

ФГБОУ ВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Н.П. ОГАРЕВА»

На правах рукописи

**Назаркина Мария Геннадьевна**

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

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Столярова Вера Владимировна

Саранск - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1. Фибрилляция предсердий – медико-социальная проблема. Распространенность фибрилляции предсердий.....	10
1.1.1. Формы и течение фибрилляции предсердий.....	10
1.1.2. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.....	12
1.1.3. Возможности и проблемы фармакотерапии нарушений ритма сердца.....	13
1.2. Фибрилляция предсердий и электрическая нестабильность миокарда.....	16
1.2.1. Основные методы диагностики электрической нестабильности миокарда.....	18
1.2.2. Неинвазивные методы оценки показателей электрической нестабильности миокарда, которые увеличивают риск развития внезапной смерти при различных заболеваниях.....	19
Глава 2. Материал и методы исследования.....	27
2.1. Характеристика клинических исследований.....	27
2.1.1. Характеристика антиаритмических препаратов.....	29
2.2. Методы исследования.....	33
2.2.1. Определение показателей интервала QT.....	33
2.2.2. Определение показателей variability сердечного ритма.....	34
2.2.3. Определение параметров электрокардиографии высокого разрешения.....	35
2.2.4. Эхокардиоскопия.....	35
2.3. Статистическая обработка исходных данных.....	36
Глава 3. Клиническая характеристика групп.....	37
Глава 4. Показатели интервала QT у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....	47
4.1. Показатели интервала QT у здоровых.....	47
4.2. Показатели интервала QT у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий.....	48
4.3. Показатели интервала QT на фоне антиаритмической терапии.....	50

Глава 5. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....	56
5.1. Показатели вариабельности ритма у здоровых.....	56
5.2. Показатели вариабельности ритма у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий.....	57
5.3. Показатели вариабельности ритма на фоне антиаритмической терапии.....	59
Глава 6. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.....	75
6.1. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у здоровых.....	75
6.2. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий.....	79
6.3. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков на фоне антиаритмической терапии.....	84
Глава 7. Комплексная оценка электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью антиаритмические препараты и их комбинации.....	105
Обсуждение результатов.....	115
Выводы.....	123
Практические рекомендации.....	124
Список сокращений.....	125
Список литературы.....	127

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими причинами смертности трудоспособного населения во всём мире [9,55,57,172]. Ведущее место в структуре сердечно-сосудистой патологии занимают нарушения сердечного ритма, которые порой представляют непосредственную угрозу жизни пациентов [24,44,50,52,93,193].

Наиболее распространенное нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий (ФП) [23,55,110]. Её частота в общей популяции составляет 1-2% и увеличивается с возрастом. Ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет [23,24,54].

Одним из механизмов развития ФП является механизм re–entry, основным условием для которого служит неоднородность проведения [20,32,85,106]. В свою очередь, определяющим фактором для возникновения жизнеугрожающих аритмий оказывает структурная патология сердца: выраженная гипертрофия, дилатация, аневризмы сердца, некротические и склеротические процессы в миокарде, воспаление с отеком миокардиальной ткани и т. д. Фибрилляция предсердий также ассоциируется с различными ССЗ (артериальная гипертензия, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность и др.), при этом ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают около 20% [201].

Стратегическими подходами ведения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП являются контроль частоты сердечных сокращений и/или ритма. Контроль ритма осуществляется путем профилактического приема антиаритмических препаратов или путем хирургического лечения [23,24,179,185].

Несмотря на имеющиеся эффективные антиаритмические средства, лекарственная коррекция аритмий остается во многом нерешенной [9,55]. Согласно, Российским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий при подборе длительной профилактической антиаритмической терапии следует руководствоваться прежде всего безопасностью препарата (2017). Относительно

безопасными признаны лишь  $\beta$ -адреноблокаторы и амиодарон [98,142,159]. Многочисленные клинические исследования выявили, что применение таких антиаритмических средств, прежде всего, препаратов I класса, d-сопалола, у пациентов с органической патологией сердца может сопровождаться увеличением смертности, в том числе и увеличение риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [15,86,136].

Среди неинвазивных методов исследования, позволяющих выявить маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), определяющие риск внезапной аритмической смерти, используют следующие показатели: фракция выброса (ФВ) <40% [56,94], поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [31,47,56,64,204], вариабельность сердечного ритма (ВСР) [12,22,70,83,157], увеличение продолжительности и дисперсии интервала QT [84,89,95,155,177,195].

Если роль сниженной ФВ безусловно доказана при различной патологии сердечно-сосудистой системы [56], то значимость других маркеров риска ВСС изучена недостаточно, особенно у больных с пароксизмальной формой ФП, принимающие с профилактической целью антиаритмические препараты (ААП).

В настоящее время недостаточно исследований, посвященных анализу показателей ЭНМ у больных с фибрилляцией предсердий и тем более на фоне профилактического приема антиаритмических препаратов. Хотя в лечебных учреждениях имеется оборудование для ЭКГ выявления показателей ЭНМ, они редко используются в клинической практике. Поэтому исследование показателей ЭНМ, их комплексная оценка у пациентов с пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема ААП, являются актуальными.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Исследовать показатели интервала QT при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.
2. Исследовать показатели вариабельности сердечного ритма при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.
3. Провести оценку показателей ЭКГ высокого разрешения при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.
4. Провести комплексную оценку ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда и оценить их влияние на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

### **Научная новизна**

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

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

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

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

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

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

## **Степень достоверности результатов**

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе литературы по теме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

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

1. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с сохраненной фракцией выброса при профилактическом применении антиаритмических препаратов (кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом)

даже в средних дозах выявляется снижение SDDN по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о снижении общей вариабельности сердечного ритма - фактор риска внезапной сердечной смерти.

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

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

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

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

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику кардиологических отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

### **Апробация работы**

Результаты исследований, представленные в диссертации докладывались на «Кардиостим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), Конгрессе Кардиология 2016: вызовы и пути решения (Екатеринбург, 2016), VI Научно-образовательной конференции кардио-



логов и терапевтов Кавказа (Грозный, 2016), ежегодных Огаревских чтениях (научной конференции Мордовского госуниверситета, Саранск, 2016), VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017), VII Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2017); Международная научно-практическая конференция «Новая наука: проблемы и перспективы» (Пермь, 2017); III межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 2017).

### **Публикации**

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

### **Объём и структура работы**

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

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. При участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны методы его проведения, составлена первичная документация, а именно: «Карта пациента». Автором самостоятельно организовано и проведено суточное мониторирование ЭКГ всем пациентам. Полученные параметры занесены в электронную базу с последующим статистическим расчетом и анализом результатов. Сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Фибрилляция предсердий – медико-социальная проблема.

#### Распространенность фибрилляции предсердий

Медико-социальная значимость проблемы диагностики и лечения пациентов с фибрилляцией предсердий обусловлена широкой распространенностью данного нарушения ритма сердца и малым арсеналом ААП для эффективной профилактики [120,141,148].

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма сердца [11,24,55,117,152,160,173,175,189]. Её частота в общей популяции составляет 1-2%. С возрастом частота ФП увеличивается и достигает 2 – 4% у лиц старше 60 лет [24,54,176]. Учитывая несовершенство методов регистрации пароксизмов ФП (регистрация ЭКГ покоя), особенно коротких, статистические данные не отражают истинное количество больных [24,140,175]. ФП встречается у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ревматизмом, миокардитом, митральными пороками сердца, хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезнью, кардиомиопатиями и др. [20,102,178].

#### 1.1.1. Формы и течение фибрилляции предсердий

Выделяют 5 форм ФП, учитывая течение и длительность аритмии: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная [24,54].

1. Любой первый эпизод ФП считают впервые выявленной ФП.
2. Пароксизмальная ФП может длиться до 7 дней. Самостоятельно синусовый ритм может восстанавливаться в течение 48 ч. Учитывая, что более чем через 48 ч спонтанная кардиоверсия низкая, необходимо обсудить возможность антикоагулянтной терапии.
3. Персистирующая форма ФП – длительность эпизода больше 7 дней. Для восстановления ритма необходима кардиоверсия электрическая или медикаментозная.

4. При длительности персистирующей ФП более года устанавливается диагноз длительной персистирующей ФП и выбирают контроль ритма.

5. В тех случаях, когда нецелесообразно восстановление ритма, диагностируют постоянную форму ФП [144].

Данная классификация имеет значение для выбора тактики ведения пациентов с ФП, особенно если одновременно учитываются симптомы аритмии, а также дополнительные индивидуальные факторы и сопутствующие заболевания [24,197].

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка [60,128,139,166,183,189]. Независимо от других известных предикторов смерти у больных с ФП смертность увеличивается вдвое.

Уменьшение смертности, связанной с ФП, в клинических исследованиях продемонстрировало только назначение антитромботической терапии [119]. Кардиоэмболический инсульт протекает более тяжело и чаще приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП [128,201]. Пароксизмальная и персистирующая ФП в одинаковой степени увеличивает риск инсульта [128].

В структуре госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца ФП составляет 1/3. Основными причинами госпитализации являются острый коронарный синдром, декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии.

Когнитивная дисфункция, включая сосудистую деменцию, может сопровождать ФП. Бессимптомные эмболии ухудшают когнитивную функцию у больных со всеми формами ФП, даже при отсутствии инсульта, согласно небольшим наблюдательным исследованиям [111,201]. У больных с ФП ухудшается качество жизни [41]. ФП приводит к снижению толерантности к физической нагрузке.

Постоянная форма ФП осложняется тромбозами, а при пароксизмальной и персистирующей значима не только угроза тромбозов, но и прием ААП, которые могут ухудшать показатели ЭНМ.

### **1.1.2. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий**

Выделяют 5 основных целей лечения больных с ФП: 1 – профилактика тромбозов; 2 – купирование симптомов; 3 – оптимальное лечение сопутствующих сердечно - сосудистых заболеваний; 4 – контроль частоты сердечных сокращений; 5 – коррекция нарушения ритма [24,76,97,110,112,121,171,172,182]. Данные цели не исключают друг друга, а взаимно дополняют [24,108,188].

На начальных этапах лечение может отличаться от отдаленной цели ведения пациента [35,54,107,114,189,190]. Антикоагулянты и средства, урежающие ритм, могут быть использованы на первом этапе у пациентов с ФП [35,54,128,151,160,176]. Восстановление синусового ритма необходимо, если контроль частоты сердечных сокращений не позволяет добиться адекватного симптоматического эффекта. При артериальной гипотонии или нарастании сердечной недостаточности на фоне ФП необходима быстрая кардиоверсия [59,101]. В другом случае, у пожилого пациента уменьшение симптомов на фоне контроля частоты желудочкового ритма может служить основанием для отказа от попыток восстановления синусового ритма [115].

При рецидивирующей ФП антиаритмическую терапию предпочтительно начинать с более безопасных препаратов. Затем можно перейти на терапию более эффективными и менее безопасными антиаритмическими средствами, при необходимости [98,118,144,159]. Любые антиаритмические препараты, которые применяются для лечения ФП, можно назначать пациентам при отсутствии серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. На начальном этапе лечения для контроля частоты сердечных сокращений у большинства пациентов с ФП применяют бета-блокаторы [123]. При наличии серьезного органического заболевания сердца или неэффективности других антиаритмических препаратов рационально назначать амиодарон [159].

### 1.1.3. Возможности и проблемы фармакотерапии нарушений ритма сердца

Для лечения НРС используют 3 основных метода лечения: фармакотерапию, электроимпульсную терапию и хирургическое лечение [38,54,76,103,109,140]. При тахиаритмиях для восстановления синусового ритма предпочтение отдается электроимпульсной терапии [57]. После проведения кардиоверсии в большинстве случаев необходимо назначение ААП для профилактики повторных аритмий [23,24]. Эффективность ААП снижается при прогрессировании ХСН [56]. Хирургические методы лечения показаны пациентам с жизнеугрожающими аритмиями [76]. У больных с ЖТ и ФЖ высокоэффективным методом лечения рецидивов аритмий являются имплантируемые дефибрилляторы – кардиоверторы [43].

Преобладающим методом лечения и профилактики аритмий является фармакотерапия. Но, несмотря на ААП, лечение и профилактика аритмий остается одной из сложнейших задач кардиологии [23,24,38]. Это обусловлено, прежде всего, небольшим выбором ААП, зарегистрированных в России.

При проведении антиаритмической терапии от 4 до 37% случаев возможно развитие различных осложнений, в том числе представляющих непосредственную угрозу для жизни пациентов [23]. Возможно развитие проаритмогенного эффекта, вероятность которого увеличивается при органической патологии миокарда, особенно, которая сочетается со сниженной ФВ ЛЖ и может достигать 30% [172].

Для купирования НРС имеются определенные алгоритмы. А вот с профилактическим применением ААП очень много нерешенных проблем. Особенно противоречивы исследования о целесообразности и тактике применения ААП для предупреждения НРС и ВСС.

Риск ВСС повышен у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда [72]. При оценке результатов профилактического применения амиодарона у больных с жизнеугрожающими аритмиями после ИМ в исследованиях CASCAID, CAMIAT и EMIAT выявлено достоверное снижение случаев аритмической смерти, при этом достоверного снижения общей и внезапной смерти не зафиксировано [7,24]. В этих исследованиях получено, что

из-за побочных эффектов чаще прекращали прием амиодарона (29%) по сравнению с препаратами I класса (17%). Для длительного приема наиболее предпочтительным по совокупности «эффективность» и «безопасность» являются антиаритмики, которые оказывают влияние на патогенез, обладают мембранопротекторным действием. Амиодарон и бета-адреноблокаторы являются препаратами, которые используются для длительного приема при желудочковых аритмиях [17,46,69,78].

Сотагексал является одним из эффективных ААП при лечении желудочковых аритмий, который обладает одновременно свойствами  $\beta$ -адреноблокаторов и препаратов III-го класса [69,79]. Однако, исследования SWORD по оценке влияния d-соталола на риск ВСС у больных, перенесших ИМ, были досрочно прекращены в связи с увеличением общей и внезапной смерти [194].

По результатам многочисленных исследований, различные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов продемонстрировали эффективность в отношении профилактики ВСС у постинфарктных больных, которая, возможно, обусловлена их антиангинальным, антиаритмическим и брадикардитическим действием [7,78]. Преимущественно назначаются кардиоселективным  $\beta$ -адреноблокаторам. Бета-адреноблокаторы снижают риск ВСС не только у больных ИБС, но и при других заболеваниях ССС (гипертоническая болезнь, дилатационная кардиомиопатия и др.) [56,78].

Снижение смертности у больных с постинфарктным кардиосклерозом без признаков ХСН выявлено в исследовании DAVIT-II, 1990 при назначении антагониста кальция – верапамила [86,199]. Как и у  $\beta$ -адреноблокаторов, это обуславливается наличием антиангинального и брадикардитического эффекта этого препарата.

По результатам исследования А.Н. Олесина и др., от механизма развития аритмий зависит эффективность лечения желудочковых нарушений ритма сердца. Амиодарон наиболее эффективен при аритмиях, возникающих по механизму ге-

entry, а препараты II и IV классов и антиангинальные препараты – при нарушениях ритма сердца, связанных с механизмом постдеполяризации [46,69,79].

С целью профилактики ВСС эффективно воздействие на основные факторы риска, к которым относятся снижение сократительной функции ЛЖ, угрожающие желудочковые аритмии и ишемия миокарда [57]. Крупные многоцентровые исследования SAVE, SOLVD, AIRE показали эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у больных с ИБС в сочетании с ХСН в плане снижения риска ВСС [49,56,78].

Снижению смертности, в том числе и частоты ВСС, способствует первичная профилактика ИБС, путем воздействия на такие факторы риска как: артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, курение и др. [55,56,57,74]. В плацебо-контролируемых исследованиях (4S, Heart Protection Study) показано снижение общей и внезапной смертности на 30% при применении статинов [29,40].

Увеличение побочных эффектов ААП, таких, как проаритмогенный, отрицательный инотропный, повышение риска ВСС, возникает при изменении кинетики ААП на фоне некоторых заболеваний [57].

Одним из путей совершенствования лечения нарушений ритма сердца можно считать эффективное влияние на патогенетические звенья развития электрофизиологического ремоделирования. А эффективным методом улучшения лекарственной коррекции НРС является воздействие на первичные патогенетические звенья развития ЭНМ. Доказано, что при эффективном лечении основного заболевания или воздействие на ведущие звенья патогенеза с помощью этиотропных и патогенетических средств происходит восстановление синусового ритма без антиаритмической коррекции. Так же при увеличении ФВ ЛЖ на 18-20% нередко происходит самостоятельное восстановление ритма сердца [94].

Показатели ЭНМ, такие как фракция выброса левого желудочка, микроальтернация зубца Т, интервал QT, ВСР, ППП, ППЖ достаточно хорошо исследованы при сердечно-сосудистой (различных формах ИБС, АГ, кардиопатии, ХСН и др.) и некардиальной патологии (сахарный диабет, ХОБЛ, инсульт). В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы, описывающие

некоторых из этих показателей у пациентов с ФП. При этом практически не встречается работы, посвященные одновременной комплексной оценке маркеров ВСС при пароксизмальной форме ФП фоне профилактического приема ААП.

Неинвазивные ЭКГ методы оценки показателей ЭНМ являются доступными, недорогостоящими, информативными, но недостаточно внедрены в клиническую практику. Поэтому исследование предикторов риска ВСС с помощью неинвазивных методов у больных с пароксизмальной формой ФП, на фоне профилактической антиаритмической терапии является актуальным.

## **1.2. Фибрилляция предсердий и электрическая нестабильность миокарда**

Наличие ФП существенно ускоряет прогрессирование недостаточности кровообращения [23,24,169].

У больных с ИБС ФП является независимым предиктором смерти по сравнению с пациентами на фоне синусового ритма. ФП увеличивает смертность до 1/3 в остром периоде инфаркта миокарда [8,24]. У пациентов с ФП после неэффективной электрической или медикаментозной кардиоверсии в ближайшие 2 года летальный исход регистрируется у 30% на фоне ИБС и у 10% при клапанных пороках. Выживаемость в течение 7 лет у пациентов с синусовым ритмом составляет 80%, тогда как у пациентов с ФП лишь 38% [20,24]. Учитывая данный факт, раннее выявление ЭНМ, как предиктора ВСС, является актуальной задачей современной кардиологии [45].

В основе ФП лежат патологические процессы в миокарде и/или нарушения нейрогуморальной регуляции деятельности сердца. Основные причины возникновения ФП являются ИБС, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца, перикардиты, алкоголизм. У некоторых пациентов может быть идиопатическая форма ФП [46,166,198].

Патогенез развития ФП сложен и разнообразен. Практикующему врачу достаточно трудно выявить и оценить вклад всех возможных факторов. Кроме того



подбор терапии, как правило, проводится эмпирически. Также нет и возможности для оценки нарушений электрофизиологических свойств миокарда предсердий и отсутствуют диагностические критерии эффективности проводимой терапии [38,39]. На сегодняшний день остается актуальной разработка диагностических критериев поражения миокарда предсердий и методов прогнозирования развития пароксизмов ФП [20].

Для прогноза пароксизмальной ФП наибольшую значимость показали электрофизиологические исследования, которые выявили увеличение времени внутри и межпредсердного проведения, а также увеличение количества фрагментированной активности при экстрастимуляции отделов ПП. В исследовании И.А. Латфуллина и др. (2010) к развитию пароксизмальной ФП приводит в 62% случаев фрагментированная активность [99]. Условия для возникновения re-entry создает сочетание неоднородности замедленного проведения волны возбуждения, чередование местной блокадой с участками укорочения рефрактерного периода [18,62,69].

Некоторыми авторами было показано, что у больных пароксизмальной формой ФП регистрируются ППП [31,85,92,200]. ППП отражают наличие замедленной неоднородной деполяризации предсердий и являются основой для развития наджелудочковых аритмий по механизму re-entry. В последние годы во всем мире повышен интерес к диагностическим возможностям ЭКГ ВР в распознавании сложных механизмов аритмий [24,85,99]. ЭКГ ВР дает возможность выявлять группы риска пациентов с развитием ФП. Имеются немногочисленные исследования, оценивающие эффективность ААТ с помощью показателей ЭКГ ВР [16,39,47,73], а также прогноз рецидива и перехода в постоянную форму ФП [69]. Аргументированность данных подходов основана на представлении, что изменения электрофизиологических показателей клеток соотносятся с ремоделированием миокарда предсердий [67]. Известно, что электрофизиологическое ремоделирование опережает структурно-геометрические изменения и более чувствительно к процессам, происходящим в миокарде [137]. Поэтому неинвазивная оценка

электрофизиологических процессов является актуальным направлением диагностики ЭНМ.

### **1.2.1. Основные методы диагностики электрической нестабильности миокарда**

Определение риска развития ЭНМ базируется на комплексной оценке пациента, которая включает в себя анамнез заболевания, осмотр и результаты инструментальных исследований [32,43,73,87,91,102,105,168,193].

Электрокардиография (ЭКГ): позволяет выявить наследственные синдромы, связанные с высоким риском развития ВСС (синдром удлиненного интервала QT и др.), а также другие ЭКГ-критерии (признаки ГЛЖ и нарушения внутрижелудочковой проводимости) [18,62,109,137,156].

Холтеровское мониторирование ЭКГ показано пациентам с симптомами аритмии или наличием ЖЭ на ЭКГ без симптомов [58,80,104,134,142]. ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с целью определению поздних потенциалов предсердий и желудочков [31,43,58].

Нагрузочные пробы рекомендованы пациентам с факторами риска ИБС и симптомами, которые могут быть связаны с аритмиями. Имплантируемые записывающие устройства. Показаны пациентам со слабо выраженными симптомами, которые могут быть связаны с аритмиями [43].

Эхокардиоскопия (ЭХО-КС) проводится пациентам с подозрением на структурную патологию сердца [143].

Стресс - ЭХО-КС используется для выявления безболевого формы ИБС [102,200]. ЭХО-КС с фармакологической пробой используется у пациентов с умеренным риском развития ИБС для выявления безболевого ишемии миокарда, которые не могут выполнить нагрузочные пробы [7].

Медико-генетическое консультирование и генетическое тестирование (ДНК - диагностика) применяется для диагностики наследственных заболеваний [5].

Магнитно-резонансная томография, компьютерной томографии сердца проводится, когда ЭХО-КС не позволяет точно оценить функцию левого и правого желудочков и/или выявить их структурные изменения [4].

Коронарография показана пациентам с ИБС и желудочковыми аритмиями высоких градаций (высокий и средний риск ВСС).

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭндоЭФИ) может быть использовано для оценки клинической значимости аритмии и стратификации риска ВСС [43].

### **1.2.2. Неинвазивные методы оценки показателей электрической нестабильности миокарда, которые увеличивают риск развития внезапной смерти при различных заболеваниях**

Несмотря на многочисленность исследований, работ, посвященных показателям ЭНМ, недостаточно и результаты их противоречивы.

**Фракция выброса.** Снижение фракции выброса менее 40% имеет наибольшее прогностическое значение [1,57,64,75,94,96,101]. Сердечная недостаточность является фактором риска ВСС у больных ИБС [56].

Если роль ФВ безусловно доказана, то значимость остальных показателей ЭНМ изучена недостаточно, особенно у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие антиаритмические препараты и их комбинации.

**Альтернация зубца Т.** Ещё одним предиктором ЭНМ, приводящей к ВСС, является альтернация Т-зубца [13,57]. Альтернацию зубца Т подразделяют на макро - и микро - альтернацию [206].

Макроальтернация оценивается по стандартной ЭКГ, которая определяется по изменениям амплитуды, полярности и формы сегмента ST и зубца Т [51,62]. Микроальтернация зубцов Т – минимальная периодическая изменчивость зубцов Т, которую практически невозможно уловить глазом. Наличие микроальтернации Т указывает на электрическую нестабильность миокарда и так же является плохим прогностическим признаком. Микроальтернации вычисляются, как микроколебания ЭКГ-сигнала в последовательных сокращениях сердца [61,90,163].

Международные исследования оценивали микроальтернацию зубца Т у пациентов с разнообразной патологией: ИБС и кардиомиопатии, осложненные хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальная гипертензия, синдром Бругада [14,163,196].

Многие исследователи предполагают, что тест на микроальтернацию зубца Т может стать предиктором для стратификации риска ВСС у определенной категории пациентов [14,206].

Не смотря на то, что изучение микроальтернции и начато в 1909 году, исследований данного феномена на фоне различных заболеваний недостаточно. Возможно, это связано с тем, что многие пациенты принимают препараты, урежающие ЧСС.

Оценка микроальтернация зубца Т – это неинвазивный метод выявления предикторов риска ЖА и ВСС, который в будущем будет в комплексном обследовании пациентов с высоким риском ВСС.

**Изменение интервала QT.** По данным исследований ряда отечественных авторов, у больных со стабильной стенокардией, у которых наблюдали удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, отмечены достоверно большие размеры левого желудочка (конечно-диастолический и конечно-систолический объемы), более выраженная гипертрофия левого желудочка и сниженная фракция выброса, в отличие от пациентов с нормальными величинами интервала QTc и его дисперсии [26,138,145]. А так же достоверно большие величины QTmax, QTc, dQTc отмечены у больных с ишемической болезнью сердца и дилатацией левого желудочка, нарушением его систолической и диастолической функции [27,28,89,168].

Приобретенное удлинение интервала QT регистрируется при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, кардиомиопатии, при миокардитах и перикардитах [84,126,135,154,181]. Исследование дисперсии интервала QT у больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне нагрузочных проб считается информативным методом для стратификации риска желудочковых аритмий [89]. Удлинение интервала QT также регистрируется при нарушениях электро-

литного баланса (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия), которые могут развиваться при длительном приеме диуретиков [84,89]. К увеличению интервала QT может приводить применение некоторых лекарственных препаратов, даже в терапевтических дозах, в частности, хинидин, новокаинамид и др. [95,164,170,186,203]. Общеизвестно удлинение QT при острой ишемии миокарда и инфаркте миокарда [89,125,162]. На фоне острого коронарного синдрома достоверно доказано повышение дисперсии интервала QT. Многими авторами выявлено увеличение дисперсии QT интервала в острую фазу инфаркта миокарда [89].

Большинство опубликованных исследований по проблеме ФП в связи с QT посвящено генетически-детерминированным каналопатиям [20,84,180] или эффектам антиаритмических препаратов [16,127], следствием которых является укорочение или удлинение потенциала действия желудочков. В зависимости от класса препарата точкой приложения становятся разные участки потенциала действия. Так, препараты I класса, блокируя натриевые каналы, удлиняют фазу деполяризации, в то время как препараты III класса, блокируя быстрые и/или медленные калиевые каналы, замедляют реполяризацию, оказывая влияние на продолжительность QT [17,136].

В работе G. Pai et al. [167] было проведено сравнение некорректированных QT интервалов у 50 пациентов с ФП с контрольной группой пациентов с синусовым ритмом, на основании чего сделано предположение, что ФП связана с удлинением среднего QT. В исследованиях других авторов, у пациентов с  $QTc \geq 450$  мс ФП являлась независимым предиктором смерти [89,149].

По результатам исследования В.Н. Ослопова и др., в качестве показателя, отражающего электрическую нестабильность миокарда и, соответственно, возможность развития злокачественных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, применяются продолжительность и дисперсия интервала QT ЭКГ [28,63,95]. При прогрессировании артериальной гипертензии и присоединение гипертрофии ЛЖ увеличивается продолжительность и дисперсия интервала QT [154,161,177].

Длительность интервала QTc достоверно увеличивается при прогрессировании ИБС и декомпенсации ХСН [84,89].

