для пациентов с разными нозологиями, целесообразно использовать в совокупности с клиническими данными для определения дальнейшей тактики ведения больных.

3. Разработанный протокол поминутного автоматического анализа желудочковых аритмий во время пробы с физической нагрузкой, целесообразно использовать в отделениях функциональной диагностики для повышения выявляемости желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, сокращения времени анализа исследования и упрощения интерпретации полученных данных.

4. Острая фармакологическая проба с пропранололом может применяться для прогнозирования эффективности терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

5. С целью подбора оптимального бета-адреноблокатора, его эффективной дозы и контроля безопасности лечения у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, целесообразно применение метода многосуточного телемониторирования электрокардиограммы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение электрокардиографических характеристик желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, как наиболее ранних маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, появляющихся до формирования доступного для визуализации субстрата, представляется важной и чрезвычайно актуальной задачей в аспекте рисков развития хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Учитывая наличие во время физической нагрузки факторов, препятствующих анализу уже известных показателей электрической нестабильности миокарда, например, вертикальное положение пациента, движение и связанные с ним артефакты записи, оптимальным является поиск новых маркеров, устойчивых к этим условиям. В данной работе с учетом всех имеющихся ограничений путем расчета вариабельности сердечного ритма и турбулентности сердечного ритма проведена оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у пациентов, включенных в исследование, во время нагрузочных проб. Перспективным представляется продолжение исследования в данном направлении у лиц с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

Кроме того, с целью раннего выявления заболевания, первым симптомом которого, возможно, стали желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, необходимо продолжить проспективное наблюдение за пациентами, диагноз которым после тщательного обследования при первичном обращении установить не удалось.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Жабина, Е.С. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой / Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Рыньгач Е.А., Трешкур Т.В. // Вестник аритмологии. – 2017. – №87. – С. 49-55.
2. Жабина, Е.С. Нагрузочные пробы в диагностике и определении клинической значимости желудочковых аритмий / Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Тихоненко В.М., Солнцев В.Н., Трешкур Т.В. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 52-58.
3. Трешкур, Т.В. Желудочковая аритмия: путь к диагнозу длиною в десять лет / Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Тулинцева Т.Э., Жабина Е.С., Шестаков А.Г., Заклязьминская Е.В. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 79-85.
4. Трешкур, Т.В. Оценка эффективности различных способов лечения желудочковой аритмии / Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Жабина Е.С., Овечкина М.А., Алексеева Д.Ю., Жданова О.Н. // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 46-53.
5. Бернгардт, Э.Р. Нагрузочные пробы в аритмологии / Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С., Трешкур Т.В. // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 5-14.
6. Жабина, Е.С. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при мониторинге электрокардиограммы / Жабина, Е.С., Тулинцева Т.Э., Трешкур Т.В. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 90-98.
7. Трешкур, Т.В. Тактика ведения пациентов с желудочковыми аритмиями / Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Татаринова А.А., Рыньгач Е.А., Жабина Е.С. // Учеб. пособие. – Москва, 2018.
8. Жабина, Е.С. Провоцирующие факторы желудочковых аритмий / Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Трешкур Т.В. // Материалы Национального конгресса кардиологов – 2017, СПб, 24-27 окт., 2017.
9. Жабина, Е.С. Что мы знаем о нагрузочных желудочковых аритмиях? / Жабина Е.С., Тулинцева Т.Э., Трешкур Т.В. // Сборник тезисов. Кардиостим – 2018, СПб, 15-17 фев. 2018.
10. Жабина, Е.С. Нагрузочные пробы в диагностике и определении клинической значимости желудочковых аритмий / Жабина Е.С., Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 34-35.

Список сокращений

АА – антиаритмический
 АД – артериальное давление
 АДКПЖ – аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка
 ВНС – вегетативная нервная система
 ВП – восстановительный период
 ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВСС – внезапная сердечная смерть
ВТ – выходной тракт
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖА – желудочковая аритмия
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭК – желудочковый эктопический комплекс
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – коронароангиография
МАС – малые аномалии сердца
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТМ – многосуточное телемониторирование
НР – нарушение ритма
ОА – огибающая артерия
ОФП – острая фармакологическая проба
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
ПМК – пролапс митрального клапана
ПТВ – предтестовая вероятность
РЧКА – радиочастотная катетерная абляция
САД – систолическое артериальное давление
СВ ЧСС – скорость восстановления частоты сердечных сокращений
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ТСР – турбулентность сердечного ритма
ТТ – тредмил-тест
ФН – физическая нагрузка
ХМ – холтеровское мониторирование
ХРС – хронотропный резерв сердца
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Центр – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЧСЖ – частота сокращений желудочков
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ – эхокардиография
HF – высокочастотные компоненты
LF – низкочастотные компоненты
Ng – нитроглицерин
ТО – начало турбулентности
TS – наклон турбулентности