По данным А.Ф. Гариповой и др., увеличение длительности интервала QTc более 440 мс отмечается при гликемии ниже 4 ммоль/л и выше 12 ммоль/л [19]. У больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа чаще встречается удлиненный интервал QT, чем у пациентов с изолированной ИБС и у здоровых людей [3,82,116,129,130,153,165,174,184].

**Изменение variability сердечного ритма.** На основании анализа соотношения быстрых и медленных ритмов экспериментально доказано, что при наличии опасных для жизни аритмий увеличивается симпатическая активность и снижается парасимпатическая активность [34,37,53,68,91,101,104,113,124,131,142,147,158,187,192].

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов, одновременно с антиаритмическим действием отмечает рост variability ритма сердца, что свидетельствует о положительном влиянии на вегетативную нервную систему (ВНС) [15,157].

Влияние средств 1-го класса (этацизин, пропафенон) на variability ритма сердца неоднородно. Прием этацизина не сопровождается изменением variability ритма сердца по сравнению с исходными данными. На фоне применения пропафенона отмечается тенденция к повышению variability ритма сердца, при этом имеет место снижение показателей до исходных или даже ниже за 1-1,5 месяца до утраты антиаритмического эффекта [17,65,79].

Структурные и функциональные изменения на фоне ИБС приводят к нарушению функционирования автономной нервной системы сердца, что ведет к дисбалансу симпатической и парасимпатической регуляторных систем [6,42,48,132,195,207]. Особое значение в увеличении ЭНМ и возникновении жизнеугрожающих аритмий имеет активизация симпатoadреналовых влияний и снижение парасимпатической нервной системы [109,195]. Органические изменения в миокарде, в частности инфаркт миокарда, приводят к значимым изменениям в процессах регуляции автономной нервной системы [150]. Клинические исследования TFESC and NASPE (1996) выявили значительные снижения парасимпатиче-

ской активности в острый и подострый период ИМ, когда наибольший риск развития жизнеугрожающих аритмий [12,34].

Снижение показателя BCP SDNN (величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов R–R за 24 ч) менее 50 мс свидетельствует о высоком риске возникновения устойчивой ЖТ и ВСС [30,32].

По данным М.З. Буй, у больных ИБС, осложненной ХСН, наблюдается гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), выражающаяся в повышении LF/HF до 2,5 отн.ед., на фоне подавления активности парасимпатической нервной системы (ПСНС) (снижение SDNNi до 39,1 мс,  $p < 0,05$ ) со стойким нарушением циркадных взаимодействий этих звеньев вегетативной нервной системы, проявляющимся в возрастании симпатических влияний на ритм сердца и недостаточном приросте активности ПСНС в ночное время (циркадный индекс LF/HF  $1,0 \pm 0,5$   $p < 0,001$ ) [83].

Несмотря на значительное количество трудов, рассматривающих изучение взаимовлияний клинико-функциональных проявлений АГ с показателями BCP, их результаты до настоящего времени довольно противоречивы [2,22,81]. В ряде работ выявлено, что у пациентов с АГ начало заболевания сопутствует со снижением активности парасимпатических и усилением активности симпатических влияний на сердце по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу практически здоровыми обследованными с нормальными показателями артериального давления (АД) [161]. При прогрессировании гипертонической болезни и развитии ее осложнений отмечается одновременное снижение активности обеих ветвей вегетативной нервной системы [88,155]. Отмечается связь показателей вариабельности сердечного ритма с уровнем АД обследованных, их возрастом и длительностью заболевания [22].

В исследовании А.М. Алиевой, при изучении суточных показателей BCP у пациентов с ГЛЖ обнаружено снижение как симпатических, так и парасимпатических влияний, о чем свидетельствует снижение SDNN, PNN50, SDANN, LF, HF [2].

Анализ ВСР во временной и частотной областях показывает, что ВСР у больных с сердечной недостаточностью снижается по сравнению с ВСР здоровых лиц. Особенно явно это прослеживается при анализе суточных холтеровских записей ЭКГ. Этот анализ выявляет снижение ВСР у данной категории пациентов независимо от наличия желудочковых аритмий [1,68].

По данным О.Н. Ефремовой и др., у больных сахарным диабетом 2-го типа без сопутствующей ишемической болезни сердца и нарушений сердечного ритма выявлено снижение временных показателей variability ритма сердца. В результате проведенного исследования выявлена следующая закономерность: при увеличении уровня гликированного гемоглобина отмечено снижение временных показателей variability ритма сердца и циркадного индекса [66,67,146].

В исследованиях Е.Г. Родионовой, было выявлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа отмечается снижение спектральных и временных характеристик variability ритма сердца, что указывает на нарушение нейровегетативной регуляции сердечного ритма, как одного из начальных признаков автономной кардиальной нейропатии [77]. При оценке циркадной динамики ЧСС у больных сахарным диабетом 1 типа с длительностью диабета более 5 лет выявлена склонность к ригидному циркадному профилю ЧСС [25]. Наиболее ранними и выраженными изменениями являются снижение показателей NN50 и HR, свидетельствующее о снижении тонуса парасимпатической нервной системы. Достоверное снижение этих показателей позволяет говорить о развитии автономной кардионейропатии при отсутствии ее клиники [36,82]. Отмечается прямая корреляция между выраженностью вегетативной дисрегуляции и длительностью сахарного диабета 1 типа, тяжестью его осложнений (более выраженные изменения кардиальной иннервации наблюдаются при наличии более тяжелой степени ретинопатии, при прогрессировании микропротеинурии), показателями перекисного окисления липидов [77].

**Показатели ЭКГ высокого разрешения.** В немногочисленных работах по изучению показателей ЭКГ ВР имеются сведения по выявлению ППП при различных патологических состояниях, связанных с органическими заболеваниями



сердца, перегрузкой предсердий объемом и давлением, гипертрофией предсердий, с давностью возникновения пароксизмов, их частотой и длительностью [31,47,191]. Поздние потенциалы предсердий чаще выявляются у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у пациентов с предсердной тахикардией, развивающейся по механизму re-entry [24].

Влияние лечения антиаритмическими препаратами на параметры ППП в настоящее время начинает прицельно изучаться. Имеются лишь единичные сообщения, увеличивается продолжительности зубца Р на фоне проводимой терапии у больных с пароксизмами мерцания и трепетания предсердий. После отмены препаратов наблюдалась регрессия имевших место изменений [43,51].

В исследовании Freedman по оценке влияния ААП на продолжительность низкоамплитудных сигналов выявлено их большее удлинение по сравнению со всеми комплексами QRS [24], тогда как исследование Greenspon et al. показали в одинаковой степени удлинение ППЖ и комплекса QRS при влиянии антиаритмиков I класса [23,99].

Особое значение имеет информация о выявлении ППЖ у пациентов с ИБС [31,32,33,122]. В исследовании И.В. Савельевой и др. выявлено, что частота регистрации ППЖ не коррелирует со степенью поражения коронарных артерий [72]. В других исследованиях [47] регистрация ППЖ не зависела от поражений коронарных артерий, но было выявлено значимое увеличение частоты возникновения ППЖ в группе пациентов с трехсосудистым поражением венечных артерий без очаговых изменений в миокарде (без острого инфаркта в анамнезе) [33,58]. Наиболее чувствительным показателем сигналусредненной-ЭКГ является LAS40 – продолжительность низкоамплитудных сигналов [31]. В исследовании A.J. Solomon et al. у больных с ИБС со стенозированными коронарными артериями по сравнению со здоровыми выявлены различия параметров сигналусредненной – ЭКГ [106].

Установлено, что у больных со сниженной глобальной сократимостью миокарда выявляемость ППЖ выше, чем у больных с нормальной ФВ, что подтверждает влияние сократительной способности миокарда на возникновение ППЖ и

нарастанию вероятности их возникновения, что также подтверждается рядом авторов [64,72,184].

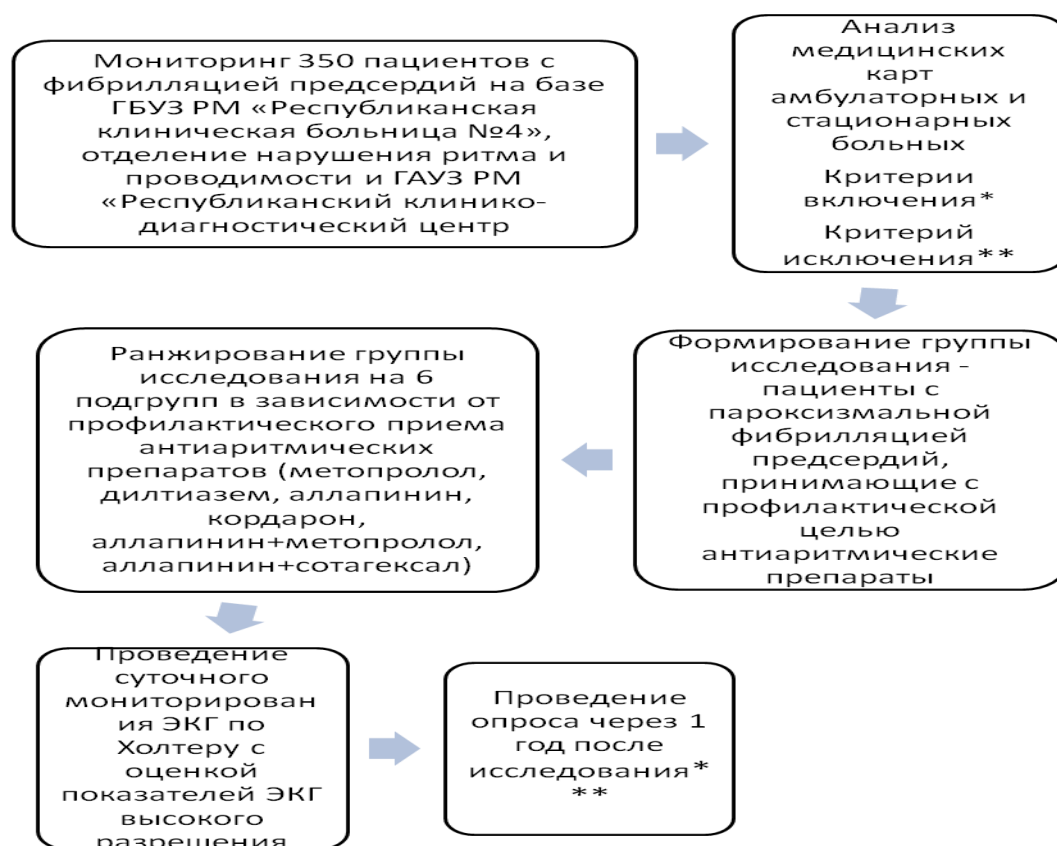
У 2-36 % больных с гипертонической болезнью регистрируются ППЖ, при этом чаще при сочетании ГЛЖ [21]. У пациентов со структурными и функциональными изменениями ЛЖ с более высокими значениями линейных и объемных параметров чаще выявляются ППЖ [204].

При анализе процессов ЭКГ ВР Р.Х. Гимаевым и др. установлено, что поздние потенциалы желудочков у пациентов с АГ с СД 2 типа выявлялись статистически значимо чаще по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена [21]. Полученные результаты подтверждены и достоверными различиями некоторых параметров ЭКГ ВР. Так, показатели TotalQRS ( $98,56 \pm 1,42$  и  $93,82 \pm 1,6$  мс) и Under40uV ( $34,48 \pm 1,14$  и  $31,32 \pm 1$  мс) у больных АГ, ассоциированной с СД 2 типа, были достоверно выше по сравнению с показателями больных АГ без СД ( $p < 0,05$ ) [21].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинических исследований

Дизайн исследования включал в себя проведение на первом этапе скрининга 350 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на базе ГБУЗ РМ «РКБ №4» и ГАУЗ РМ «РКДЦ» в период с марта 2014 по март 2017 гг., из которых для исследования было отобрано 106 пациентов (рис. 1).



**Примечание:** \* - возраст от 40 до 70 лет; наличие ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (вне приступа); прием антиаритмических препаратов не менее 1 месяца; подпись формы информированного согласия; \*\* - ФВ < 50%; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) > 1,4 см; ХСН – II б-III ст., III – IV ФК; клапанная патология сердца; сахарный диабет; патология легких, печени и почек; онкологические заболевания; инфаркт миокарда; отказ пациента от проведения суточного мониторирования ЭКГ; \*\*\* - наличие пароксизмов фибрилляции предсердий за последний год после исследования, их частота.

**Рисунок 1** – Дизайн исследования

**Критерии включения:** возраст от 40 до 70 лет; наличие ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (вне приступа);

прием антиаритмических препаратов не менее 1 месяца (кордарон, дилтиазем, метопролол, аллапинин, аллапинин+сотагексал, аллапинин+ метопролол); подпись формы информированного согласия.

Учитывая, что для некоторых показателей ЭНМ нет единых стандартов (в частности avNN), а другие трактуется многими авторами по-разному [67], была отобрана группа здоровых, для которых критерии включения: возраст от 40 до 70 лет; отсутствие ССЗ при обследовании; подпись формы информированного согласия.

Для группы контроля на базе ГАУЗ РМ «Республиканский консультативно-диагностический центр» отобраны 24 пациента. Критерии включения: возраст от 40 до 70 лет; наличие ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК без указания на фибрилляцию предсердий; подпись формы информированного согласия.

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

Сбор анамнестических данных и регистрация параметров суточного мониторирования ЭКГ проводились на основании информированного согласия пациента.

Пациенты были разделены на 8 групп:

**I группа** – здоровые (n=24);

**II группа** (контроль) – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК (n=24);

**III группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие метопролол в дозе 50мг×2р/с, (n=18);

**IV группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие дилтиазем в дозе 90мг×2р/с, (n=16);

**V группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие аллапинин 25 мг×3 р/с, (n=16);

**VI группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие кордарон в поддерживающей дозе 200мг×1 р/с, 5 дней в неделю, (n=20);

**VII группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие аллапинин+метопролол в дозе 25мг×3 р/с и 25мг×2р/с соответственно, (n=18);

**VIII группа** – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимавшие аллапинин+сотагексал в дозе 25мг×3р/с и 80мг×2р/с соответственно, (n=18).

Все пациенты II – VIII групп получали стандартную терапию по поводу ИБС: Стенокардия напряжения согласно Российским Национальным рекомендациям [55].

### 2.1.1. Характеристика антиаритмических препаратов

С профилактической целью пароксизмов ФП наиболее часто используются следующие ААП: кордарон, аллапинин, сотагексал, метопролол, дилтиазем.

**Кордарон** – [2-Бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтиламиноэтоксид)-3,5-дидод-фенил]-кетона гидрохлорид. Предприятие – изготовитель: Sanofi Winthrop Industrie, Франция. Форма выпуска: таблетки по 200 мг в упаковке 30 штук. По классификации Vaughan Williams, D. Harrison: антиаритмическое средство III класса (класс ингибиторов реполяризации). Обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, так как помимо свойств антиаритмиков III класса (блокада калиевых каналов), он обладает эффектами антиаритмиков I класса (блокада натриевых каналов), антиаритмиков IV класса (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Препарат удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов, увеличивая эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, добавочных путей проведения возбуждения, счет блокирования ионного тока в калиевых каналах. Тормозит медленную (диастолическую) деполяризацию мембран клеток синусового узла, уменьшает автоматизм синусового узла, приводя к уменьшению частоты сердечных сокращений. Замедляет синоатриальную, предсердную и атриовентрикулярную проводимость. Характерно отсутствие или минимальная выраженность отрицательного инотропного действия и низкая частота аритмогенного эффекта. Кроме антиаритмического действия у него имеются антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа - и бета-адреноблокирующий эффекты. По структуре кордарон подобен тиреоидным гормонам [17].

Влияние амиодарона на ВСП изучено недостаточно. Ряд авторов считает, что при назначении амиодарона ВСП не изменяется [159].

**Аллапинин** – [1 $\alpha$ , 14 $\alpha$ , 16 $\beta$ -триметокси-4-(N-ацетил-антраноилокси)-8,9-N-этил-18-нораконан]. Предприятие – изготовитель: ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия - бромистоводородная соль алкалоида липпаконитина с примесью сопутствующих алкалоидов, получают из растения аконита белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch). Форма выпуска: таблетки по 0,025 г, 30 таблеток в упаковке. По классификации Vaughan Williams, D. Harrison: антиаритмическое средство I класса. Блокирует «быстрые» натриевые каналы мембран кардиомиоцитов. Вызывает замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерные периоды предсердий, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье; не влияет на продолжительность интервала QT, проводимость по атриовентрикулярному узлу в антеградном направлении, ЧСС и АД, сократимость миокарда (при исходном отсутствии явлений сердечной недостаточности). Не угнетает автоматизм синоатриального узла, не оказывает отрицательного инотропного и гипотензивного действий [17].

Имеются данные о том, что флекаинид, пропafenон, энкаинид и морицизин снижают ВСР (существенно снижается SDANN и pNN50 и мощность VLF, LF и HF) [16].

**Сотагексал** – N-[4-[1-Гидрокси-2-[(1-метилэтил)амино]этил]фенил]метансульфонамид (в виде гидрохлорида). Предприятие – изготовитель: Гексал АГ, произведено Салютас Фарма ГмбХ, Германия. Формы выпуска: таблетки по 80 мг в упаковке по 30 штук – неселективный блокатор  $\beta$ -адренергических рецепторов, действующий как на  $\beta_1$ -, так и на  $\beta_2$ -рецепторы и не имеющий собственной симпатомиметической активности и мембрано-стабилизирующей активности. По классификации Vaughan Williams, D. Harrison: антиаритмическое средство III класса. Подобно другим бета-адреноблокаторам, соталол подавляет секрецию ренина, причем этот эффект носит выраженный характер как в состоянии покоя, так и при нагрузке.  $\beta$ -адреноблокирующее действие препарата вызывает снижение частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие) и ограниченное снижение силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие). Эти изменения функции сердца снижают потребность миокарда в кислороде и объем нагрузки на сердце. Антиаритмические свойства соталола связаны как со способностью к блокаде бета-адренергических рецепторов, так и со способностью к пролонгированию потенциала действия миокарда. Основным эффектом соталола заключается в увеличении длительности эффективных рефрактерных периодов в предсердных, желудочковых и дополнительных путях проведения импульса [17].

Влияние сотагексала на ВСР до конца не изучено, данные противоречивы [194].

**Метопролол** – (1-(Изопропиламино)-3-[пара-(метоксиэтил)фенокси]-2-пропанол). Предприятие – изготовитель: Merckle, Ratiopharm, Германия. Формы выпуска: таблетки по 25 мг в упаковке по 30 штук – кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. По классификации Vaughan Williams, D. Harrison: антиаритмическое средство II класса. Обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом. Оказывает антиги-

пертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Понижает автоматизм синусового узла, уменьшает ЧСС, замедляет АВ-проводимость, снижает сократимость и возбудимость миокарда, уменьшает минутный объем сердца, снижает потребность миокарда в кислороде. Подавляет стимулирующее влияние катехоламинов на сердце при физической и психоэмоциональной нагрузке [17].

Данных о влиянии бета-антагонистов на ВСП недостаточно. В экспериментах на животных и при незапланированных наблюдениях показано, что ВСП увеличивается в ответ на проводимую терапию бета-блокаторами [15].

**Дилтиазем Ланнахер** – (2S-цис)-3-(Ацетокси)-5-[2-(диметиламино) этил]-2,3-дигидро-2-(4-метоксифенил)-1,5-бензотиазепин-4(5H)-он (в виде гидрохлорида). Предприятие – изготовитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, А-8502 Ланнах, Австрия. Форма выпуска: таблетки по 90 мг в упаковке 20 штук - блокатор «медленных» кальциевых каналов. По классификации Vaughan Williams, D. Harrison: антиаритмическое средство IV класса. Дилтиазем является производным бензотиазепинов; обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью. Блокатор «медленных» кальциевых каналов, снижает внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры, расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, тонус гладкой мускулатуры, усиливает коронарный, мозговой и почечный кровоток, урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС). Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта ионизированного кальция в тканях сердца, что приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода и удлинению времени проведения в атриовентрикулярном узле. Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются (на нормальный синусовый ритм обычно не влияет), но при снижении амплитуды сокращения предсердий скорость деполяризации и скорость проведения уменьшаются. Антерогранный эффективный рефрактерный период в дополнительных обходных пучках проведения может укорачиваться [17].



Прием дилтиазема усиливает вагусные влияния на сердце, что отражается увеличением фракции HF [86].

## 2.2. Методы исследования

Исследование интервала QT, BCP, микроальтернации зубца T, параметров ЭКГ высокого разрешения (ППП, ППЖ) проведено у 154 пациентов.

Обследование включало в себя: сбор анамнеза заболевания, жизни, осмотр, измерение артериального давления, пульса, инструментальные методы исследования: регистрация ЭКГ в 12 отведениях в течение суток – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с целью оценки интервала QT, BCP, микроальтернации зубца T, ППЖ, ППП с использованием экспертной системы «Инкарт» КТ - 07-3/12P, ЭХО КС. Регистрация ХМЭКГ проводилась не менее чем через 1 месяцев от начала профилактического применения антиаритмических препаратов и в течение этого времени не было зафиксировано эпизодов ФП (на основании анамнеза). Обследование проводилось однократно.

Учитывая, что микроальтернация зубца T в экспертной системе «Кардиотехника» рассчитывается при ЧСС > 120 ударов в минуту, в нашем исследовании, оценить данный показатель не представилось возможным, так как все пациенты принимали препараты урежающие ЧСС.

### 2.2.1. Определение показателей интервала QT

Определение показателей интервала QT проводилось с помощью статистического анализа, основными показателями которого являлись:

QT — интервал между началом Q зубца и окончание T зубца;

QTc — скорректированный интервал QT, рассчитывали по формуле Базетта;

QTd - рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значением интервалов от начала комплекса QRS (из исследования исключались больные с QRS более 95 мс) до точки, в которой зубец T возвращался к изолинии, в миллисекундах.

### 2.2.2. Определение показателей variability сердечного ритма

Определение ВСР проводили с помощью статистического анализа, основными показателями которого являлись:

**avNN**, мс – средняя длительность нормированного интервала NN;

**SDNN**, мс – стандартное отклонение всех анализируемых NN интервалов, т.е. квадратного корня дисперсии, отражает общую ВСР в течение всего периода записи;

**pNN50%** – отношение NN50 к общему числу NN-интервалов. Эти показатели применяются для оценки коротковолновых колебаний и коррелируют с мощностью высоких частот;

**rMSSD**, мс – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных NN интервалов. Увеличение показателя связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение – с активацией симпатического тонуса;

**SDNNidx**, мс – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи. Отражает variability с цикличностью менее 5 минут. При постоянной ФП – SDRRi;

**SDANN**, мс – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи. Отражает колебания с интервалом более 5 минут. Используется для анализа низкочастотных компонентов variability. При постоянной ФП – SDARR.

Спектральные показатели ВСР оценивались по следующим показателям:

**VLF** – очень низкочастотный (0,003-0,04 Гц) компонент. Происхождение VLF и ULF-компонент остается неясным и нуждается в дальнейших исследованиях. По предварительным данным, VLF отражает активность симпатического подкоркового центра регуляции;

**LF** – низкочастотный (0,04-0,15 Гц) компонент. Интерпретация LF-компоненты является более противоречивой. Одними исследователями она трактуется как маркер симпатической модуляции, другими — как параметр, включающий симпатическое и вагусное влияние;

**HF** – высокочастотный (0,15-0,4 Гц) компонент. HF-компонента признана

как маркер активности парасимпатической системы;

**LF/ HF** – индекс вагосимпатического взаимодействия. Характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов;

**TF** – общая мощность спектра (вычисляется по формуле  $(HF+LF+VLF)$ ). Позволяет оценить суммарную активность воздействий на ритм сердца вегетативной нервной системы.

### **2.2.3. Определение параметров электрокардиографии высокого разрешения**

Определение поздних потенциалов проводилось с помощью статистического анализа, основными показателями которого являлись:

#### **Поздние потенциалы предсердий:**

- а) длительность фильтрованного зубца P —  $PTotal \geq 120$  мс;
- б) среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца P —  $RMS20 < 3,5$  мкВ;

#### **Поздние потенциалы желудочков:**

- а) продолжительность фильтрованного комплекса QRS ( $TotQRS$ )  $> 120$  мс;
- б) средняя квадратичная амплитуда последних 40мс в комплексе QRS ( $RMS40$ )  $< 25$  мкВ;
- в) продолжительность низкоамплитудных ( $< 40$  мкВ) сигналов в конце комплекса QRS ( $LAS40 > 39$  мс).

О наличии ППЖ свидетельствует не менее двух критериев из перечисленных выше.

### **2.2.4. Эхокардиоскопия**

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате “Харіо” модель SSA-66 фирмы “TOSHIBA” в одномерном (М) и двухмерном (В) режимах. Визуализация структур сердца проводилась из парастернальной и верхушечной позиции.

ЭХО КС проводилась с целью формирования отбора пациентов исследуемых групп – определение размеров левого предсердия ( $ЛП \gt 4,5$  см), межжелудоч-

ковой перегородки (МЖП > 1,4 см), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ > 1,4 см), фракции выброса (ФВ < 50%) и исключение клапанной патологии сердца.

### **2.3. Статистическая обработка исходных данных**

Данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. В работе использовали персональный компьютер с процессором «Intel Dual Core» и стандартный пакет программ по статистике «Statistics 8,0» и Microsoft Excel (Microsoft Office 2016) в среде операционной системы Windows 7. В данной программе вычисляли статистическое значение (M), ошибку среднего значения (m) и коэффициент t-Стьюдента. В качестве границ статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Определялся относительный риск (ОР). При  $ОР > 1$  имеется прямая связь между фактором и исходом. Оценивались показатели 95% доверительного интервала (ДИ) с определением верхней и нижней границы. Если значения границ находились по одну сторону от 1, то связь между фактором и исходом являлась статистически значимой  $p < 0,05$ . Определялись: число больных, которых необходимо лечить (NNT), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

В исследование были включены 154 пациентов, 106 из которых имели пароксизмы фибрилляции предсердий. Средний возраст первой группы составил  $55,46 \pm 1,32$  лет, второй -  $58,92 \pm 2,00$  года, третьей -  $61,56 \pm 2,29$  лет, четвертой –  $61,50 \pm 2,60$  года, пятой -  $56,50 \pm 0,87$  лет, шестой -  $59,25 \pm 1,27$  лет, седьмой –  $61,00 \pm 1,10$  года, восьмой –  $60,83 \pm 1,15$  лет.

Работа проводилась на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, кардиорегистратор – КР – 07 – 3/12Р) на базе ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинского института, кафедры госпитальной терапии.

Общая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Общая характеристика групп

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

На базе ГАУЗ РМ «Республиканский консультативно-диагностический центр» были отобраны группа здоровых людей (24 пациента), проходившие профилактический медицинский осмотр, при обследовании которых не были выявle-

ны ССЗ, по поводу которых они могли принимать соответствующую терапию, и группа контроля (24 пациента с ИБС без ФП).

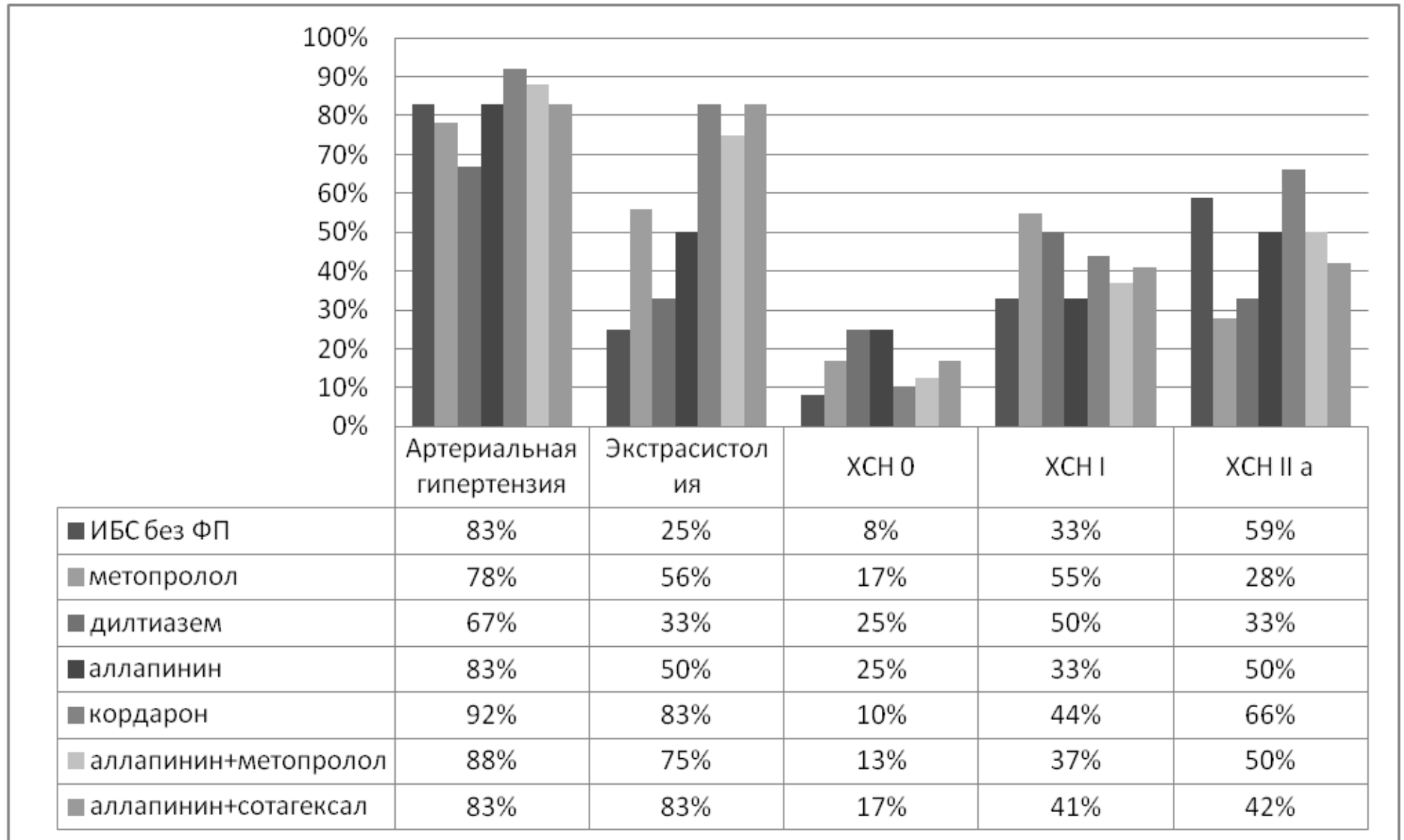
Все пациенты других групп находились на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» в отделении нарушения ритма и проводимости.

По полу, возрасту группы не различались. По длительности пароксизмов регистрируются различия. Это объясняется международными рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий [23,24], назначение антиаритмических препаратов осуществляется в зависимости от наличия патологии сердца и сопутствующей патологии, длительности заболевания и отсутствия эффекта от ранее проводимой терапии. Наиболее часто используются на ранних стадиях бетаадреноблокаторы или негидропиридиновые антагонисты кальция. В этих группах длительность пароксизмов ФП составила  $16,94 \pm 1,86$  и  $13,50 \pm 1,71$  месяцев соответственно.

К комбинированной терапии прибегают при неэффективности монотерапии. И в этих группах средняя продолжительность от начала пароксизмов ФП у пациентов, получающих аллапинин с метопрололом, составила  $23,00 \pm 3,09$  месяцев, а в группе, принимающих аллапинин с сотагексалом, -  $24,83 \pm 2,56$  месяцев.

Кордарон назначают при неэффективности выше перечисленных препаратов, при наличии гипертрофии левого желудочка, при ИБС после соталола, поэтому средняя продолжительность от начала пароксизмов ФП у пациентов данной группы составила  $49,50 \pm 6,56$  месяцев.

В группах встречалась следующая сердечно-сосудистая патология (рис. 2).



**Рисунок 2** – Частота встречаемости заболеваний в группах

Основная сопутствующая патология – артериальная гипертензия – регистрировалась в группах от 67% на фоне дилтиазема до 92% на фоне кордарона. Экстрасистолия реже всего регистрировалась в группе ИБС без ФП и на фоне дилтиазема и составила 25% и 33% соответственно. ХСН I - II а регистрировалась во всех группах. Наиболее часто ХСН I встречалась на фоне метопролола и дилтиазема.

По результатам Эхо КС, гипертрофия ЛЖ чаще встречалась на фоне кордарона – у 83%, в группе ИБС без ФП – у 38%, на фоне аллапинина – у 33%, на фоне комбинаций аллапинина с метопрололом и сотагексалом – у 50%, на фоне метопролола и дилтиазема – у 33%.

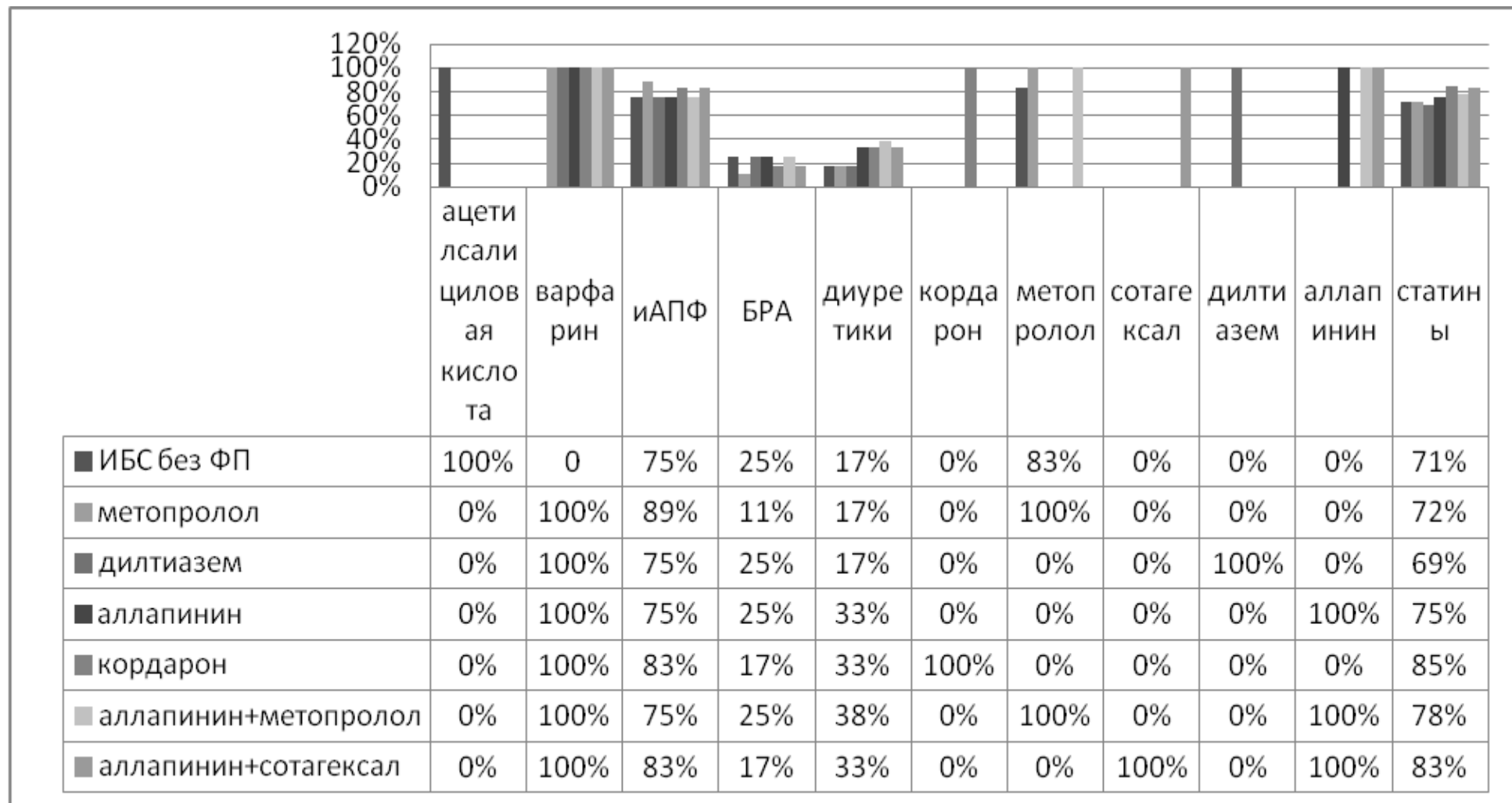
Во всех группах ФВ была выше 50%. Самая низкая ФВ зарегистрирована на фоне кордарона – 51%, в группе ИБС без ФП и на фоне дилтиазема составила – 60%, на фоне аллапинина – 55%, на фоне комбинаций аллапинина с метопрололом и сотагексалом – 53%, на фоне метопролола – 54%.

Достоверных различий по встречаемости заболеваний у пациентов, по данным ЭХО КС не зафиксировано.

Согласно национальным рекомендациям ИБС, все пациенты получали антиишемические препараты, антитромбоцитарные средства, гиполипидемические (по показаниям) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

В нашем исследовании все пациенты с ИБС без ФП с антиромботической целью принимают ацетилсалициловую кислоту, а пациенты с ИБС с ФП - варфарин (рис. 3). В связи с фибрилляцией предсердий пациенты принимали антиаритмические препараты. ААП пациенты соответствующих групп принимали не менее 1 мес. и в течение этого времени не было эпизодов ФП (на основании анамнеза).





**Рисунок 3** – Применение лекарственных препаратов в группах

Согласно, рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2017 г.) при подборе длительной профилактической антиаритмической терапии следует руководствоваться прежде всего безопасностью препарата. При невозможности сохранения синусового ритма, придерживаются тактики контроля ЧСС и предотвращения тромботических осложнений. Помимо безопасности препарата, выявляют структурные изменения сердца и сопутствующую патологию. Подбор осуществляется в длительные сроки. При неэффективности препарата, его заменяют на другой или комбинируют. Что отражает стадийность назначения ААТ. И хотелось бы превести клинические примеры по подбору ААТ (клинические примеры 1,2).

### **Клинический пример 1**

Больной Р., 60 л., находился в отделении нарушения ритма и проводимости ГБУЗ РМ «РКБ №4» с 14.09.2015 г. по 25.09.2015 г. с диагнозом ИБС: Аритмический вариант. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., риск IV. ХСН I ст., ФК III.

Жалобы при поступлении на учащенное неритмичное сердцебиение 1 раз в неделю, сопровождающееся чувством страха, давящие боли за грудиной, без связи с физической нагрузкой, одышку при подъеме на 2ой этаж, повышение АД до 170/100 мм рт. ст. (адаптирован к цифрам АД 120/80 мм рт.ст.).

An. morbi: с 2012 г. отмечает повышение АД и приступы сердцебиения. Неоднократно лечился стационарно по поводу пароксизмов фибрилляции предсердий, ритм восстанавливали медикаментозно (в/в новокаинамид в дозе 200 мг). Постоянно принимал кардиомагнил, метопролол, лизиноприл. Учитывая частые пароксизмы ФП (2-3 раза в месяц), метопролол был заменен на сотогексал. В связи с отсутствием эффекта обратился в поликлинику по месту жительства, направлен в дежурную больницу. При поступлении назначен кордарон в дозе 200 мг/сут – с хорошим антиаритмическим эффектом.

Объективно: Общее состояние средней степени. Отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в мин. Аускультация сердца: тоны приглушены, ритм сердечных сокращений неправильный, шумы не выслушиваются, срЧСС 90

уд/мин, ср Ps- 74 уд/мин, АД 150/70 мм рт. ст. Живот при осмотре без особенностей. Пальпация живота: мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, у края правой реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области: безболезненно с обеих сторон.

Обследования: ОАК от 15.09.2015 Нб- 152 г/л, L-8,0 \* 10<sup>9</sup>/л, эоз -0,5 , с.я.- 60,6 , л- 31,0, м- 7,5, СОЭ-5 мм/ч.

ОАМ от 16.09.2015\_: прозрачная, желтая, кислая, уд.вес- 1015 , белок- отр., лейкоц.- 0-1 в п/зр., эпит- ед. в п/зр.

БАК от 15.09.2015 г\_креатинин – 81 мкмоль/л, мочевины –4,24 ммоль/л, сахар крови – 5,26 ммоль/л, АЛТ 41,9 U/l, АСТ 23,5 U/l, холестерин - 6,86 ммоль/л, общий билирубин - 19,15 мкмоль/л, непрямой - 13,1 мкмоль/л, прямой - 6,05 мкмоль/л, общий белок 74 г/л, протромбиновый индекс 100.

МНО от 15.09.2015 г 0,89. МНО от 23.09.2015г 1,22 МНО от 24.09.2015 1,22.

ЭКГ от 14.09.2015г. Фибрилляция предсердий с ЧСЖ 120 уд/мин. Резкое отклонение ЭОС влево. Блокада предне-верхней левой ножки п. Гиса.

ЭКГ от 22.09.2015г . Синусовый ритм с ЧСС-57 уд. в мин. ЭОС отклонена влево. По сравнению с ЭКГ от 14.09.2015 восстановление синусового ритма. Изменения в миокарде верхушечно-боковой области по з.Т (низкоамплитудные з.Т в V4-V6).

Рентгенография органов грудной клетки от 15.09.2015 г. Диффузный пневмосклероз.

ЭХО-КС от 17.09.2015 г. Ao – 3,4см, уплотнена, ЛП –4,3 см, V ЛП- 66мл, 3,0 ПЖ- 3,0 см. VПП-47 мл, МЖП-1,0 см, ЗСЛЖ- 1,0 см., КДРЛЖ- 5,7 см, КСРЛЖ- 3,7 см., КДОЛЖ 130 мл, ФВ- 64 %. Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Допплер: МР I ст, ТР I ст. ЛР I ст. Заключение: Уплотнение стенок аорты, створок МК, МР I ст, небольшая дилатация ЛП и ЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная.

Хм-ЭКГ от 23-24.09.2015 г. За время суточного мониторирования ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС-43-103 в мин (ср ЧСС днем 62 в мин). Выявлено: одиночная н/ж экстрасистола. Диагностически значимых отклонений сег-

мента ST ишемического типа не выявлено. Интервалы PQ, QT в пределах нормы (на фоне приема амиодарона 600 мг в сутки).

Лечение: Амиодарон 200 мг 1 р/день 5 дней в неделю (2 дня перерыв); Эналаприл 5 мг 2 р/день; Варфарин 2т (5мг) вечером под контролем МНО 1 раз в неделю; Розувастатин 10 мг 1 раз в день вечером под контролем АЛТ, АСТ, липидного спектра.

### **Клинический пример 2**

Больная Р., 58 л., находилась в отделении нарушения ритма и проводимости ГБУЗ РМ «РКБ №4№» с 10.10.2015 г. по 23.10.2015 г. с диагнозом ИБС: Аритмический вариант. Нарушение ритма по типу пароксизмов фибрилляции предсердий, наджелудочковой экстрасистолии. Гипертоническая болезнь III ст., риск IV. ХСН I ст, II ФК.

Жалобы при поступлении на перебои в работе сердца, приступы сердцебиения 3-4 раза в месяц, сопровождающиеся одышкой.

Ан. morbi: более 5 лет беспокоят приступы повышения АД, редкие боли в сердце и одышка при ходьбе. Последние годы давление стабильно повышено, постоянно принимает гипотензивные препараты (лориста 50 мг/д). С 2012 года появились приступы сердцебиения и перебои в работе сердца, по ЭКГ зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий. Подбор антиаритмической терапии не проводился. Постоянно принимает метопролол 25 мг 2 р/д, при приступах сердцебиения принимает метопролол дополнительно, бригадой СМП вводится верапамил или дигоксин (без эффекта). Ухудшение самочувствия около 2-3 месяцев, приступы сердцебиения значительно участились (1-2 раза в неделю). Направлена в отделение нарушения ритма и проводимости для подбора антиаритмической терапии.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Конституция нормостеническая. Питание повышенное. Рост 159 см, вес 67 кг ИМТ 26,5. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечная система без особенностей. Периферических отеков нет. Пальпация молочных желез: без патологии. Форма грудной клетки нормостеническая. Участие в акте дыхания свободное,

симметричное. Перкуторный звук ясный легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Грудная клетка в области сердца без видимой патологии. Верхушечный толчок: пальпируется в 5 межреберье. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, симметричный. Средняя частота пульса - 71 удар в минуту. Границы относительной сердечной тупости: правая – правый край грудины, левая по левой срединноключичной линии, верхняя – в III межреберье слева. Аускультация сердца: тоны приглушены, ритм сердечных сокращений правильный. Шумы не выслушиваются. Ср. ЧСС 71 удар в минуту. АД 140 и 80 мм рт. ст. Живот при осмотре без особенностей. Пальпация живота: мягкий, безболезненный. Печень при перкуссии у края правой реберной дуги, при пальпации – не пальпируется. Селезенка не увеличена. Стул не нарушен. Поясничная область визуально не изменена. Симптом поколачивания по поясничной области: безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненно. Диурез без особенностей. Щитовидная железа не увеличена.

Обследования: ЭКГ от 17.09.15 г. Синусовый ритм с ЧСС 56 уд в мин. Отклонение ЭОС влево. Гипертрофия ЛЖ с перегрузкой. Замедление АВ проводимости (PQ = 0,2"). Изменения процессов реполяризации передней перегородочной области в виде слабо (-) з. Т.

ЭХО КС от 05.09.15 г. Заключение: Умеренная гипертрофия ЛЖ. Уплотнение стенок аорты, кальциноз АК, МК. Сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная (ФВ 59%).

ХМЭКГ от 09.-10.10.2015 г. Заключение: За время мониторирования регистрировался синусовый ритм с ЧСС 37-113 уд/мин. Средняя ЧСС за сутки 52 уд/мин. Эпизоды синусовой аритмии 290. Выявлено 50 н/ж экстрасистол.

Подобрана комбинация метопролола 25 мг\*2 раза в сутки + аллапинин 25 мг\*3 раза в сутки – с хорошим антиаритмическим эффектом (за последний месяц пароксизмов ФП не зафиксировано).

Назначено лечение: Варфарин 1  $\frac{3}{4}$  табл. (4,375 мг) вечером под контролем МНО, Фозикард 10 мг \* 2 раза в день (утром, вечером); Аллапинин 25 мг \* 2 раза

в день; Метопролол 25 мг \* 2 раза в день (утром, вечером); Панангин 10 мл + глюкоза 5%-200,0 мл в/в капельно х 1 р/д; Мексидол 5%-5 мл в/в струйно.

## ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В клинической кардиологии в последние годы проблема удлинения интервала QT привлекает особое внимание зарубежных и отечественных исследователей как фактор, приводящий к внезапной сердечной смерти [100]. А в частности изучению вариабельности (дисперсии) величины интервала QT – негомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная QTd также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма и как следствие внезапной смерти [5]. Так, отсутствует единое мнение о верхней границе нормальных значений скорректированного QTd. По мнению одних авторов, предиктором желудочковых тахикардий является величина скорректированного интервала QTd более 45 мс, другие исследователи предлагают считать верхней границей нормы величину скорректированного QTd, равную 70 и даже 125 мс [10].

### 4.1. Показатели интервала QT у здоровых

В большинстве литературы используют нормы для таких показателей, как QT, QTc и QTd. Но и здесь нет единого мнения. Интервал QT является частотозависимым. По данным M. Vitasalo et al. (2002) [205] максимальные значения QT при ХМ у здоровых взрослых не превышают 530 мс. Molnar J. с соавторами (1996) [133], изучая продолжительность интервала QT методом ХМ у 21 здорового взрослого пациента, отметили, что максимальная продолжительность средних значений QTc не превышала 452 мс. За верхнюю границу нормы QTd считали 60 мс [18,51].

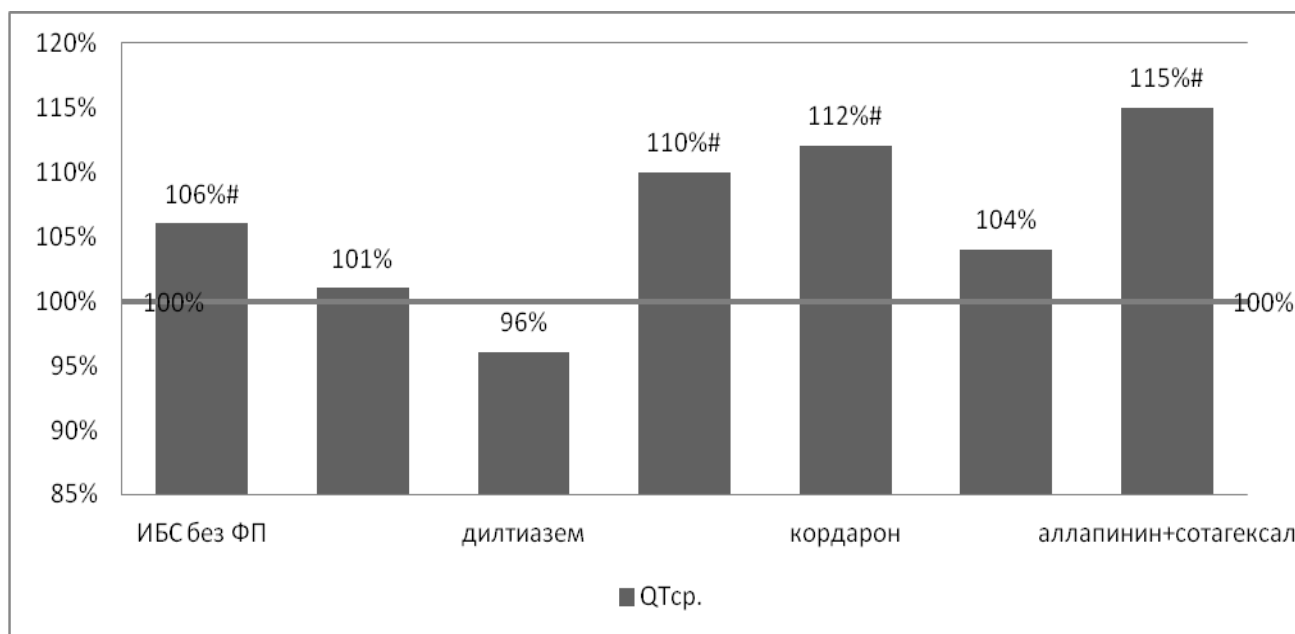
В группе здоровых людей при оценке показателей интервала QT были получены следующие значения: QT ср. –  $391,78 \pm 6,60$  мс, QTd –  $15,44 \pm 2,30$  мс, QTc –  $410,06 \pm 5,48$  мс.

Все оцениваемые показатели QT ср., QTc и QTd данной группы соответствовали нормам.

#### 4.2. Показатели интервала QT у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий

В группе больных с ИБС без ФП показатели интервала QT составили: QT ср. -  $417,00 \pm 8,35$  мс, QTd -  $19,00 \pm 2,40$  мс, QTс -  $389,20 \pm 9,32$  мс.

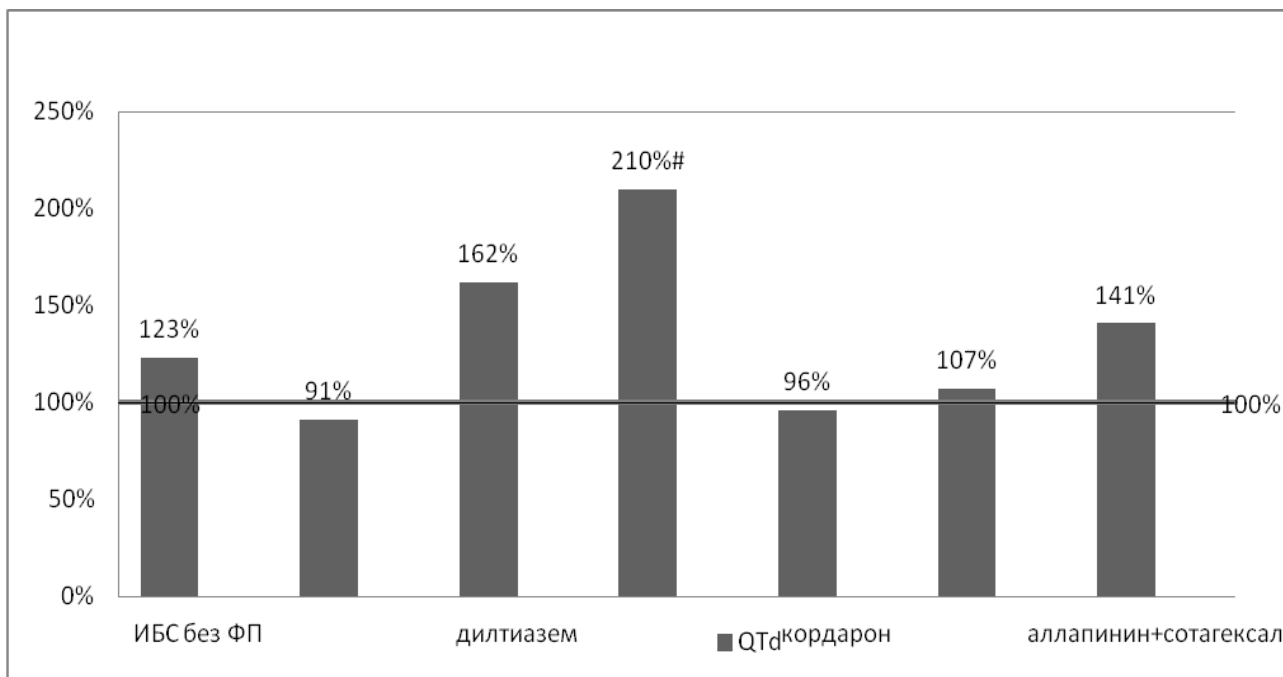
По отношению к здоровым фиксировалось достоверное увеличение QT ср. на 6% (рис. 4). Но, несмотря на их увеличение, они оставались в пределах нормы.



**Примечание:** достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

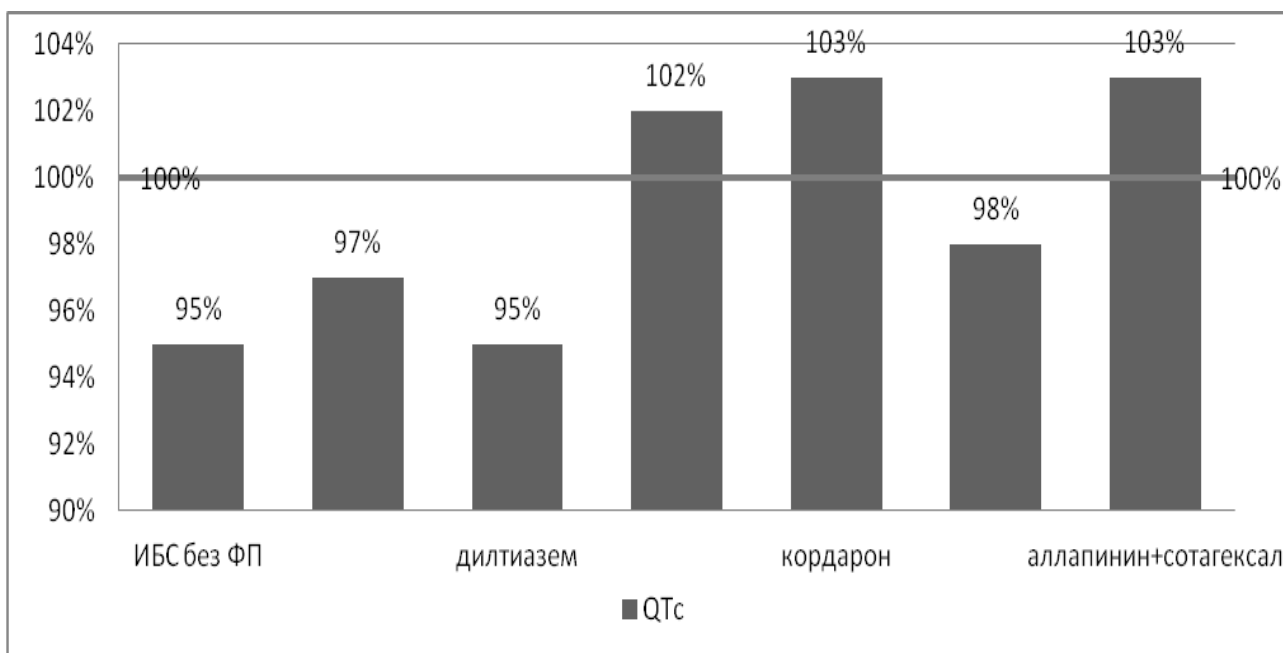
**Рисунок 4** – Показатели интервала QTср. по отношению к здоровым QTd и QTс достоверно не различались со здоровыми и соответствовали нормам (рис. 5,6).





**Примечание:** достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 5** – Показатели интервала QTd по отношению к здоровым



**Рисунок 6** – Показатели интервала QTc по отношению к здоровым

### 4.3. Показатели интервала QT на фоне антиаритмической терапии

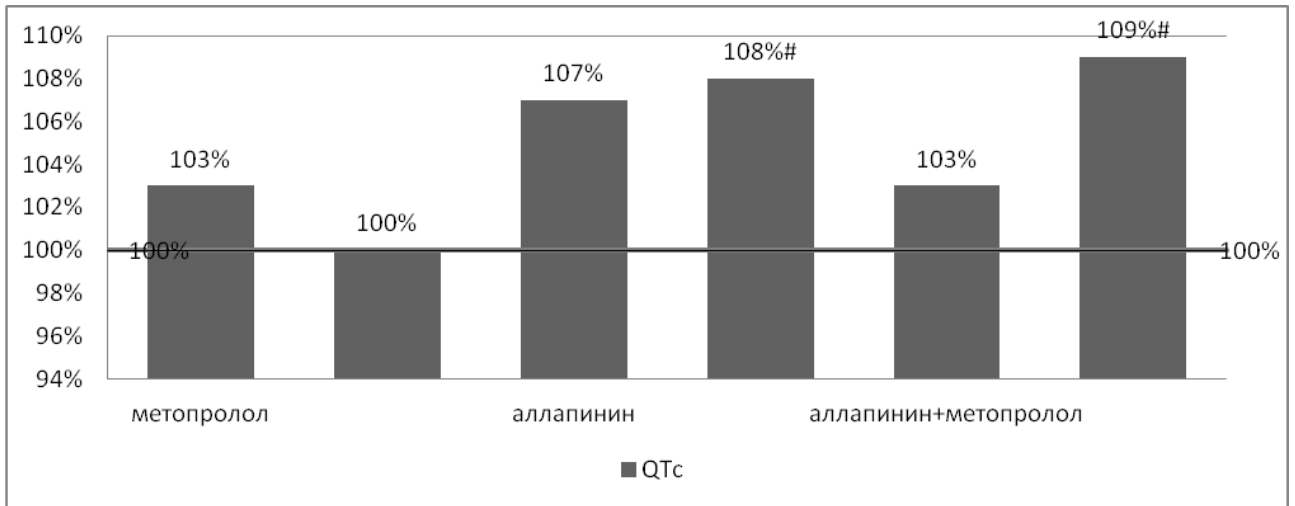
**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол.** В группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие метопролол, показатели интервала QT представлены в таблице 2.

**Таблица 2 – Показатели интервала QT**

Группы	QT ср., мс	Р	QTd, мс	Р	QTс, мс	Р
1 группа (здоровые)	391,78±6,60		15,44±2,30		410,06±5,48	
2 группа (ИБС без ФП)	417,00±8,35	p1<0,05	19,00±2,40	p1>0,05	389,20±9,32	p1>0,05
3 группа (метопролол)	396,38±6,90	p1>0,05 p2>0,05	14,00±2,04	p1>0,05 p2>0,05	399,63±5,58	p1>0,05 p2>0,05
4 группа (дилтиазем)	375,00±19,63	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05	25,00±6,35	p1>0,05 p2>0,05 p3<0,05	390,50±17,03	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05
5 группа (аллапинин)	430,50±0,29	p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05 p4<0,05	32,50±11,26	p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05 p4>0,05	417,50±7,22	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05
6 группа (кордарон)	437,13±7,16	p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05 p4<0,05 p5>0,05	14,75±2,00	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5<0,05	421,88±6,08	p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05 p5>0,05
7 группа (аллапинин+ метопролол)	405,75±3,69	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5<0,05 p6<0,05	16,50±1,82	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5>0,05 p6>0,05	401,50±4,75	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5>0,05 p6<0,05
8 группа (аллапинин+ сотагексал)	450,50±4,28	p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05 p5<0,05 p6>0,05 p7<0,05	21,83±4,61	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05 p4>0,05 p5>0,05 p6>0,05 p7>0,05	423,83±4,95	p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05 p4<0,05 p5>0,05 p6>0,05 p7<0,05

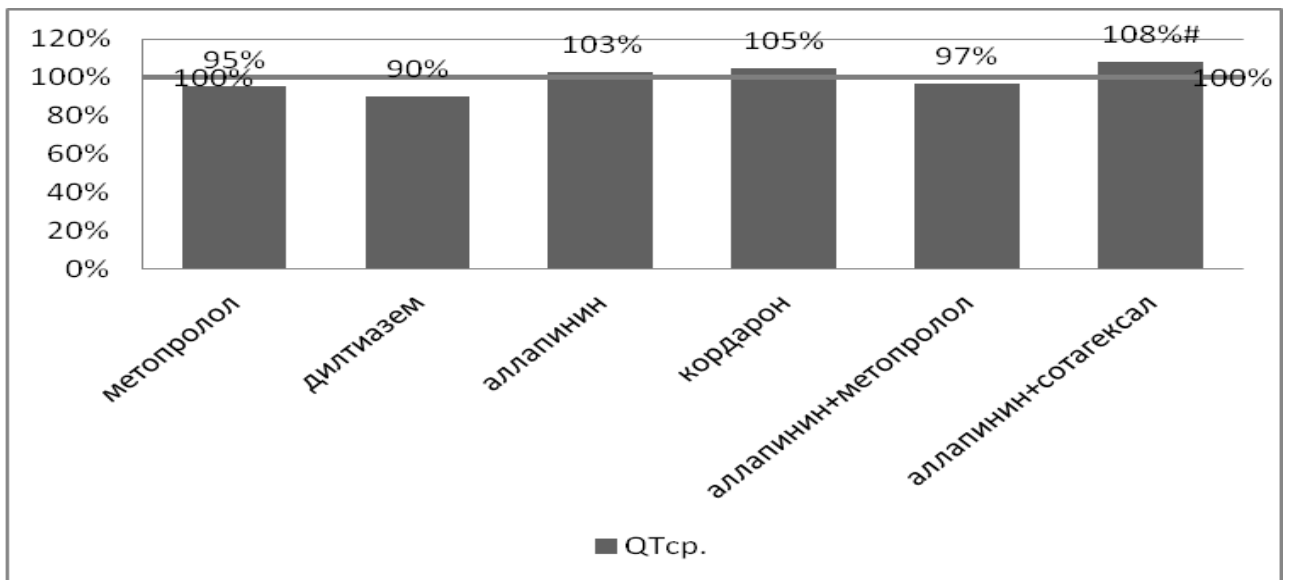
*Примечание:* p1 - достоверность различий с 1 группой; p2 - достоверность различий со 2 группой; p3 - достоверность различий с 3 группой; p4 - достоверность различий с 4 группой; p5 - достоверность различий с 5 группой; p6 - достоверность различий с 6 группой; p7 - достоверность различий с 7 группой

По сравнению со здоровыми и группой больных с ИБС без ФП в данной группе достоверных различий нет (рис. 4,5,6,7,8,9).



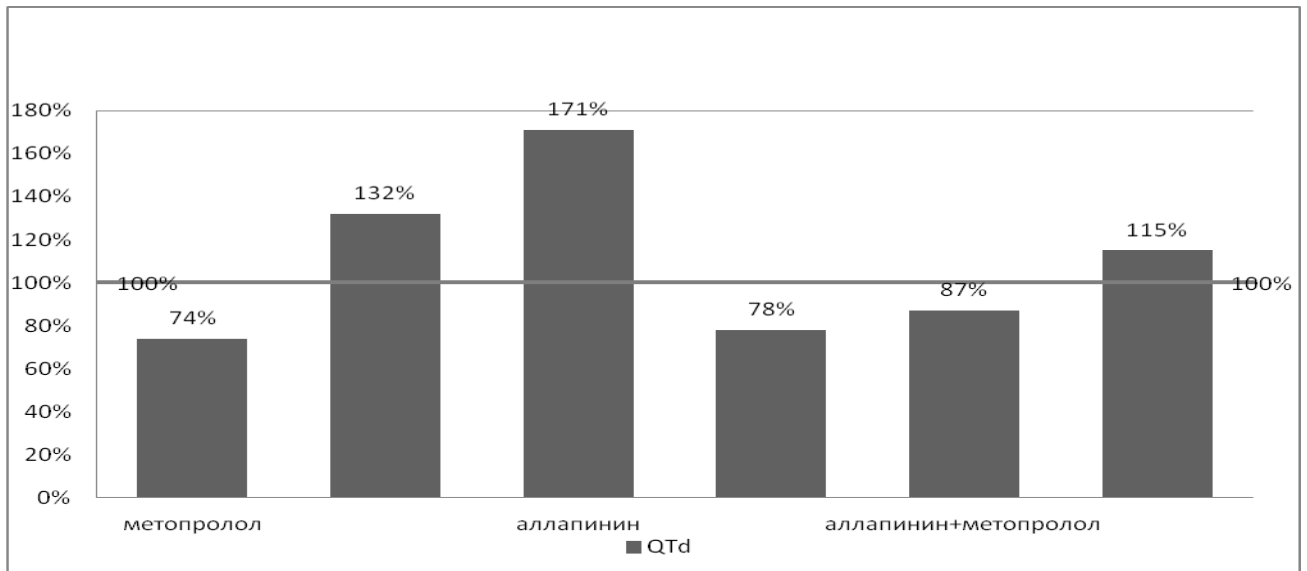
*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с группой ИБС без ФП – #

**Рисунок 7** – Показатели интервала QTc по отношению к группе с ИБС без ФП



*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с группой ИБС без ФП – #

**Рисунок 8** – Показатели интервала QTcp. по отношению к группе с ИБС без ФП



**Рисунок 9** – Показатели интервала QTd по отношению к группе с ИБС без ФП

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, отмечается достоверное уменьшение QT ср. на 9%, QTс на 5%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин, фиксируется достоверное уменьшение QT ср. на 8%, QTd на 57%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, достоверных различий нет.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, отмечается достоверное уменьшение QT ср. на 12%, QTс на 6%.

**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем.** В группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие дилтиазем, показатели интервала QT составили: QT ср. –  $375,00 \pm 19,63$  мс, QTd –  $25,00 \pm 6,35$  мс, QTс –  $390,50 \pm 17,03$  мс.

По сравнению со здоровыми и группой больных с ИБС без ФП в данной группе не отмечается достоверных различий (рис. 4,5,6,7,8,9).

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, зафиксировано достоверное уменьшение QT ср. на 14%, QTс на 7%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин, фиксируется достоверное уменьшение QT ср. на 13%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, не отмечается достоверных различий.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, отмечается достоверное уменьшение QT ср. на 17%, QTс на 8%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие метопролол, фиксируется достоверное повышение QTd на 79%.

**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин.** У больных с пароксизмальной формой ФП, принимающих с профилактической целью аллапинин, показатели интервала QT составили:

QT ср. –  $430,50 \pm 0,29$  мс, QTd –  $32,50 \pm 11,26$  мс, QTс –  $417,50 \pm 7,22$  мс.

По сравнению со здоровыми в данной группе достоверно выше показатели QT ср. на 10% (рис. 4), QTd на 110% (рис. 5).

По отношению к группе больных с ИБС без ФП достоверных различий не зафиксировано (рис. 7,8,9).

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, отмечается ( $p < 0,05$ ) повышение QTd на 120%.

**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон.** В группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях кордарон, получены следующие показатели

интервала QT: QT ср. –  $437,13 \pm 7,16$  мс, QTd –  $14,75 \pm 2,00$  мс, QTс –  $421,88 \pm 6,08$  мс.

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, достоверно выше показатели QTср. на 12% (рис. 4).

У больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, по сравнению с больными с ИБС без ФП отмечается увеличение ( $p < 0,05$ ) QTс на 8 % (рис. 7).

**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом.** В группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с метопрололом, показатели интервала QT составили: QT ср. –  $405,75 \pm 3,69$  мс, QTd –  $16,50 \pm 1,82$  мс, QTс –  $401,50 \pm 4,75$  мс.

По сравнению со здоровыми и группой больных с ИБС без ФП в данной группе показатели достоверно не различались (рис. 4,5,6,7,8,9).

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин, фиксируется достоверное уменьшение QT ср. на 6%.

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, отмечается ( $p < 0,05$ ) уменьшение QT ср. на 7%, QTс на 5%.

**Показатели интервала QT у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом.** В группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с сотагексалом, показатели интервала QT составили: QT ср. –  $450,50 \pm 4,28$  мс, QTd –  $21,83 \pm 4,61$  мс, QTс –  $423,83 \pm 4,95$  мс.

По сравнению со здоровыми в данной группе отмечается достоверное повышение QT ср. на 15% (рис. 4).

По отношению к группе больных с ИБС без ФП фиксируется ( $p < 0,05$ ) повышение QT ср. на 8% (рис. 8), QTс на 9% (рис. 7).

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие аллапинин, достоверно выше показатели QT ср. на 5%.

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие кордарон, достоверных различий не зафиксировано.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, отмечается достоверное повышение QT ср. на 11%, QTс на 6%.

В клинике на фоне антиаритмической терапии изменения интервала QT является наиболее часто оцениваемым показателем, и его увеличение - это причина уменьшения дозы или замены препарата. Кроме того, все больные получали препарат в средних дозах, а, как правило, увеличение показателей выявляется при высоких дозах препаратов. Поэтому, несмотря на то, что по сравнению со здоровыми показатели QT ср. у пациентов с ИБС без ФП, на фоне аллапинина, кордарона и комбинации аллапинина с сотагексалом достоверно выше, а QTd – на фоне аллапинина, они не превышали нормы.

## **ГЛАВА 5. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатели ВСР отображают жизненно важные параметры управления физиологическими функциями организма – функциональные резервы механизмов его управления и вегетативный баланс.

Проводя анализ ВСР, мы оцениваем не только функциональное состояние организма, но и следим за его динамикой, вплоть до патологических состояний с резким снижением ВСР и высокой вероятностью развития смерти [10].

### **5.1. Показатели вариабельности ритма у здоровых**

Показатели ВСР зависят от многих условий – возраст, пол, период сна или бодрствования, ЧСС и т.д. Здесь также нет единых нормативов параметров ВСР. За норму нами были взяты показатели ВСР, описанные в Национальных российских рекомендациях по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике 2010, по данным Vigger et al. [202] для 24-часового холтеровского мониторирования во временном диапазоне и P.J. Podrid, P.R. Kowey [172] для 24-часового холтеровского мониторирования в частотном диапазоне.

В нашем исследовании в группе здоровых при оценке показателей вариабельности ритма были следующие значения (табл. 3).



**Таблица 3 – Показатели ВСР у здоровых**

avNN,мс	804,83±26,30
SDNN, мс	144,58±10,47
SDANN, мс	130,21±9,74
SDNNi, мс	55,83±3,80
rMSSD, мс	33,21±4,07
pNN50, %	8,92±2,24
VLF, мс <sup>2</sup>	2539,25±312,23
LF, мс <sup>2</sup>	1282,54±145,23
HF, мс <sup>2</sup>	480,50±96,25
LF/ HF, усл. ед.	4,32±0,64
TF, мс <sup>2</sup>	4254,26±543,06

Все показатели данной группы соответствовали нормам.

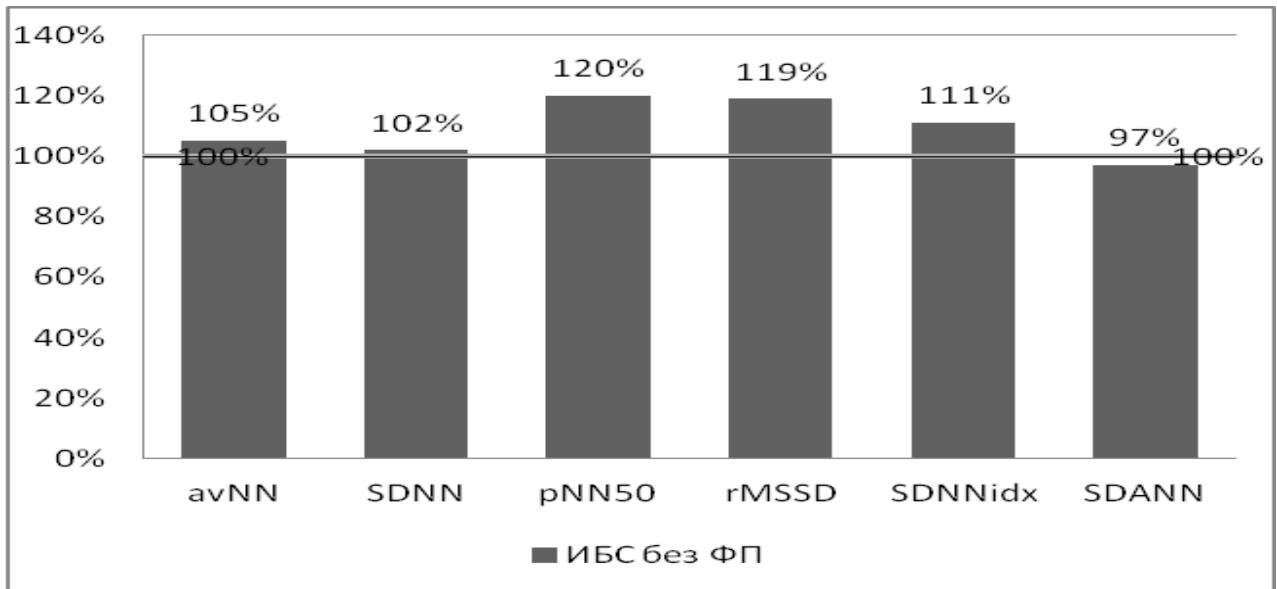
## **5.2. Показатели вариабельности ритма у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий**

У больных с ИБС без ФП были зафиксированы следующие значения ВСР (табл. 4).

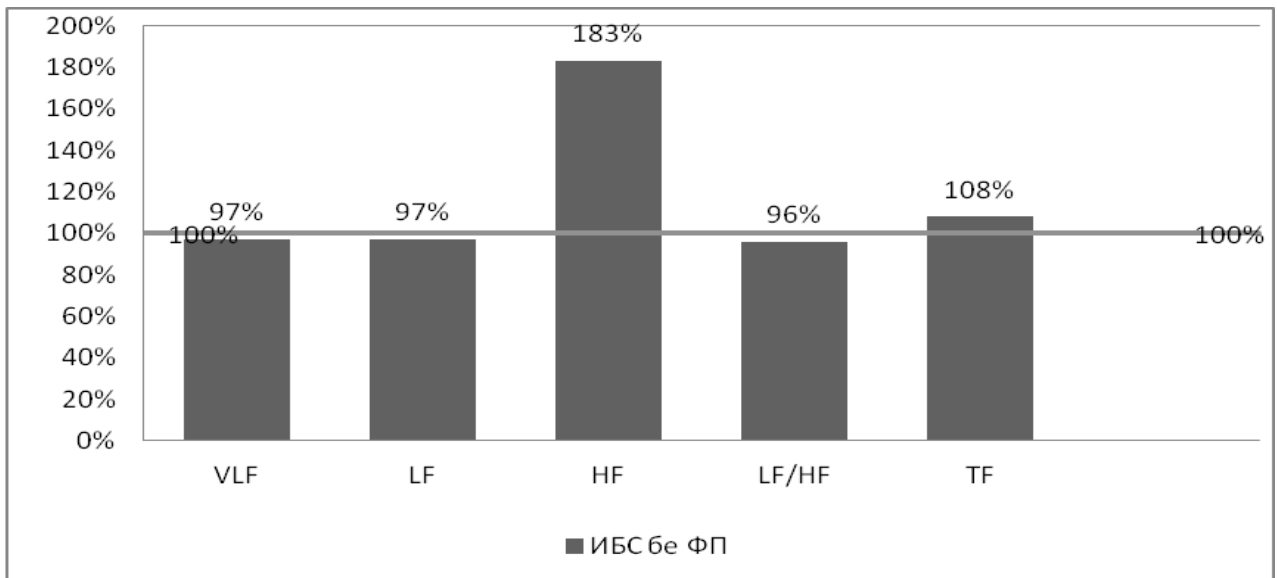
**Таблица 4 – Показатели ВСР у больных с ИБС без ФП**

avNN,мс	844,95±28,67
SDNN, мс	148,08±10,46
SDANN, мс	126,50±7,80
SDNNi, мс	61,75±7,15
rMSSD, мс	39,60±7,13
pNN50, %	10,67±2,97
VLF, мс <sup>2</sup>	2464,67±412,40
LF, мс <sup>2</sup>	1248,50±295,37
HF, мс <sup>2</sup>	880,25±275,72
LF/ HF, усл. ед.	4,14±1,00
TF, мс <sup>2</sup>	4593,42±949,07

Показатели ВСР в группе больных с ИБС без ФП достоверно не различались по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствует о сохранении вегетативного баланса и функционального резерва механизмов его управления (рис. 10,11).



**Рисунок 10** – Статистические показатели ВСР у больных с ИБС без ФП по отношению к здоровым



**Рисунок 11** – Спектральные показатели ВСР у больных с ИБС без ФП по отношению к здоровым

### 5.3. Показатели вариабельности ритма на фоне антиаритмической терапии

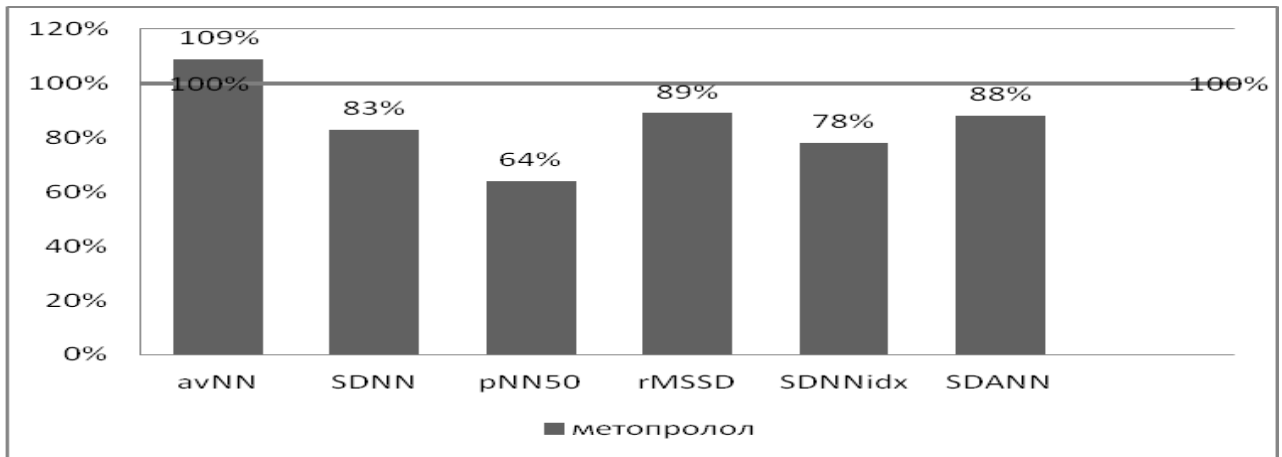
**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях метопролол, получены следующие показатели вариабельности ритма (табл. 5).

**Таблица 5** – Показатели ВСР у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол

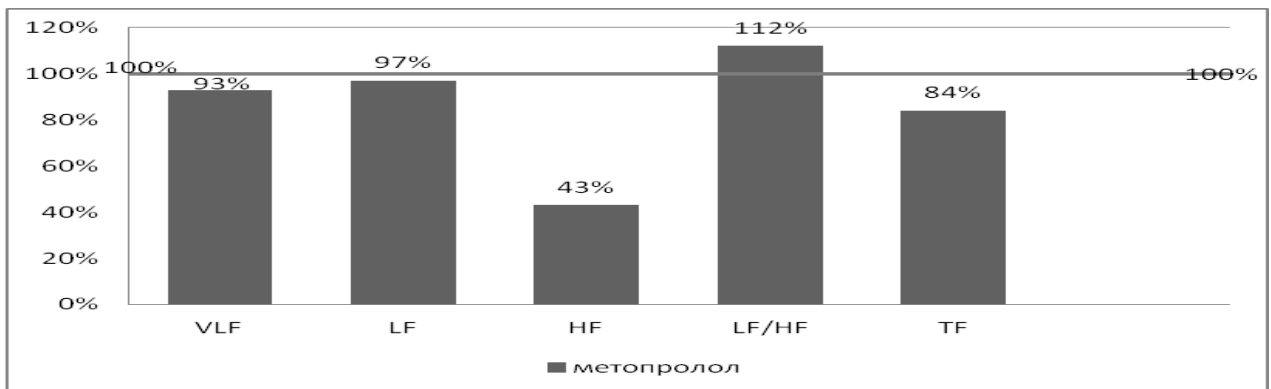
avNN,мс	918,44±22,37
SDNN, мс	122,67±5,19
SDANN, мс	111,67±4,58
SDNNi, мс	48,00±3,88
rMSSD, мс	35,25±5,05
pNN50, %	6,78±1,81
VLF, мс <sup>2</sup>	2286,33±392,26
LF, мс <sup>2</sup>	1205,89±309,20
HF, мс <sup>2</sup>	377,11±107,44
LF/ HF, усл. ед.	4,62±0,74
TF, мс <sup>2</sup>	3869,33±703,00

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, отмечается достоверное повышение avNN на 14%, что свидетельствует о превалировании парасимпатического влияния.

По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, достоверных различий не выявлено (рис. 12,13).



**Рисунок 12** – Статистические показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие метопролол, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 13** – Спектральные показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие метопролол, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

При сравнении группы больных с ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, достоверных различий не выявлено.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, фиксируется повышение ( $p < 0,05$ ) SDNN на 32% и SDANN на 48%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, достоверных различий не фиксируется.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол, фиксируется достоверное уменьшение rMSSD на 33%, VLF на 34%, TF на 35%.

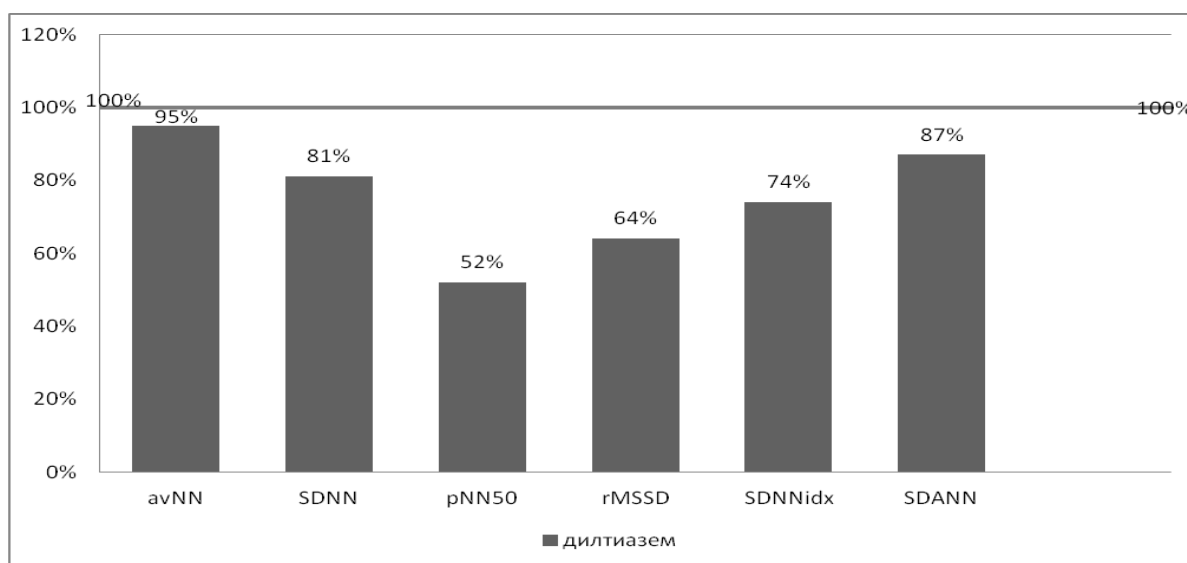
**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях дилтиазем, получены следующие показатели вариабельности ритма (табл. 6).

**Таблица 6** – Показатели ВСР у пациентов с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем

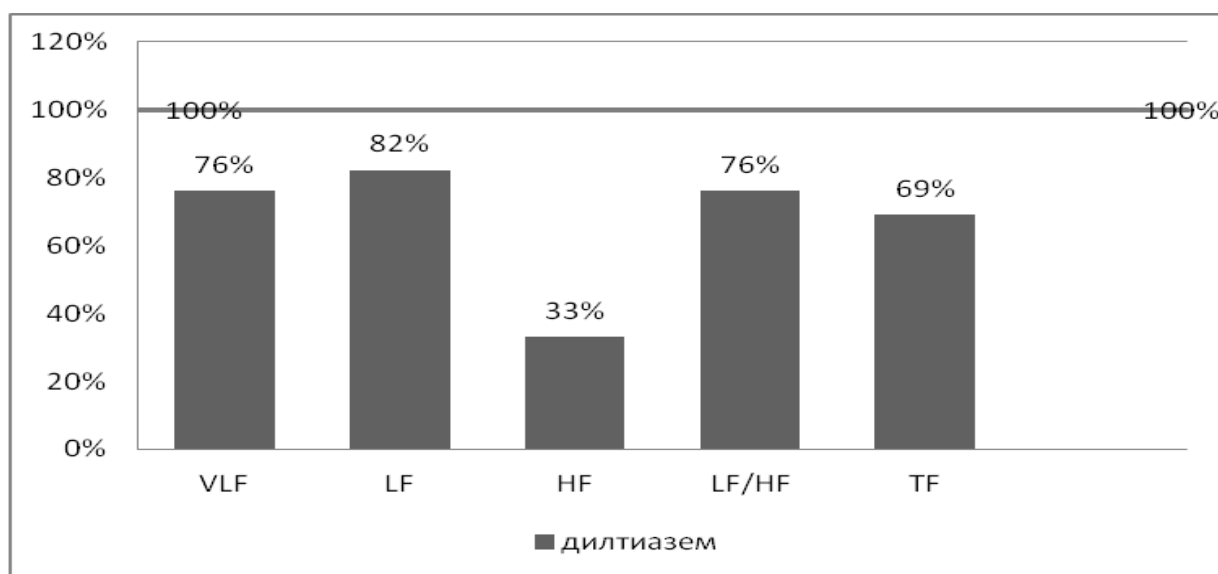
avNN,мс	798,50±17,03
SDNN, мс	119,50±18,11
SDANN, мс	110,00±23,09
SDNNi, мс	46,00±7,51
rMSSD, мс	25,50±2,60
pNN50, %	5,50±2,02
VLF, мс <sup>2</sup>	1867,00±523,66
LF, мс <sup>2</sup>	1030,00±418,00
HF, мс <sup>2</sup>	288,00±92,95
LF/ HF	3,16±0,43
TF, мс <sup>2</sup>	3185,00±1034,61

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, достоверных различий не зафиксировано. Что говорит о положительном эффекте проводимой терапии или свидетельствует об отсутствии негативного влияния данного препарата на ВСП.

По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, достоверных различий не выявлено (рис. 14,15).



**Рисунок 14** – Статистические показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 15** – Спектральные показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

При сравнении группы больных с ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, достоверные различия не фиксируются.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, фиксируется уменьшение ( $p < 0,05$ ) rMSSD на 48%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, фиксируется достоверное уменьшение avNN на 14%.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, фиксируется достоверное уменьшение rMSSD на 51%, VLF на 46% и TF на 47%.

В сравнении с группой больных, принимающих метопролол, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем, фиксируется достоверное уменьшение avNN на 13%.

**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин, получены следующие показатели вариабельности ритма (табл. 7).

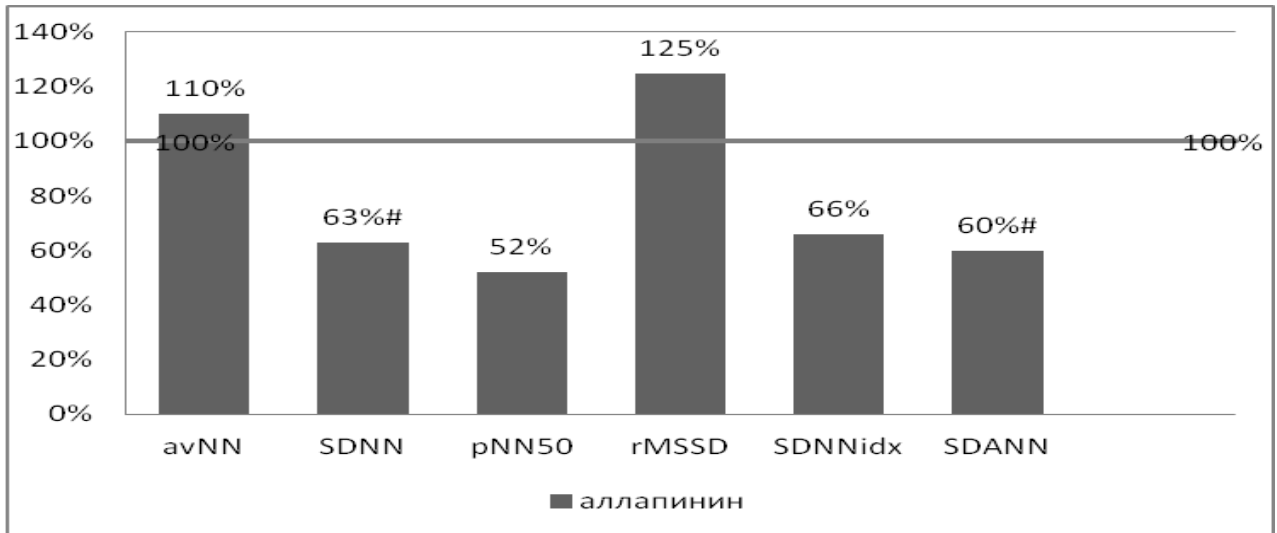
**Таблица 7** – Показатели ВСР у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин

avNN,мс	926,00±79,86
SDNN, мс	93,00±3,58
SDANN, мс	75,50±4,33
SDNNi, мс	40,50±0,87
rMSSD, мс	49,50±3,80
pNN50, %	5,50±2,02
VLF, мс <sup>2</sup>	4322,50±1633,04
LF, мс <sup>2</sup>	1205,00±389,71
HF, мс <sup>2</sup>	363,50±19,92
LF/ HF	3,16±0,43
TF, мс <sup>2</sup>	5891,00±2002,83

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, отмечается достоверное уменьшение SDNN на 36% и SDANN на 42%, что свидетельствует об уменьшении общей ВСР.

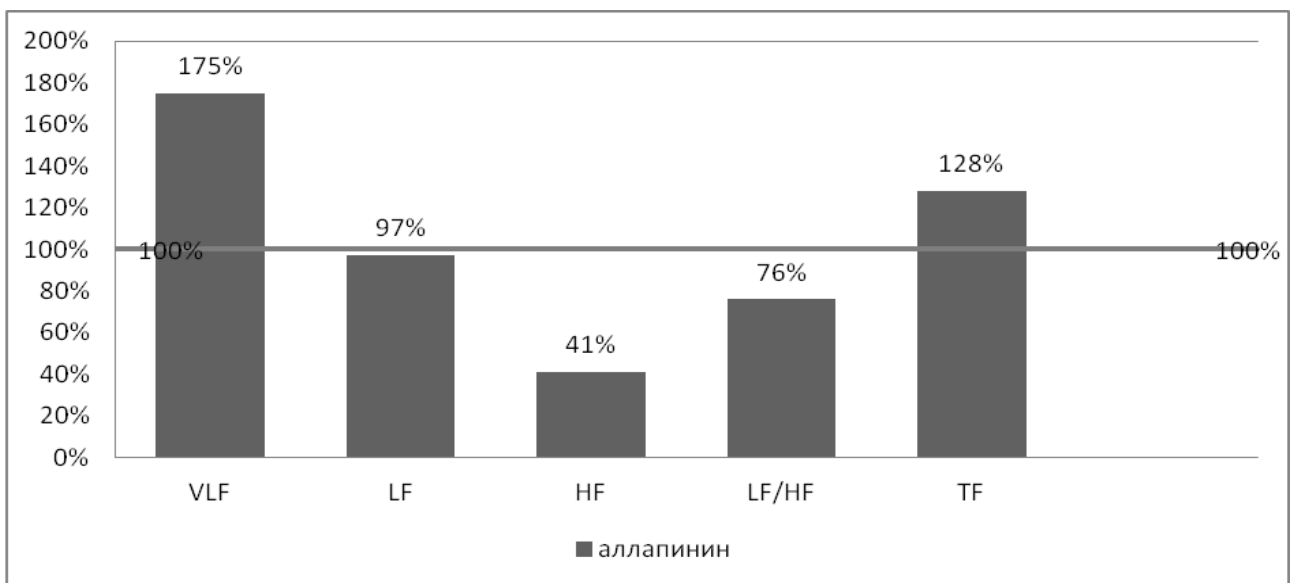
По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, так же фиксируется уменьшение ( $p < 0,05$ ) SDNN на 37% и SDANN на 40% (рис. 16,17).





*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с пациентами с ИБС без ФП – #

**Рисунок 16** – Статистические показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 17** – Спектральные показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

При сравнении группы больных с ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, отмечается достоверное уменьшение SDNN на 21%.

**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон.** Показатели ВСР у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, представлены в таблицах 8,9,10.

**Таблица 8** – Статистические показатели вариабельности сердечного ритма, отражающие суммарные показатели вариабельности ритма

Группы	SDNN, мс	P	SDANN, мс	P	SDNNidx, мс	P
1 группа (здоровые)	144,58±10,47		130,21±9,74		55,83±3,80	
2 группа (ИБС без ФП)	148,08±10,46		126,50±7,80		61,75±7,15	
3 группа (метопролол)	122,67±5,19	p5<0,05	111,67±4,58	p5<0,05	48,00±3,88	
4 группа (дилтиазем)	119,50±18,11		110,00±23,09		46,00±7,51	
5 группа (аллапинин)	93,00±3,58	p1<0,05 p2<0,05 p6<0,05	75,50±4,33	p1<0,05 p2<0,05	40,50±0,87	
6 группа (кордарон)	117,06±5,60	p1<0,05 p2<0,05	107,63±9,46		48,50±3,83	
7 группа (аллапинин+ метопролол)	128,00±8,98	p5<0,05	114,50±8,06	p5<0,05	49,75±4,36	
8 группа (аллапинин+ сотагексал)	110,73±8,74	p1<0,05 p2<0,05	118,00±18,66		59,33±8,77	

**Примечание:**

p1 - достоверность различий с 1 группой; p2 - достоверность различий со 2 группой;  
p3 - достоверность различий с 3 группой; p4 - достоверность различий с 4 группой;  
p5 - достоверность различий с 5 группой; p6 - достоверность различий с 6 группой;  
p7 - достоверность различий с 7 группой.

**Таблица 9** – Статистические показатели variability сердечного ритма, отражающие парасимпатическое влияние

Группы	rMSSD, мс	P	pNN 50, %	P	avNN, мс	P
<b>1 группа</b> (здоровые)	33,21±4,07		8,92±2,24		804,83±26,30	
<b>2 группа</b> (ИБС без ФП)	39,60±7,13		10,67±2,97		844,95±28,67	
<b>3 группа</b> (метопролол)	35,25±5,05	p8<0,05	6,78±1,81		918,44±22,37	p1<0,05
<b>4 группа</b> (дилтиазем)	25,50±2,60	p5<0,05 p8<0,05	5,50±2,02		798,50±17,03	p3<0,05 p7<0,05
<b>5 группа</b> (аллапинин)	49,50±3,80		5,50±2,02		926,00±79,86	
<b>6 группа</b> (кордарон)	35,63±3,77		9,00±2,43		863,67±46,45	
<b>7 группа</b> (аллапинин+ метопролол)	35,25±4,92		9,00±2,02		933,25±16,06	p1<0,05
<b>8 группа</b> (аллапинин+ сотагексал)	52,40±1,05	p1<0,05 p3<0,05 p7<0,05	12,00±2,88		912,80±58,38	p7<0,05

**Примечание:**

- p1 - достоверность различий с 1 группой;
- p2 - достоверность различий со 2 группой;
- p3 - достоверность различий с 3 группой;
- p4 - достоверность различий с 4 группой;
- p5 - достоверность различий с 5 группой;
- p6 - достоверность различий с 6 группой;
- p7 - достоверность различий с 7 группой.

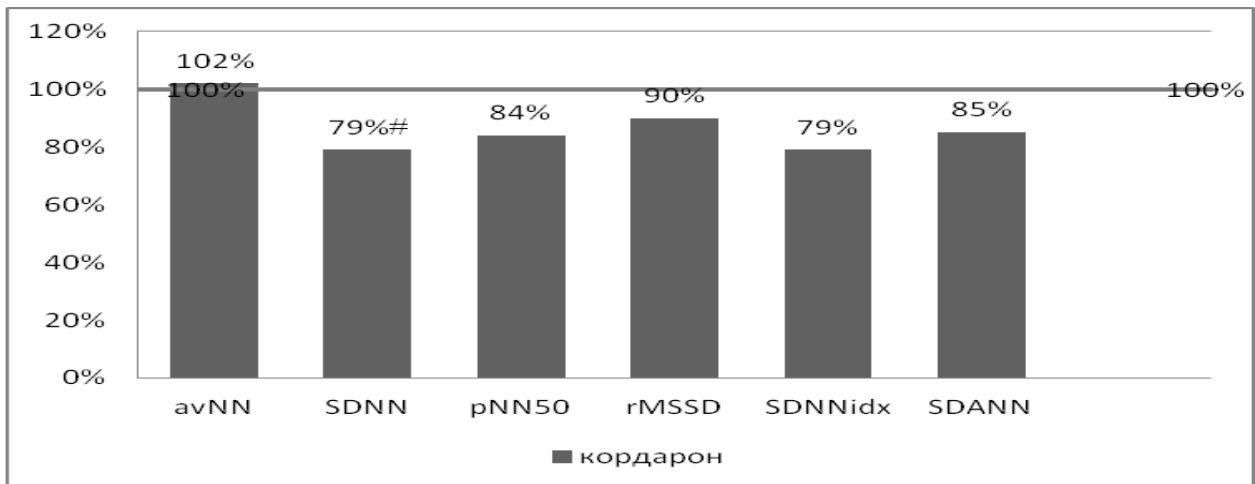
**Таблица 10** – Средние спектральные показатели variability сердечного ритма

Группы	VLF, мс <sup>2</sup>	P	LF, мс <sup>2</sup>	P	HF, мс <sup>2</sup>	P	LF/ HF, усл. ед.	P	TF, мс <sup>2</sup>	P
<b>1 группа</b> (здоровые)	2539,25±312,23		1282,54±145,23		480,50±96,25		4,32±0,64		4254,26± 543,06	
<b>2 группа</b> (ИБС без ФП)	2464,67±412,40		1248,50±295,37		880,25±275,72		4,14±1,00		4593,42± 949,07	
<b>3 группа</b> (ме- топролол)	2286,33±392,26	p8<0,05	1205,89±309,20		377,11±107,44		4,62±0,74		3869,33± 703,00	p8<0,05
<b>4 группа</b> (ди- лтиазем)	1867,00±523,66	p8<0,05	1030,00±418,00		288,00±92,95		3,16±0,43		3185,00± 1034,61	p8<0,05
<b>5 группа</b> (ал- лапинин)	4322,50±1633,0 4		1205,00±389,71		363,50±19,92		3,16±0,43		5891,00± 2002,83	
<b>6 группа</b> (кордарон)	2358,63±383,09		1160,88±185,28		295,13±63,31		4,59±0,46		3814,63± 604,55	
<b>7 группа</b> (ал- лапинин+ ме- топролол)	2448,75±520,32		1076,50±164,96		321,25±62,64		3,90±0,42		3846,50± 711,19	
<b>8 группа</b> (ал- лапинин+ сотагексал)	3470,83±278,82	p6<0,05	1730,92±170,24	p6<0,05 p7<0,05	757,67±265,07		4,37±0,69		5959,42± 583,47	p6<0,05 p7<0,05

**Примечание:** p1 - достоверность различий с 1 группой; p2 - достоверность различий со 2 группой; p3 - достоверность различий с 3 группой; p4 - достоверность различий с 4 группой; p5 - достоверность различий с 5 группой; p6 - достоверность различий с 6 группой; p7 - достоверность различий с 7 группой

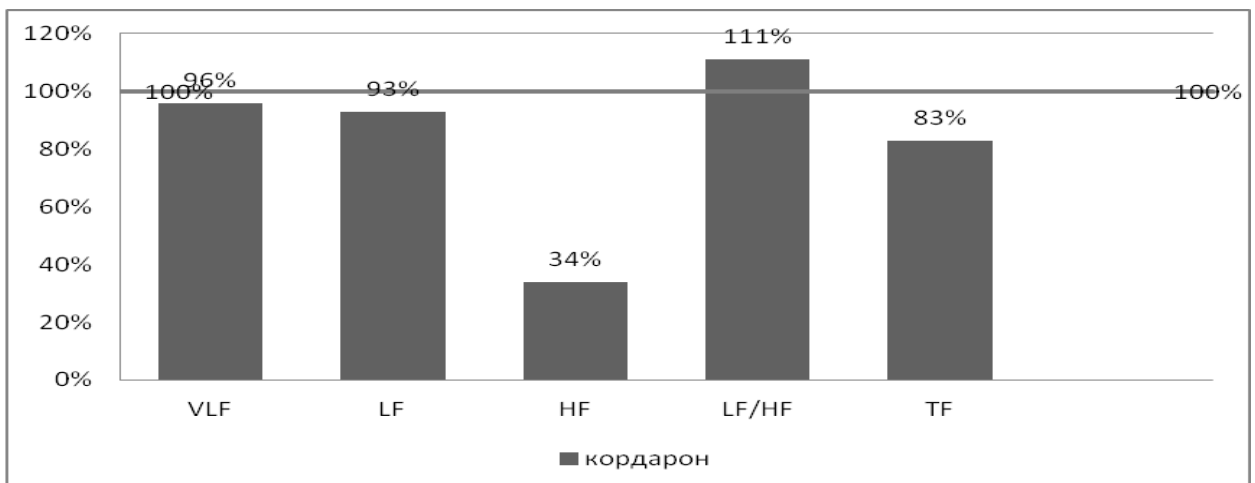
По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, отмечается достоверное уменьшение SDNN на 19%, что свидетельствует о снижении общей ВСР.

По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, фиксируется уменьшение SDNN на 21% ( $p < 0,05$ ) (рис. 18,19).



*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с пациентами с ИБС без ФП – #

**Рисунок 18** – Статистические показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие кордарон, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 19** – Спектральные показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие кордарон, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

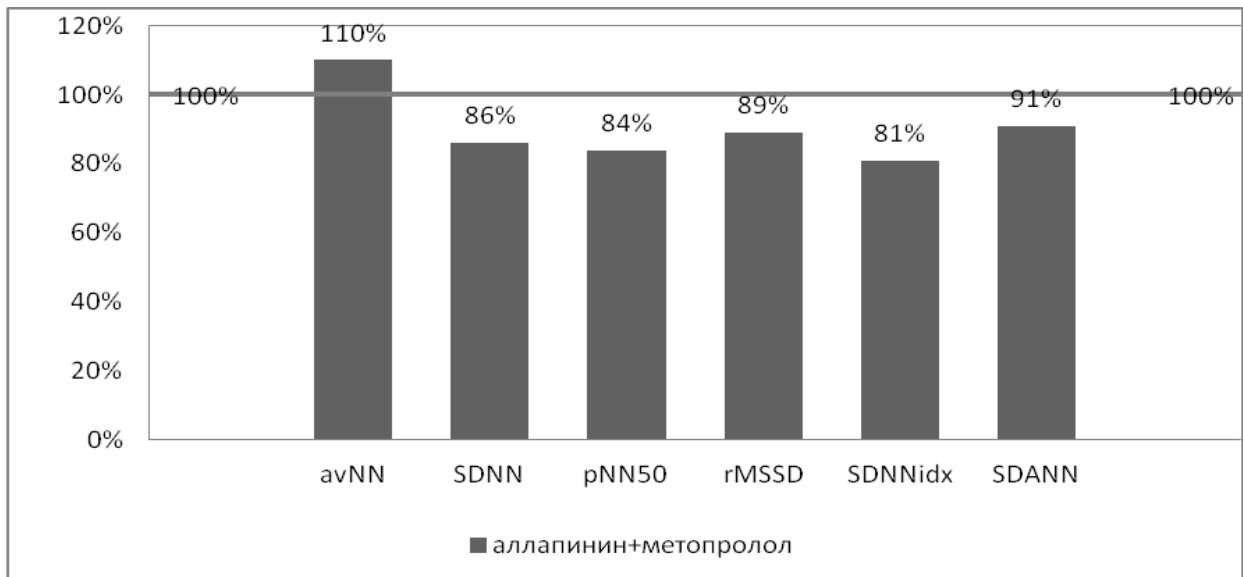
**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин в комбинации с метопрололом, получены следующие показатели вариабельности ритма (табл. 11).

**Таблица 11** – Показатели ВСР у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом

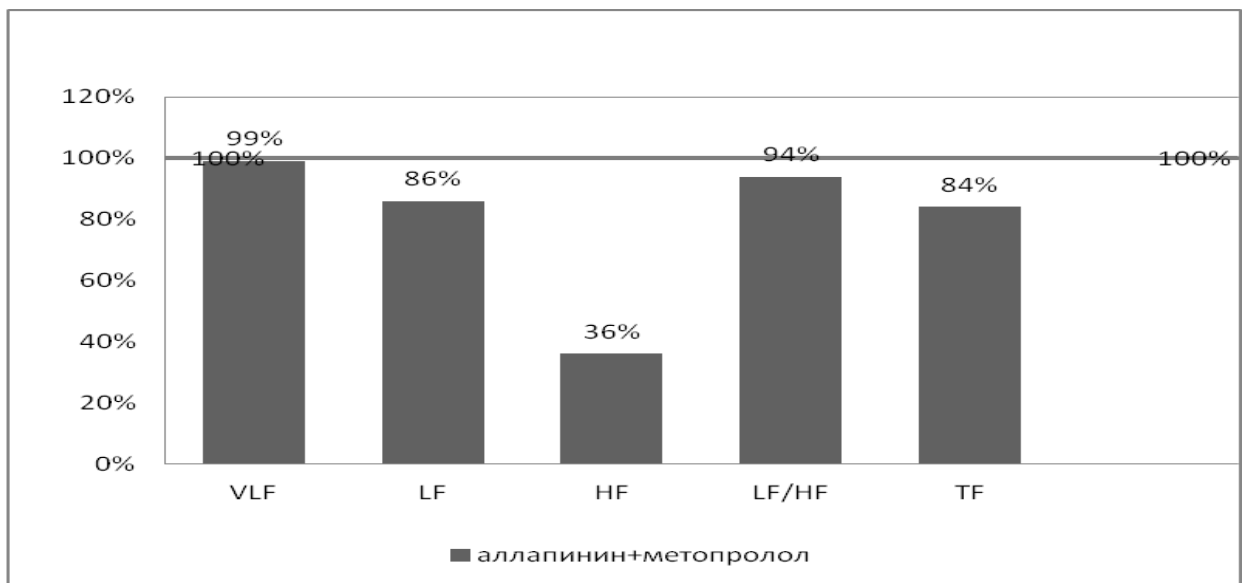
avNN,мс	933,25±16,06
SDNN, мс	128,00±8,98
SDANN, мс	114,50±8,06
SDNNi, мс	49,75±4,36
rMSSD, мс	35,25±4,92
pNN50, %	9,00±2,02
VLF, мс <sup>2</sup>	2448,75±520,32
LF, мс <sup>2</sup>	1076,50±164,96
HF, мс <sup>2</sup>	321,25±62,64
LF/ HF	3,90±0,42
TF, мс <sup>2</sup>	3846,50±711,19

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение avNN на 16%, что можно рассматривать как благоприятное действие  $\beta$ -адреноблокаторов на вегетативную нервную систему.

По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, достоверных различий нет (рис. 20,21).



**Рисунок 20** – Статистические показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 21** – Спектральные показатели ВСП у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

При сравнении группы больных с ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, достоверных различий не наблюдается.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, фиксируется повышение ( $p < 0,05$ ) SDNN на 38% и SDANN на 52%.

**Показатели вариабельности ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин в комбинации с сотагексалом, получены следующие показатели вариабельности ритма (табл. 12).

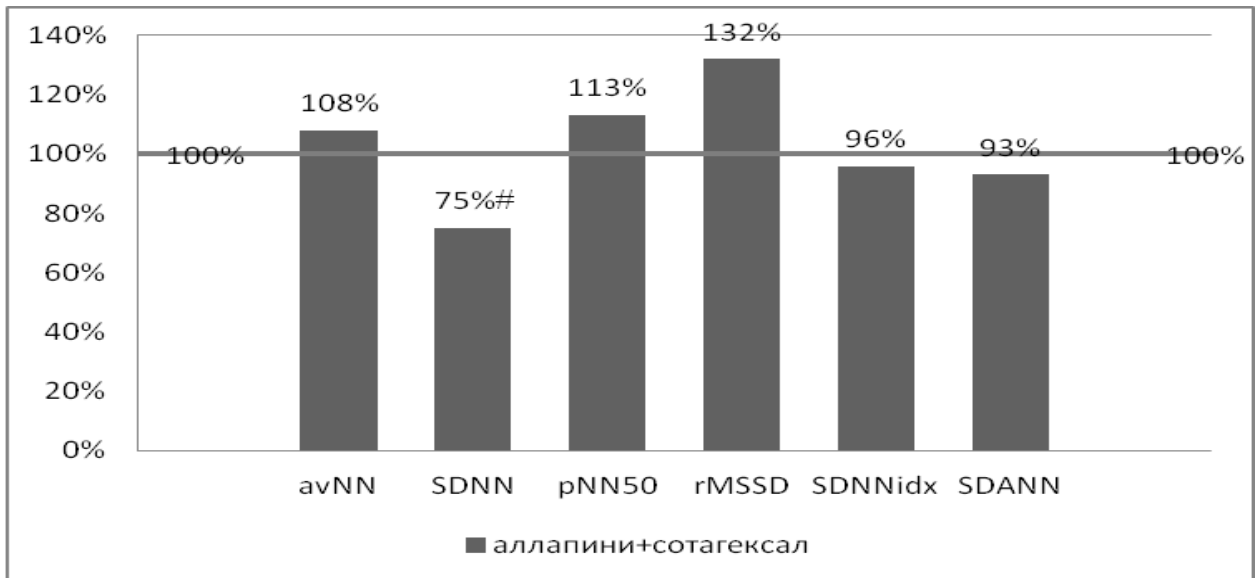
**Таблица 12** – Показатели ВСР у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом

avNN,мс	912,80±58,38
SDNN, мс	110,73±8,74
SDANN, мс	118,00±18,66
SDNNi, мс	59,33±8,77
rMSSD, мс	52,40±1,05
pNN50, %	12,00±2,88
VLF, мс <sup>2</sup>	3470,83±278,82
LF, мс <sup>2</sup>	1730,92±170,24
HF, мс <sup>2</sup>	757,67±265,07
LF/ HF, усл. ед.	4,37±0,69
TF, мс <sup>2</sup>	5959,42±583,47

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом, отмечается достоверное повышение rMSSD на 58% и уменьшение SDNN на 23%, что также свидетельствует о снижении общей ВСР с преобладанием парасимпатического влияния.

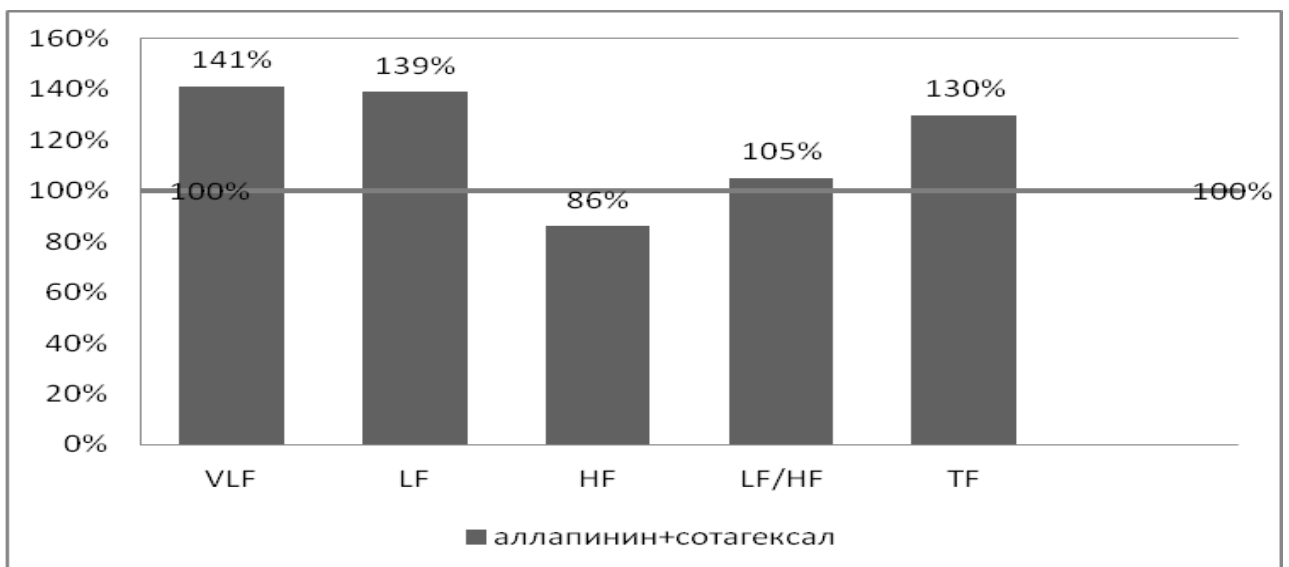


По отношению к группе больных с ИБС без ФП у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом, фиксируются ниже показатели ( $p < 0,05$ ) SDNN на 25% (рис. 22,23).



**Примечание:** достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с пациентами с ИБС без ФП – #

**Рисунок 22** – Статистические показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом, по отношению к пациентам с ИБС без ФП



**Рисунок 23** – Спектральные показатели ВСР у больных с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом, по отношению к пациентам с ИБС без ФП

При сравнении группы больных с ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комби-

нации с сотагексалом, с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон, отмечается достоверное повышение VLF на 47%, LF на 49%, TF на 56%, rMSSD на 47%.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом, достоверных различий нет.

По отношению к группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом, фиксируется достоверное повышение rMSSD на 49%, LF на 61%, и TF на 55%.

При оценке показателей ВСР у пациентов с ИБС без ФП и на фоне дилтиазема они достоверно не различались по сравнению со здоровыми. На фоне аллапинина, кордарона и аллапинина с сотагексалом отмечается снижение общей ВСР по сравнению со здоровыми, о чем свидетельствует уменьшение SDNN. В остальных группах отмечается положительный эффект проводимой терапии, о чем свидетельствуют повышение таких показателей, как avNN, rMSSD по отношению к группе здоровых.

## ГЛАВА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ПОЗДНИХ ПОТЕНЦИЛОВ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Поздние потенциалы желудочков отражают зону замедленного фракционированного проведения (замедленную деполяризацию) в пораженном миокарде желудочков и являются маркерами физиологического субстрата желудочковой тахикардии, возникающей по механизму re-entry. Наиболее широко изучено значение ППЖ – низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS или в продолжении сегмента ST [31,47,69].

Несмотря на то, что фибрилляция предсердий остается самым распространенным нарушением ритма сердца, исследований, посвященных проблеме электрической нестабильности миокарда на фоне данной аритмии, немного. Результаты их весьма противоречивы. Полагается, что поздние потенциалы предсердий (ППП) выражают наличие замедленной фрагментированной деполяризации предсердий и являются маркерами физиологического субстрата таких наджелудочковых аритмий, как пароксизмальная предсердная тахикардия, развивающихся по механизму re-entry и фибрилляция предсердий [47,99].

### 6.1. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у здоровых

В группе здоровых при оценке показателей ЭКГ ВР были получены следующие значения поздних потенциалов предсердий (табл. 13) и желудочков (табл. 14).

**Таблица 13** – Показатели поздних потенциалов предсердий у здоровых лиц

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>127,45±3,21</b>	81,41±3,73	107,05±1,99
RMS20, мкВ	6,44±0,30	<b>2,25±0,17</b>	4,11±0,18 мкВ

Минимальные и средние значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные значения у 58% обследуемых были в зоне ППП.

Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у всех были в зоне ППП.

**Таблица 14** – Показатели поздних потенциалов желудочков у здоровых лиц

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	97,76±2,08	68,56±3,31	83,40±1,67
RMS40, мкВ	89,32±6,64	<b>19,64±2,59</b>	49,64±4,76
LAS40, мс	<b>40,56±1,55</b>	15,04±1,06	27,88±0,95

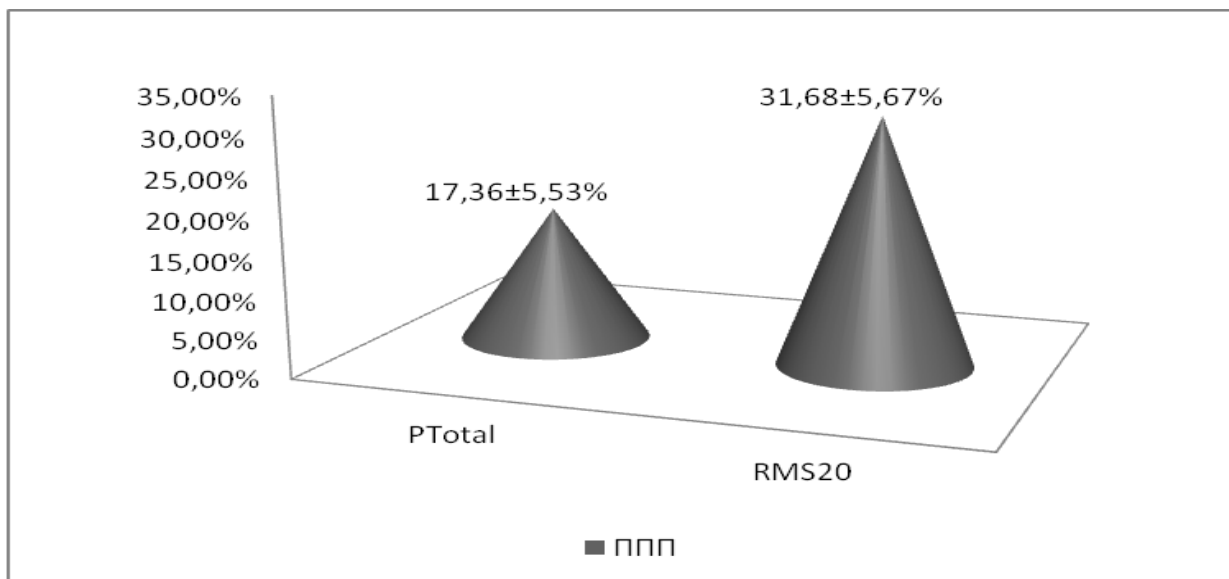
Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные и средние значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 83% обследуемых находились в зоне ППЖ. Средние и минимальные значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 58% выходили за пределы нормы.

И поздние потенциалы предсердий, и поздние желудочковые потенциалы были зарегистрированы у 50% обследуемых. У 33% одновременно регистрировались ППП и ППЖ (рис. 24).

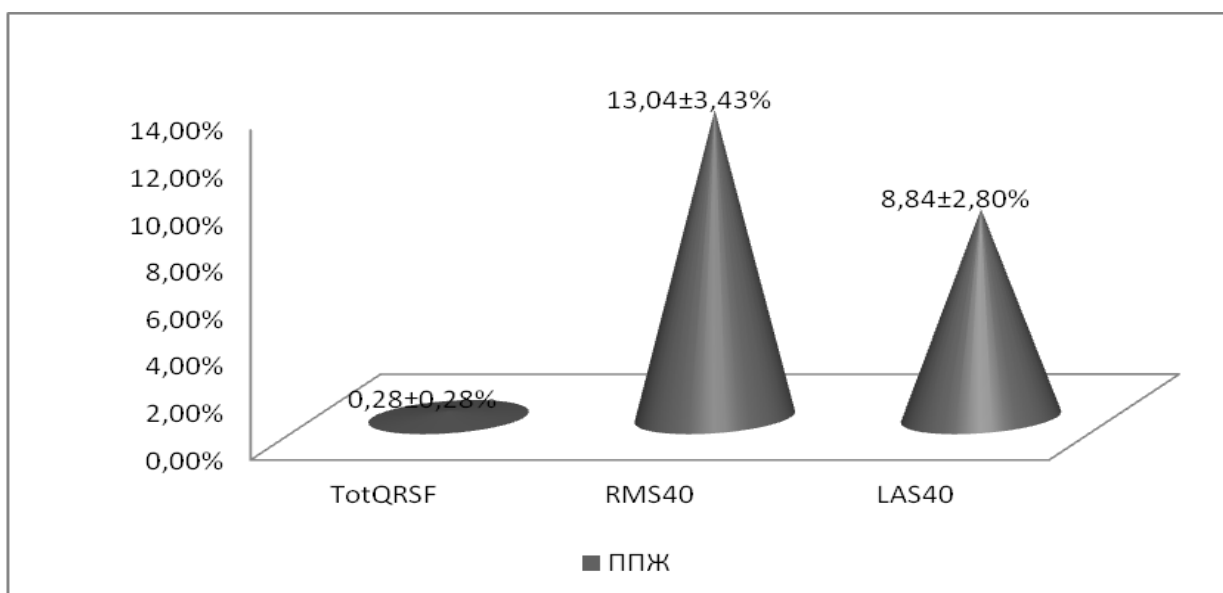


**Рисунок 24** – Наличие ППП и ППЖ у здоровых

Частота нахождения параметров в зоне ППП и ППЖ представлена на рис. 25,26.



**Рисунок 25** – Показатели ЭКГ ВР у здоровых лиц в зоне ППП



**Рисунок 26** – Показатели ЭКГ ВР у здоровых лиц в зоне ППЖ

Поздние потенциалы предсердий в группе здоровых людей регистрировались в среднем с частотой  $4,95 \pm 1,89$  %, поздние желудочковые потенциалы –  $6,88 \pm 2,53$  % (табл. 15).

**Таблица 15** – Регистрация поздних потенциалов предсердий и желудочков в течение всей записи, %

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

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

Обращает на себя внимание, что ППП и ППЖ регистрировались в данной группе с достаточно высокой частотой: ППП – 4,95±1,89%, ППЖ – 6,88±2,53%. Но хотелось бы отметить, что в задачу исследования не входило динамическое наблюдение за пациентами. И привести клинический пример.

### **Клинический пример 3**

Пациентка Г., 49 лет из группы здоровых через 1.5 года обратилась (на момент проведения исследований жалоб, клинических проявлений не было, но фиксировались ППП 24% и ППЖ 26% в суточной записи) с жалобами на сжимающие, давящие боли за грудиной, иррадиирующие под левую лопатку при эмоциональном перенапряжении, купирующиеся приемом нитроглицерина; повышение АД до 145 и 85 мм рт. ст. При обследовании на ЭКГ выявлена отрицательная динамика в виде снижения вольтажа з. Т в грудных отведениях. По данным ЭХО КС изменений не выявлено. Больная с диагнозом: ИБС: Впервые выявленная стенокардия направлена в дежурную больницу для госпитализации с целью дообследования и лечения.

Необходимо отметить, что показатели ЭКГ ВР имеют важное значение для ранней доклинической стадии диагностики.

## 6.2. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с ишемической болезнью сердца без фибрилляции предсердий

В группе больных с ИБС без ФП получены следующие показатели ППП и ППЖ (табл. 16, 17, 18, 19).

**Таблица 16** – Показатели поздних потенциалов предсердий у больных с ИБС без ФП

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>131,09±2,05</b>	87,45±3,42	111,91±1,25
RMS20, мкВ	5,62±0,17	<b>2,19±0,20</b>	3,86±0,16

Минимальные и средние значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные значения у 83% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 75% были в зоне ППП.

**Таблица 17** – Показатели поздних потенциалов желудочков у больных с ИБС без ФП

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	95,58±2,15	63,25±4,20	81,42±1,54
RMS40, мкВ	61,83±4,12	<b>19,08±2,33</b>	37,92±3,05
LAS40, мс	<b>42,58±2,58</b>	16,25±1,32	29,17±1,16

Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные и средние значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 75% обследуемых находились в зоне ППЖ.

Средние и минимальные значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 75% выходили за пределы нормы.

**Таблица 18** – Показатели средних значений ППП у пациентов с ИБС без ФП

Группы	PTotal ср., мс	P	RMS20 ср., мкВ	P
<b>1 группа</b> (здоровые)	107,05±1,99		4,11±0,18	
<b>2 группа</b> (ИБС без ФП)	111,91±1,25	p1<0,05	3,86±0,16	
<b>3 группа</b> (метопролол)	117,86±1,66	p1<0,05 p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05 p7<0,05	4,72±0,22	p1<0,05 p2<0,05
<b>4 группа</b> (дилтиазем)	96,50±0,50	p2<0,05 p3<0,05 p5<0,05 p6<0,05	5,21±0,01	p2<0,05 p3>0,05 p5<0,05 p6<0,05
<b>5 группа</b> (аллапинин)	128,50±0,50	p1<0,05 p2<0,05	4,16±0,01	
<b>6 группа</b> (кордарон)	126,63±3,12	p1<0,05 p2<0,05	4,31±0,11	p2<0,05
<b>7 группа</b> (аллапинин+ мето- пролол)	101,67±8,96	p6<0,05	4,54±0,54	
<b>8 группа</b> (аллапинин+ сота- гексал)	123,00±7,29	p1<0,05 p2<0,05	4,85±0,69	p2<0,05

**Примечание:**

- p1 - достоверность различий с 1 группой;
- p2 - достоверность различий со 2 группой;
- p3 - достоверность различий с 3 группой;
- p4 - достоверность различий с 4 группой;
- p5 - достоверность различий с 5 группой;
- p6 - достоверность различий с 6 группой;
- p7 - достоверность различий с 7 группой.

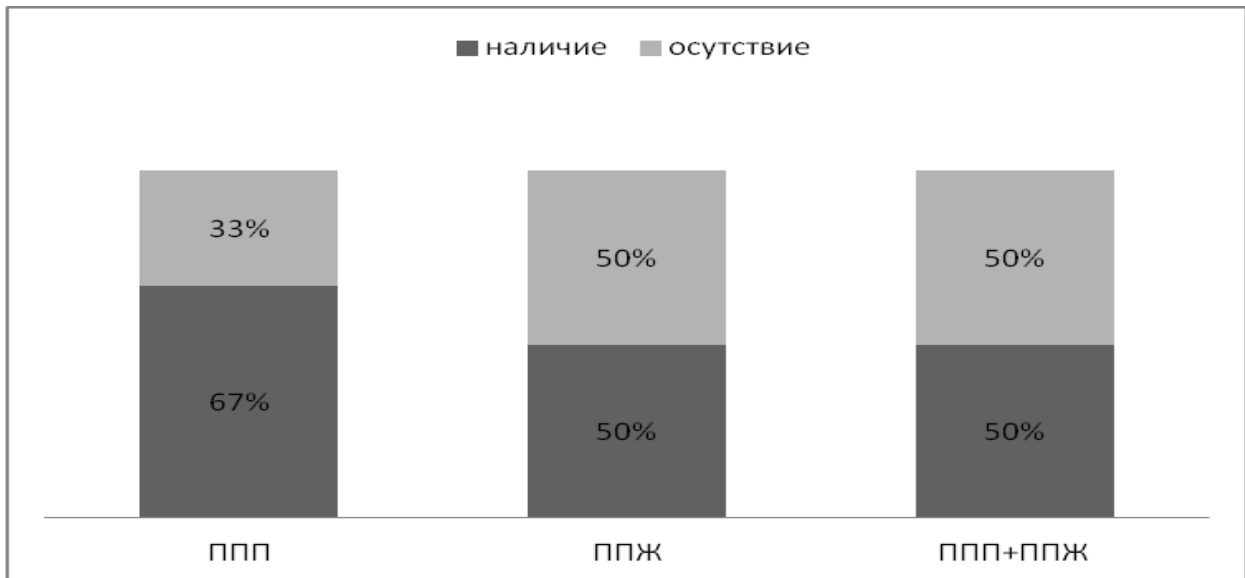


**Таблица 19** – Показатели средних значений ППЖ у пациентов с ИБС без ФП

Группы	RMS40 ср, мкВ	P	TotQRS ср, мс	P	LAS40 ср, мс	P
<b>1 группа</b> (здоровые)	49,64±4,76		83,40±1,67		27,88±0,95	
<b>2 группа</b> (ИБС без ФП)	37,92±3,05	p1<0,05	81,42±1,54		29,17±1,16	
<b>3 группа</b> (метопролол)	45,33±6,25	p5<0,05 p6<0,05 p8<0,05	86,67±1,80	p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05 p8<0,05	30,00±1,87	p8<0,05
<b>4 группа</b> (дилтиазем)	67,00±21,36	p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05 p7<0,05 p8<0,05	78,00±5,20	p6<0,05 p7<0,05 p8<0,05	21,50±4,33	p1<0,05 p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05 p8<0,05
<b>5 группа</b> (аллапинин)	7,00±1,15	p1<0,05 p2<0,05 p6<0,05	76,00±6,35	p1>0,05 p6<0,05	36,00±4,04	p1<0,05 p2<0,05
<b>6 группа</b> (кордарон)	30,00±3,61	p1<0,05	91,56±1,07	p1<0,05 p2<0,05	31,89±1,72	p1<0,05
<b>7 группа</b> (аллапинин+ метопролол)	28,00±6,11	p1<0,05 p5<0,05	90,50±1,78	p1<0,05 p2<0,05 p5<0,05	37,00±4,68	p1<0,05 p2<0,05
<b>8 группа</b> (аллапинин+ сотагексал)	17,33±1,79	p1<0,05 p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05	96,00±1,29	p1<0,05 p2<0,05 p5<0,05 p6<0,05 p7<0,05	38,33±1,76	p1<0,05 p2<0,05 p6<0,05

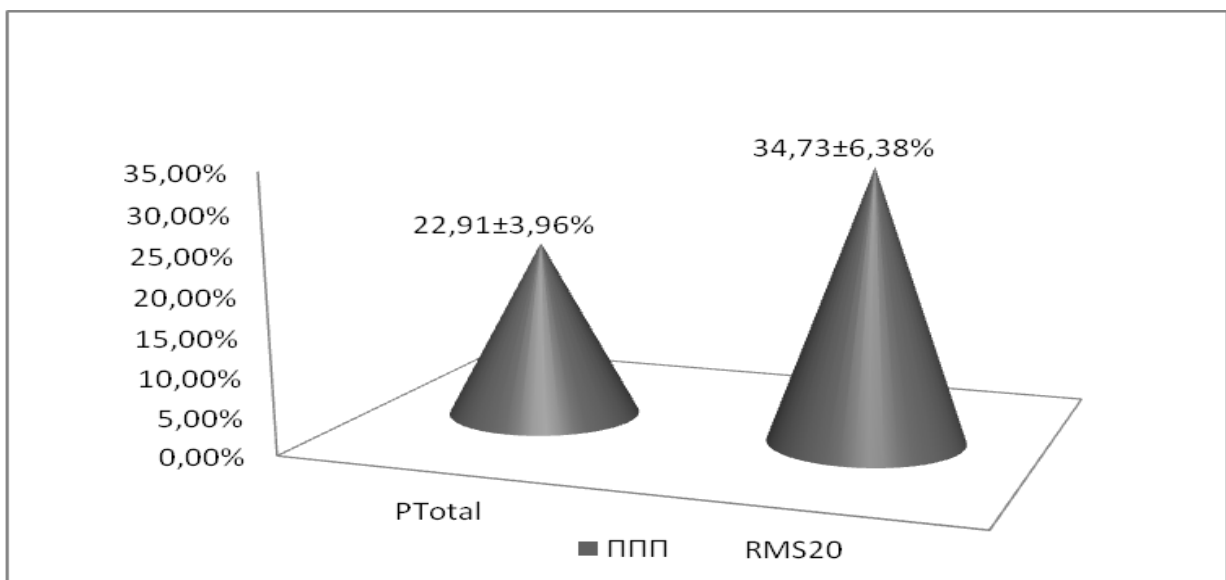
**Примечание:** p1 - достоверность различий с 1 группой; p2 - достоверность различий со 2 группой; p3 - достоверность различий с 3 группой; p4 - достоверность различий с 4 группой; p5 - достоверность различий с 5 группой; p6 - достоверность различий с 6 группой; p7 - достоверность различий с 7 группой; p8 - достоверность различий с 8 группой

Поздние потенциалы предсердий у данной группы были зарегистрированы у 67% больных. У 50% больных регистрировались поздние желудочковые потенциалы. И у 50% больных одновременно были зарегистрированы поздние предсердные и желудочковые потенциалы (рис. 27).

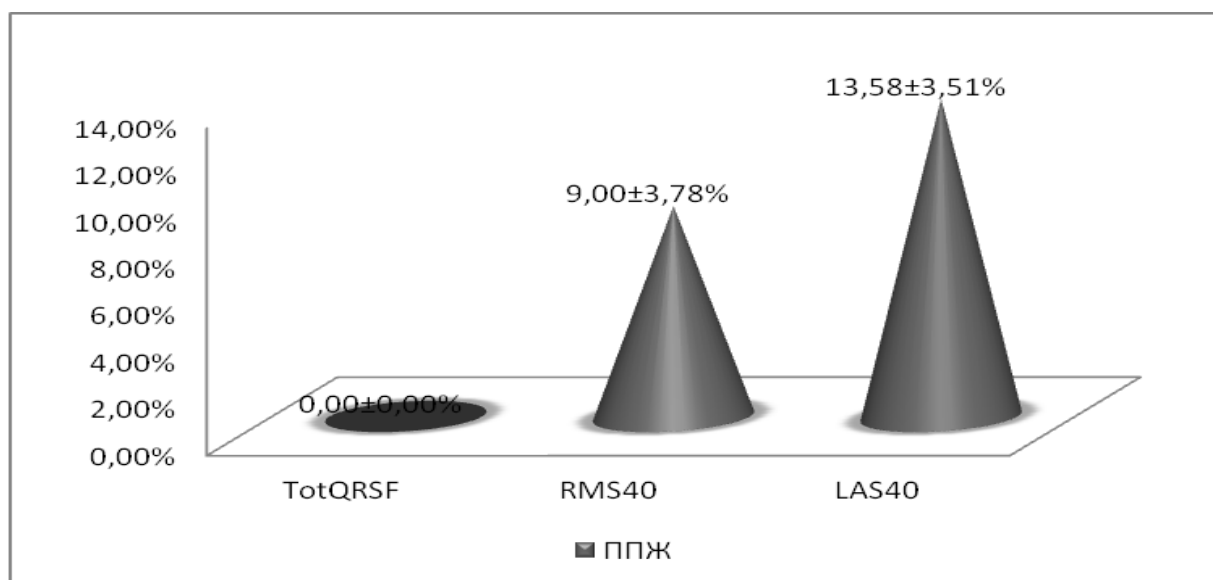


**Рисунок 27** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС без ФП

В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 28,29).



**Рисунок 28** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС без ФП



**Рисунок 29** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС без ФП

В течение суток поздние потенциалы предсердий и желудочков в группе больных с ИБС без ФП были зарегистрированы с частотой 10% и 6% соответственно.

В группе больных ИБС без ФП регистрировалось увеличение суточной частоты показателей поздних потенциалов предсердий (табл. 15) в 2 раза по сравнению с группой здоровых лиц, а поздние потенциалы желудочков (табл. 15) не различались по сравнению с группой здоровых лиц.

По отношению к здоровым, в группе ИБС без ФП показатели ППП и ППЖ встречались со следующей частотой (табл. 20,21).

**Таблица 20** – Частота встречаемости показателей ППП по отношению к здоровым

	PTotal	RMS20
2 группа (ИБС без ФП)	105% <sup>#</sup>	94%
3 группа (метопролол)	110% <sup>#</sup>	115% <sup>#</sup>
4 группа (дилтиазем)	90%	127%
5 группа (аллапинин)	120% <sup>#</sup>	101%
6 группа (кордарон)	118% <sup>#</sup>	105%
7 группа (аллапинин+ метопролол)	95%	110%
8 группа (аллапинин+ сотагексал)	115% <sup>#</sup>	118%

**Примечание:** достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Таблица 21** – Частота встречаемости показателей ППЖ по отношению к здоровым лицам

	RMS40	TotQRS	LAS40
2 группа (ИБС без ФП)	76% <sup>#</sup>	98%	105%
3 группа (метопролол)	91%	104%	108%
4 группа (дилтиазем)	135%	94%	77% <sup>#</sup>
5 группа (аллапинин)	14% <sup>#</sup>	91%	129% <sup>#</sup>
6 группа (кордарон)	60% <sup>#</sup>	110% <sup>#</sup>	114% <sup>#</sup>
7 группа (аллапинин+ метопролол)	56% <sup>#</sup>	109% <sup>#</sup>	133% <sup>#</sup>
8 группа (аллапинин+ сотагексал)	35% <sup>#</sup>	115% <sup>#</sup>	137% <sup>#</sup>

*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

При этом отмечается повышение показателей PTotal на 5% ( $p < 0,05$ ). Отсутствие значительных изменений поздних потенциалов предсердий при сравнении групп здоровых лиц и больных с ИБС без ФП можно объяснить тем, что больные с ИБС получают стандартную для своей нозологической формы терапию, что значительно влияет на частоту возникновения и регистрации поздних потенциалов. Отмечается значительное уменьшение ( $p < 0,05$ ) RMS40 – на 24%, что может свидетельствовать о риске развития ВСС.

### **6.3. Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков на фоне антиаритмической терапии**

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью метопролол.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях метопролол, получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 22, 23).

**Таблица 22** – Показатели поздних потенциалов предсердий у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>145,57±4,76</b>	85,71±7,74	117,86±1,66
RMS20, мкВ	7,01±0,26	<b>2,58±0,22</b>	4,72±0,22

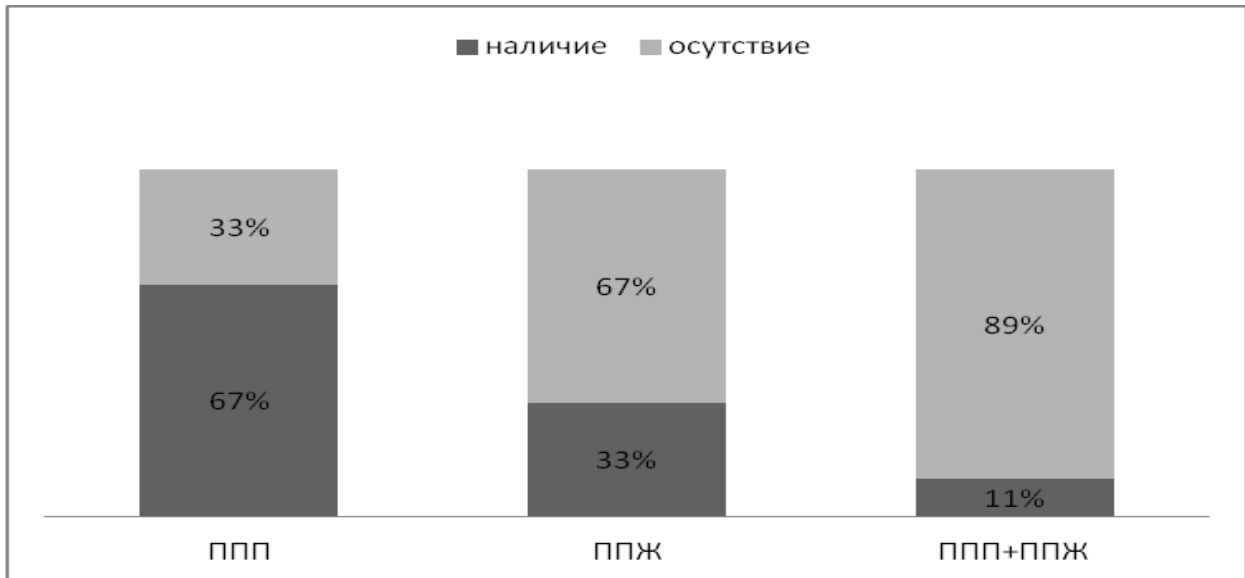
Минимальные и средние значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные значения у 78% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 67% были в зоне ППП.

**Таблица 23** – Показатели поздних потенциалов желудочков у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	101,00±2,53	76,89±1,59	86,67±1,80
RMS40, мкВ	77,11±9,91	<b>23,44±3,41</b>	45,33±6,25
LAS40, мс	<b>41,56±2,85</b>	22,56±1,63	30,00±1,87

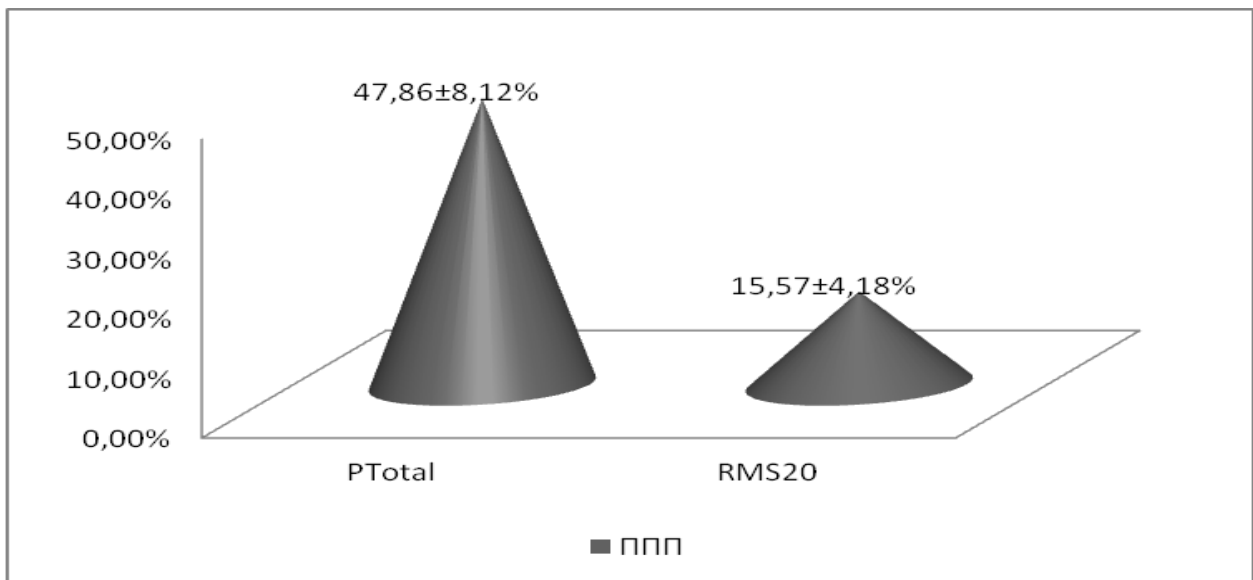
Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные и средние значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 56% обследуемых находились в зоне ППЖ. Минимальные и средние значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 33% выходили за пределы нормы.

Поздние потенциалы предсердий зарегистрированы у 67% больных, а поздние потенциалы желудочков у 33% больных. Одновременно поздние предсердные и желудочковые потенциалы зарегистрированы у 11% больных (рис. 30).

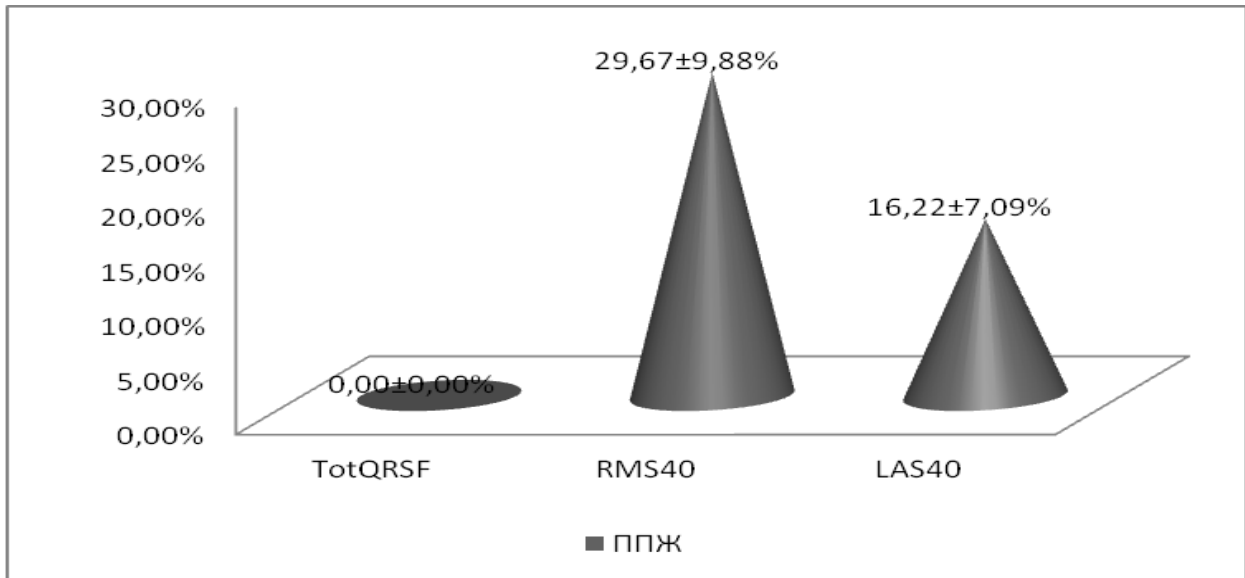


**Рисунок 30** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 7% и 16% соответственно. В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 31,32).



**Рисунок 31** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС ПФП, профилактически принимающие метопролол



**Рисунок 32** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС ПФП, профилактически принимающие метопролол

Суточная частота регистрации поздних потенциалов предсердий у больных, принимающих метопролол, в сравнении с частотой у здоровых лиц, в 1,5 раза больше, а ППЖ в 2 раза больше.

Частота возникновения ППП у больных, принимающих метопролол, по сравнению с группой больных с ИБС без ФП в 1,5 раза меньше. Поздние желудочковые потенциалы регистрируются чаще в 2,5 раза.

В сравнении с группой больных, принимающих кордарон, ППП регистрировались в 2 раза реже, а ППЖ, практически одинаковые.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, реже регистрируются ППП в 1,5 раза, а поздние потенциалы желудочков – в 4,5 раза.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, поздние потенциалы желудочков регистрируются в 2 раза реже.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, реже регистрируются ППП в 1,5 раза, а поздние потенциалы желудочков – в 3 раза.

По отношению к группе здоровых лиц, зарегистрировано достоверное повышение PTotal на 10%, RMS20 на 15%.

К группе с ИБС без ФП – повышение PTotal на 5%, RMS20 на 22%, TotQRS на 6%.

При сравнении с группой больных, принимающих кордарон, отмечается достоверное уменьшение PTotal на 7%, на TotQRS на 5%, увеличение RMS40 на 51%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, отмечается достоверное уменьшение PTotal на 8%, повышение TotQRS на 14% и RMS40 на 548%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, отмечается достоверное повышение PTotal на 16%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом – повышение RMS40 на 162%, уменьшение TotQRS на 10%, LAS40 на 22%.

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью дилтиазем.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях дилтиазем, получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 24, 25).

**Таблица 24** – Показатели поздних потенциалов предсердий у пациентов с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>122,50±0,50</b>	69,50±0,50	96,50±0,50
RMS20, мкВ	9,22±0,01	<b>2,82±0,01</b>	5,21±0,01

Минимальные и средние значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные значения у 50% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 50% были в зоне ППП.

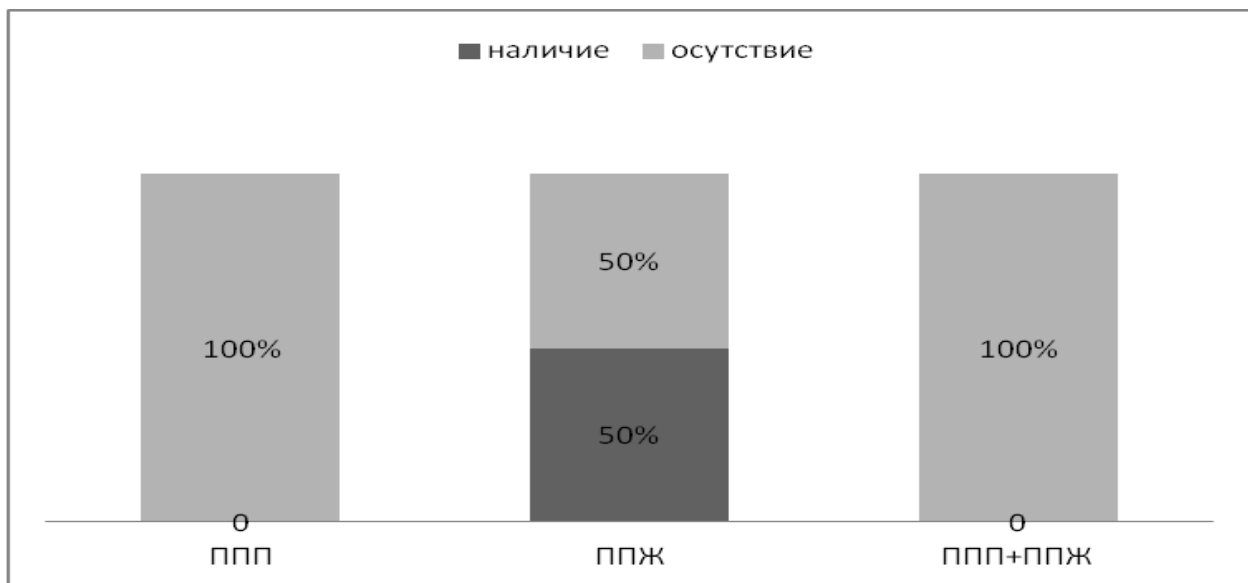


**Таблица 25** – Поздние потенциалы желудочков у пациентов с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	101,50±2,60	72,00±1,73	78,00±5,20
RMS40, мкВ	168,50±28,58	<b>17,50±7,22</b>	67,00±21,36
LAS40, мс	<b>37,00±2,89</b>	17,00±1,73	21,50±4,33

Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные и средние значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 50% обследуемых находились в зоне ППЖ. Минимальные и средние значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 50% выходили за пределы нормы.

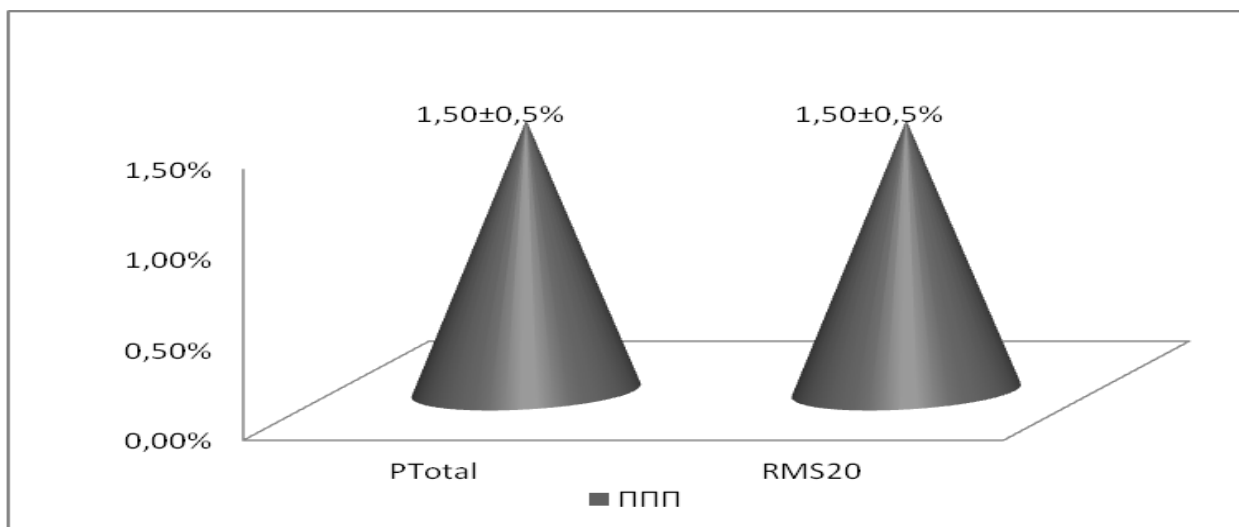
Поздние потенциалы предсердий не были зарегистрированы, а поздние потенциалы желудочков у 50% больных (рис. 33).



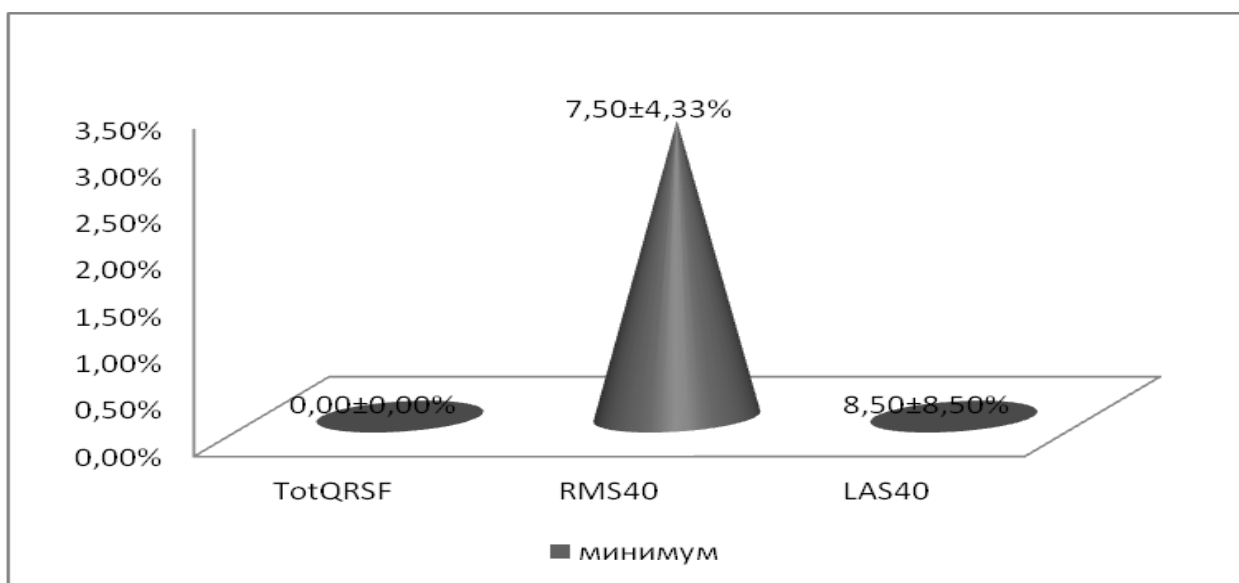
**Рисунок 33** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 0% и 7,5% соответственно. В среднесуточной записи регистри-

ровались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 34,35).



**Рисунок 34** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС ПФП, профилактически принимающие дилтиазем



**Рисунок 35** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС ПФП, профилактически принимающие дилтиазем

Суточная частота регистрации поздних потенциалов желудочков у больных, принимающих дилтиазем, в сравнении с частотой у здоровых лиц и группой больных с ИБС без ФП, одинакова.

В сравнении с группой больных, принимающих кордарон, ППП ППЖ регистрировались в 2,5 раза реже.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, ППЖ регистрируются почти в 10 раз реже.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, поздние потенциалы желудочков регистрируются в 4 раз реже.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, ППЖ регистрируются в 6,5 раз реже.

В сравнении с группой больных, принимающих метопролол, ППЖ регистрируются в 2 раз реже.

По отношению к группе здоровых лиц, зарегистрировано достоверное уменьшение LAS40 на 23%.

К группе с ИБС без ФП – уменьшение PTotal на 14%, LAS40 на 26%, повышение RMS20 на 35%, RMS40 на 77%.

При сравнении с группой больных, принимающих кордарон, отмечается достоверное повышение RMS20 на 21%, RMS40 на 123%, уменьшение PTotal на 24%, TotQRS на 15%, LAS40 на 33%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, отмечается достоверное уменьшение PTotal на 25%, LAS40 на 40%, повышение RMS40 на 857% и RMS20 на 25%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, отмечается достоверное повышение RMS40 на 139%, уменьшение TotQRS на 14%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, отмечается повышение RMS40 на 287%, уменьшение TotQRS на 19%, LAS40 на 44%.

При сравнении с группой больных, принимающих метопролол, отмечается достоверное уменьшение PTotal на 18%.

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин,

получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 26, 27).

**Таблица 26** – Показатели поздних потенциалов предсердий у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>148,50±0,50</b>	73,50±0,50	<b>128,50±0,50</b>
RMS20, мкВ	5,60±0,01	<b>2,57±0,01</b>	4,16±0,01

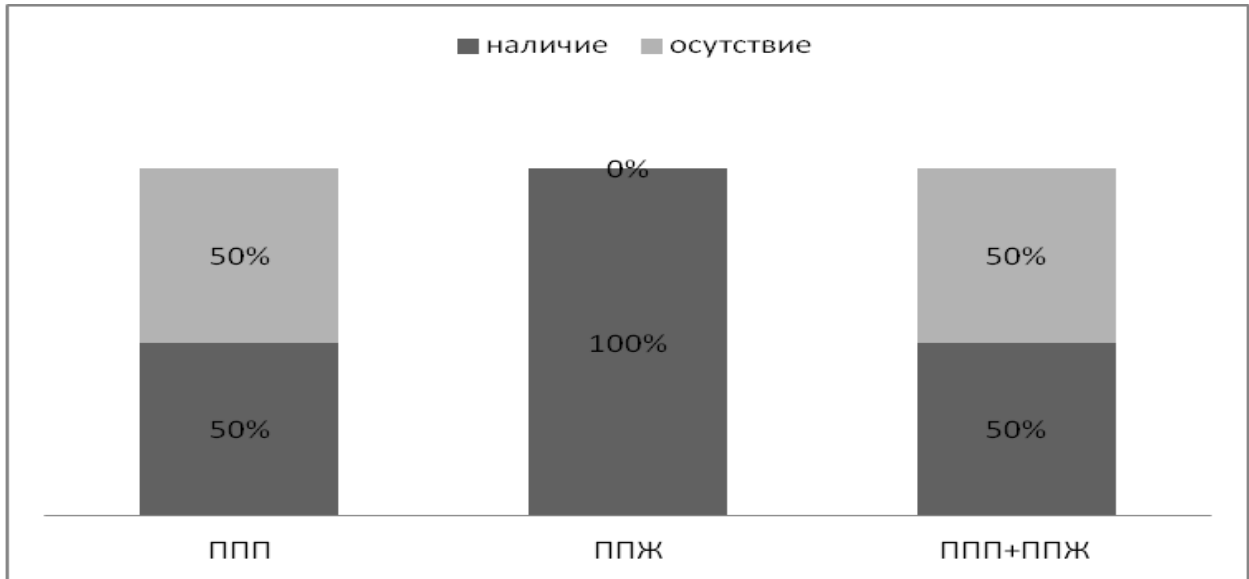
Максимальные и средние значения PTotal у 50% больных в данной группе находились в зоне ППП, а минимальные его значения не входили за пределы нормы. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 50% были в зоне ППП.

**Таблица 27** – Показатели поздних потенциалов желудочков у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	<b>153,00±17,90</b>	76,00±6,35	76,00±6,35
RMS40, мкВ	<b>22,00±4,62</b>	<b>7,00±1,15</b>	<b>7,00±1,15</b>
LAS40, мс	<b>118,00±38,11</b>	<b>36,00±4,04</b>	<b>36,00±4,04</b>

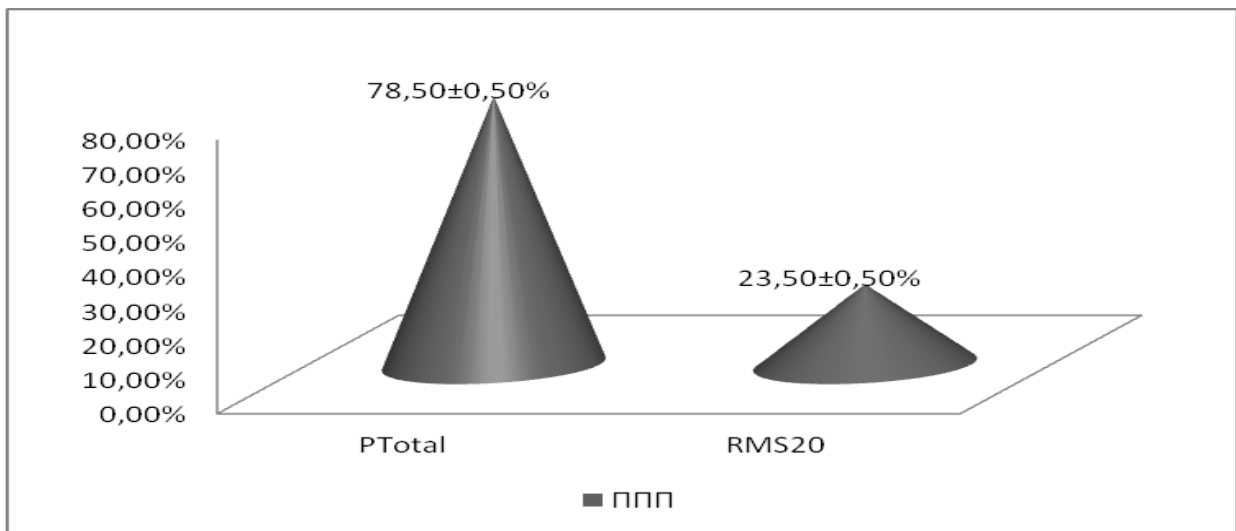
Максимальные значения TotQRS у 100% находились в зоне ППЖ, а минимальные и средние его значения в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные значения RMS40 у 50% были в зоне ППЖ, а минимальные и средние его значения у всех обследуемых находились в зоне ППЖ. Средние и минимальные значения LAS40 у 50% находились в зоне ППЖ, а максимальные у всех выходили за пределы нормы.

У 50% регистрировались ППП, у всех – ППЖ. У 50% больных зарегистрированы одновременно поздние предсердные и желудочковые потенциалы (рис. 36).

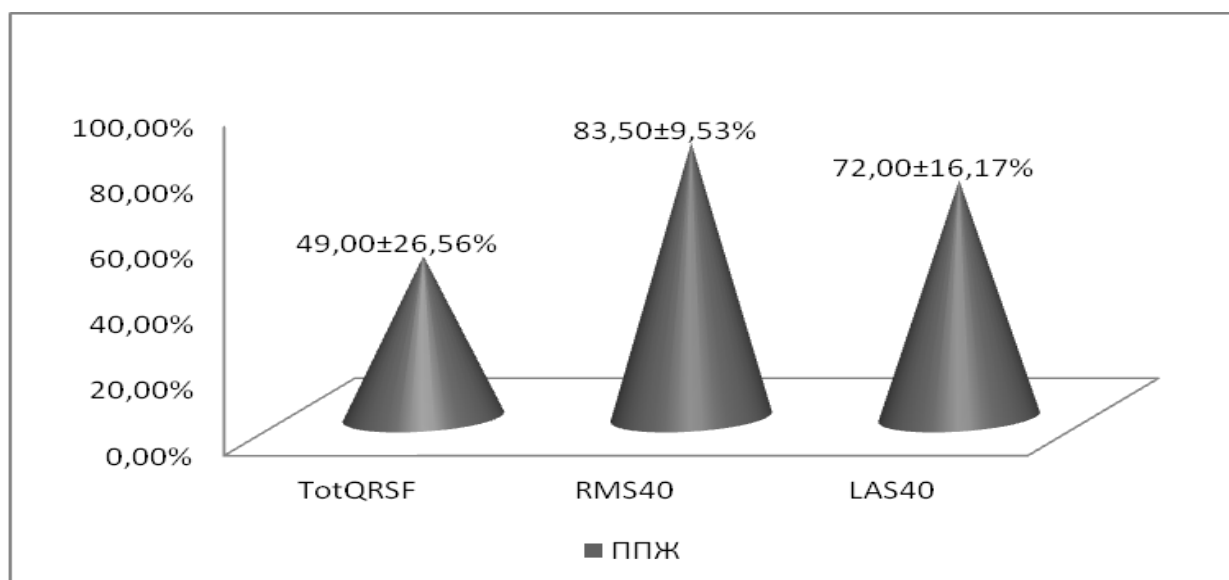


**Рисунок 36** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 10% и 72% соответственно. В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 37,38).



**Рисунок 37** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин



**Рисунок 38** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин

По отношению к группе здоровых лиц, зарегистрировано достоверное повышение показателя  $PT_{Total}$  на 20%. Так же отличаются и показатели поздних потенциалов желудочков:  $RMS_{40}$  меньше на 86%,  $TotQRS$  меньше на 9%,  $LAS_{40}$  больше на 29%.

При сравнении с данными, полученными от группы больных с ИБС без ФП, зарегистрировано повышение ( $p < 0,05$ ) следующих показателей:  $PT_{Total}$  на 15%,  $LAS_{40}$  на 23% и уменьшение  $RMS_{40}$  на 82%.

Сравнивая с группой больных, принимающих кордарон, наблюдаем достоверное уменьшение уровня  $TotQRS$  на 17% и  $RMS_{40}$  на 77%.

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью кордарон.** В группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях кордарон, получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 28,29).

**Таблица 28** – Показатели поздних потенциалов предсердий у больных с ИБС с ФП, принимающие кордарон

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>147,50±2,78</b>	98,38±4,16	<b>126,63±3,12</b>
RMS20, мкВ	6,13±0,20	<b>2,32±0,11</b>	4,31±0,11

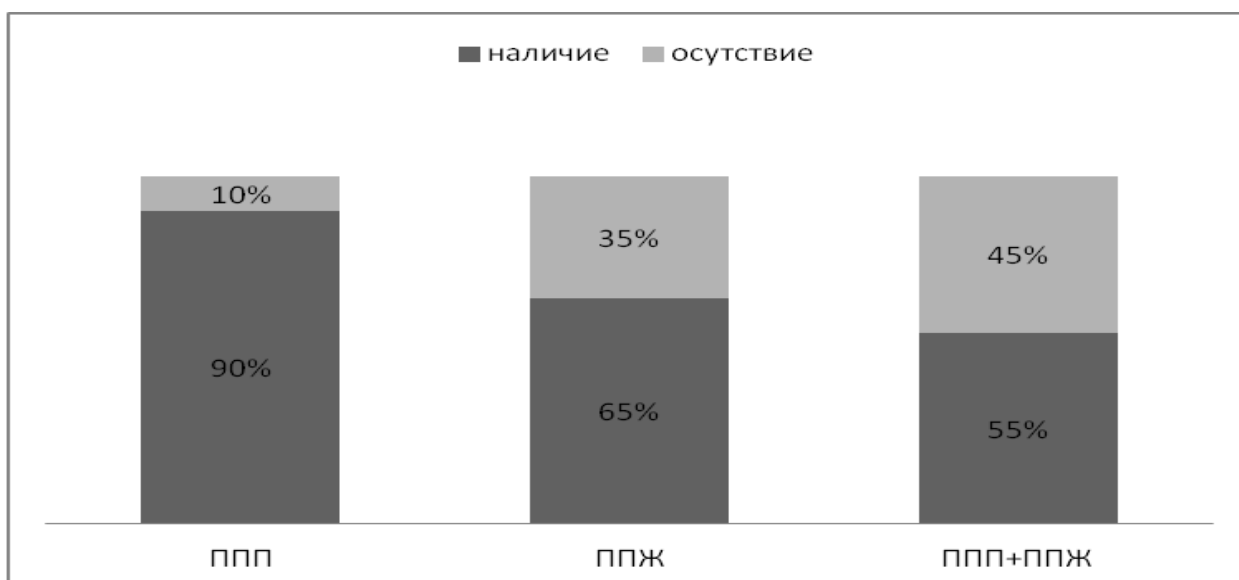
Минимальные значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные у 90% и средние значения у 65% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 90% были в зоне ППП.

**Таблица 29** – Показатели поздних потенциалов желудочков у больных с ИБС с ФП, принимающие кордарон

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	105,00±1,67	80,78±1,45	91,56±1,07
RMS40, мкВ	49,11±4,71	<b>16,78±2,76</b>	30,00±3,61
LAS40, мс	<b>43,33±2,49</b>	21,11±1,34	31,89±1,72

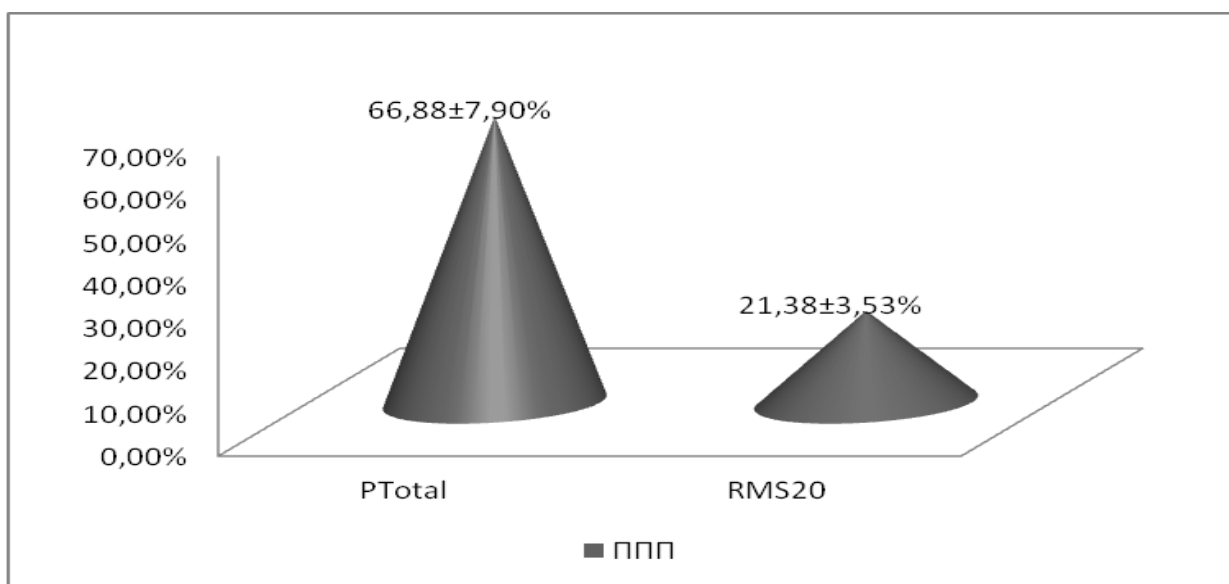
Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные и средние значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 90% обследуемых находились в зоне ППЖ. Средние и минимальные значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 80% выходили за пределы нормы.

Поздние потенциалы предсердий зарегистрированы у 90% больных, а поздние потенциалы желудочков у 65%. Из этих больных, одновременно поздние желудочковые и предсердные потенциалы регистрировались у 55% больных (рис. 39).



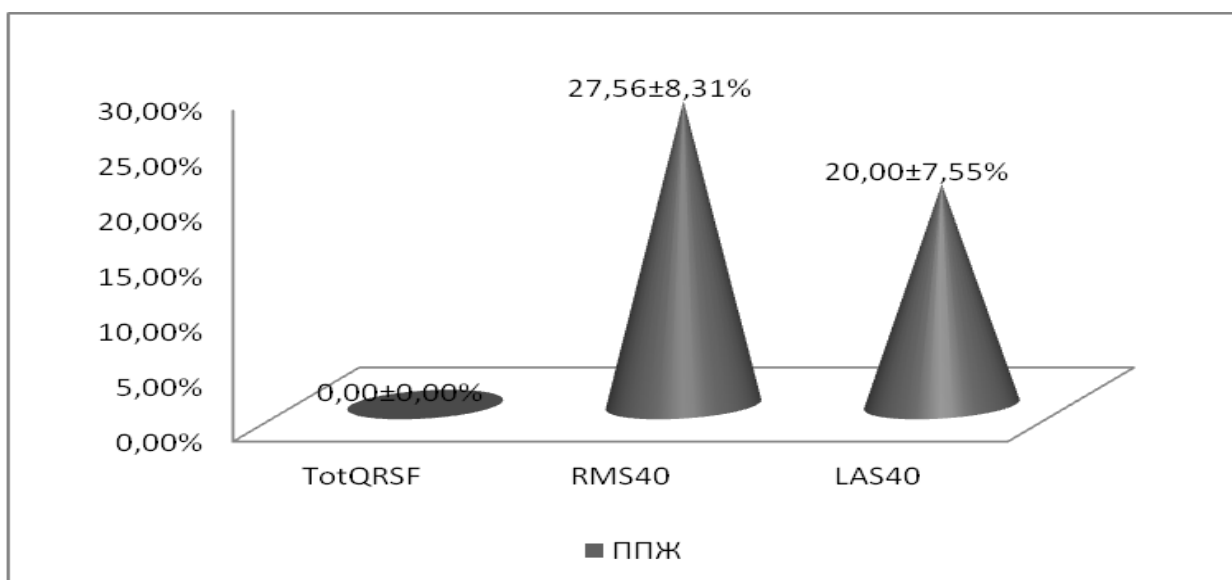
**Рисунок 39** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие кордарон

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 16% и 19% соответственно. В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 40,41).



**Рисунок 40** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие кордарон





**Рисунок 41** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие кордарон

При сравнении полученных данных от группы, принимающих кордарон с данными группы здоровых лиц, отмечается повышение частоты регистрации предсердных потенциалов в 3 раза, а желудочковых – в 2,7 раз. Достоверно повышены такие показатели, как PTotal на 18%, LAS40 на 14%, TotQRS на 10% и снижены RMS40 на 40%.

При сравнении с группой больных с ИБС без ФП, отмечается повышение частоты суточной регистрации поздних потенциалов предсердий в 1,5 раза, а желудочковых – более чем в 3 раза. Отмечается достоверное повышение PTotal на 13%, RMS20 на 12%, TotQRS на 12%.

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с метопрололом.** В группе больных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин в комбинации с метопрололом, получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 30, 31).

**Таблица 30** – Показатели поздних потенциалов предсердий у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>122,67±5,94</b>	66,33±13,69	<b>101,67±8,96</b>
RMS20, мкВ	6,97±1,20	<b>2,95±0,18</b>	4,54±0,54

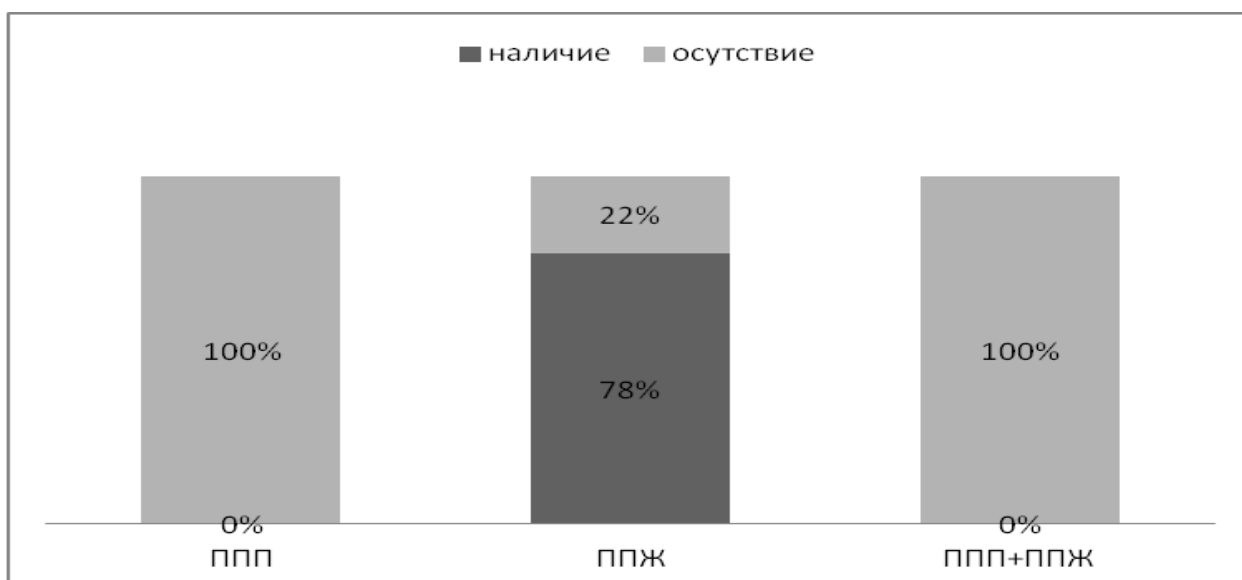
Минимальные значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные и средние у 28% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 78% были в зоне ППП.

**Таблица 31** – Поздние потенциалы желудочков у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	102,50±1,72	73,50±1,21	90,50±1,78
RMS40, мкВ	54,25±8,90	<b>13,00±2,38</b>	<b>28,00±6,11</b>
LAS40, мс	<b>56,00±9,91</b>	20,25±3,29	<b>37,00±4,68</b>

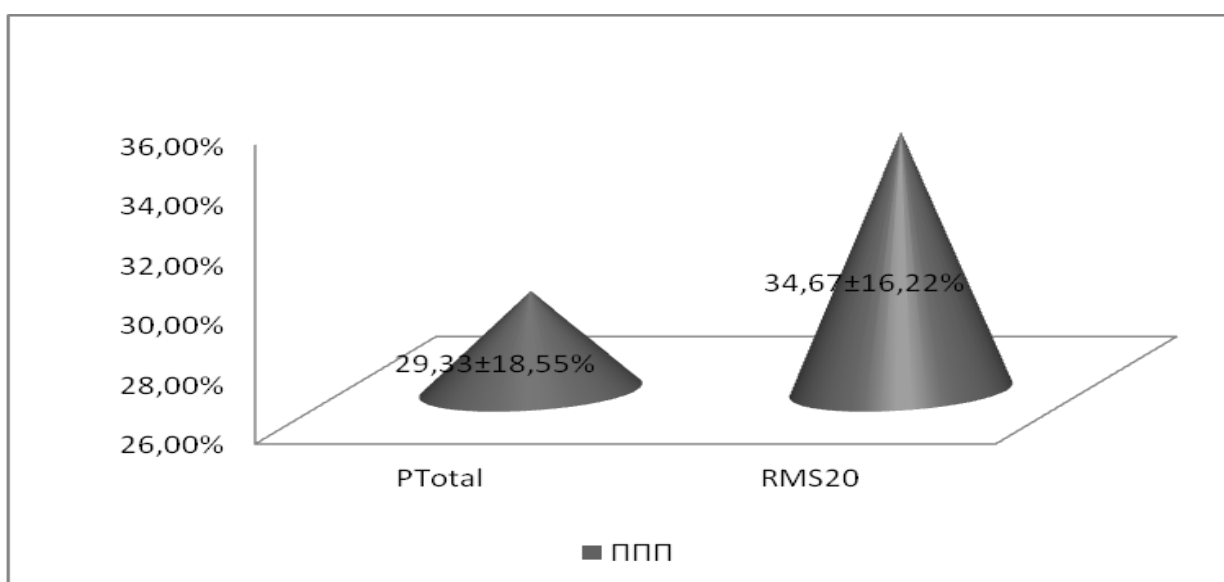
Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные значения RMS40 также соответствовали нормам, а минимальные его значения у 100% и средние у 50% обследуемых находились в зоне ППЖ. Минимальные значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 78% и средние у 28% выходили за пределы нормы.

Поздние потенциалы желудочков были зарегистрированы у 78% больных. Поздние потенциалы предсердий не регистрировались в данной группе (рис. 42).

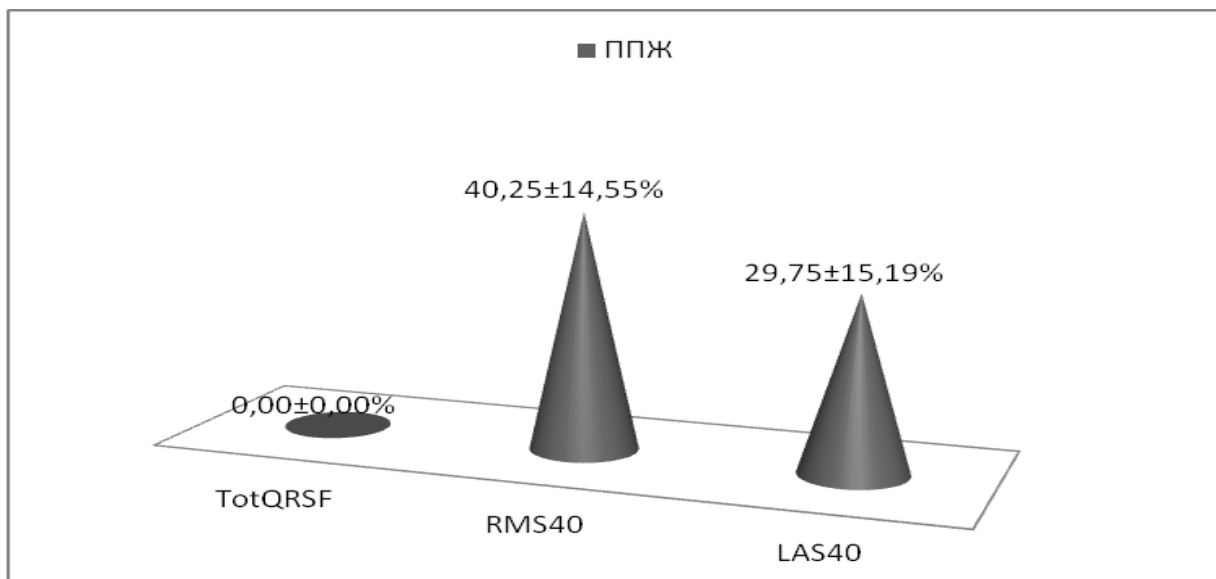


**Рисунок 42** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 0% и 30% соответственно. В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 43,44).



**Рисунок 43** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с метопрололом



**Рисунок 44** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с метопрололом

Суточная частота регистрации поздних потенциалов желудочков у больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, в сравнении с частотой у здоровых лиц, в 4 раза больше.

Частота возникновения ППЖ у больных, принимающих аллапинин с метопрололом, в 5 раз больше, чем в группе больных с ИБС без ФП.

В сравнении с группой больных, принимающих кордарон, ППЖ регистрировались в этой группе в 1,5 раза чаще.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, ППЖ регистрировались в этой группе практически в 2,5 раза реже.

По отношению к группе здоровых лиц, зарегистрировано достоверное повышение LAS40 на 33% и TotQRS на 9% и уменьшение RMS40 на 44%, к группе с ИБС без ФП – LAS40 увеличен на 27% и TotQRS на 11%. При сравнении в группой больных, принимающих кордарон, достоверно снижен на 20% PTotal. При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, отмечается достоверное повышение TotQRS на 19% и RMS40 на 300%.

**Показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих с профилактической целью аллапинин в комбинации с сотагексалом.** В группе боль-

ных, с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях аллапинин в комбинации с сотагексалом, получены следующие показатели поздних потенциалов предсердий и желудочков (табл. 32, 33).

**Таблица 32** – Показатели поздних потенциалов предсердий у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
PTotal, мс	<b>158,33±9,90</b>	87,33±17,74	<b>123,00±7,29</b>
RMS20, мкВ	7,16±0,87	<b>2,61±0,58</b>	4,85±0,69

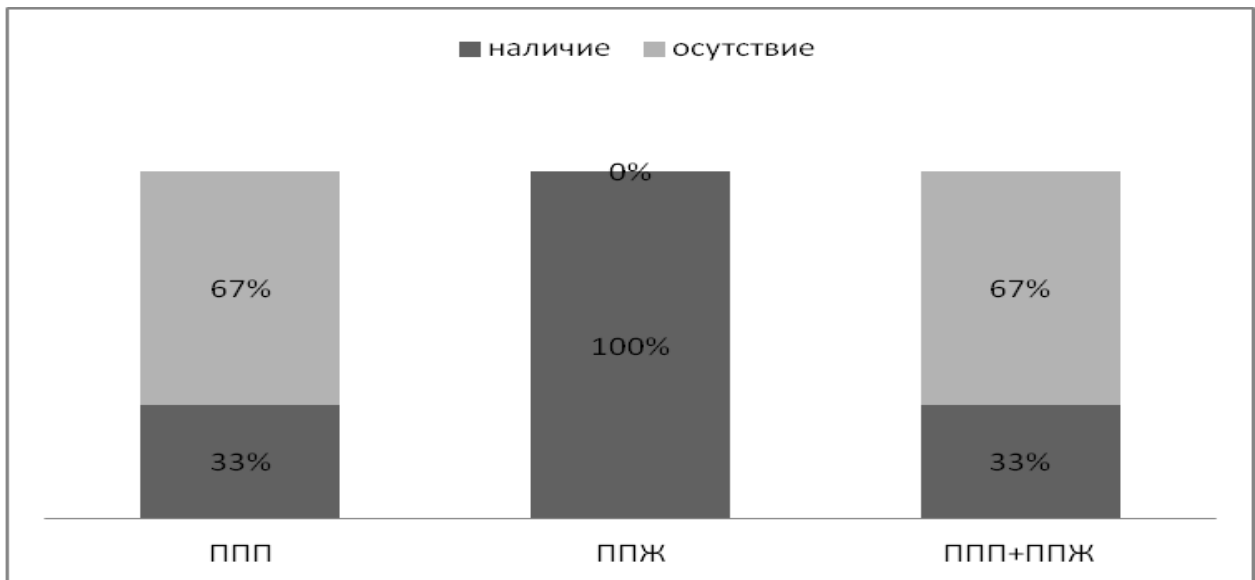
Минимальные значения PTotal в данной группе не входили за пределы нормы, а максимальные у 50% и средние значения у 17% обследуемых были в зоне ППП. Максимальные и средние значения RMS20 соответствовали нормам, а минимальные значения данного показателя в этой группе у 33% были в зоне ППП.

**Таблица 33** – Показатели поздних потенциалов желудочков у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее
TotQRS, мс	109,33±1,67	70,00±9,47	96,00±1,29
RMS40, мкВ	39,17±3,47	<b>7,67±1,49</b>	<b>17,33±1,79</b>
LAS40, мс	<b>56,17±4,61</b>	20,83±3,32	<b>38,33±1,76</b>

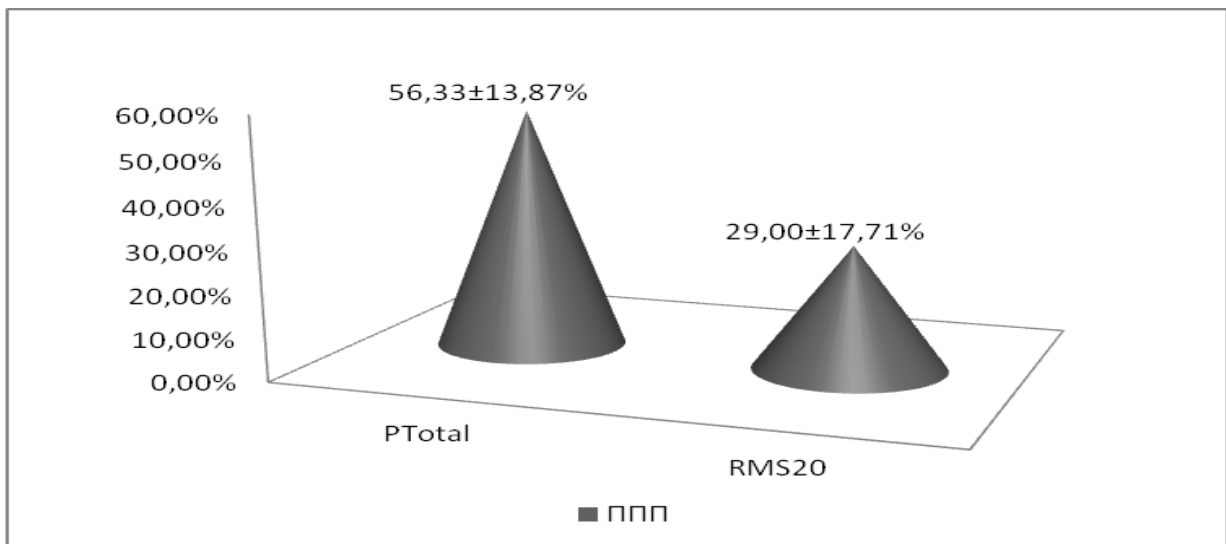
Все значения TotQRS в данной группе не входили за пределы норм. Максимальные значения RMS40 так же соответствовали нормам, а минимальные его значения у 100% и средние у 83% обследуемых находились в зоне ППЖ. Минимальные значения LAS40 в пределах нормы, а максимальные у 100% и средние у 33% выходили за пределы нормы.

Поздние потенциалы предсердий зарегистрированы у 33% больных, а поздние потенциалы желудочков у 100% больных. Одновременно поздние предсердные и желудочковые потенциалы зарегистрированы у 33% больных (рис. 45).

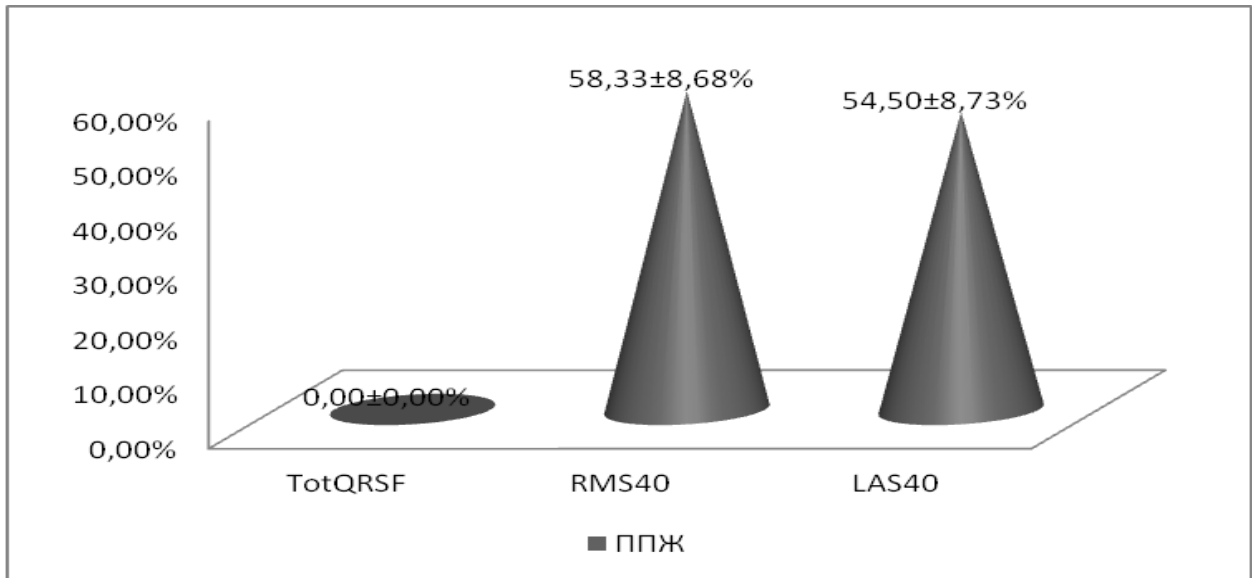


**Рисунок 45** – Наличие ППП и ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом

Поздние потенциалы предсердий и желудочков в течение суток регистрировались с частотой 11% и 50% соответственно. В среднесуточной записи регистрировались показатели ППП и ППЖ в процентах встречаемости от общего числа анализируемых показателей (рис. 46,47).



**Рисунок 46** – Показатели в зоне ППП у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с сотагексалом



**Рисунок 47** – Показатели в зоне ППЖ у пациентов с ИБС с ФП, профилактически принимающие аллапинин в комбинации с сотагексалом

Суточная частота регистрации поздних потенциалов предсердий у больных, принимающих аллапинин в комбинации с сотагексалом, в сравнении с частотой у здоровых лиц, в 2 раза больше, поздних потенциалов желудочков – в 7 раз больше.

Частота возникновения ППП у больных, принимающих аллапинин и сотагексал, почти одинаковая, по сравнению с группой больных с ИБС без ФП. Поздние желудочковые потенциалы регистрируются чаще в 8 раз.

В сравнении с группой больных, принимающих кордарон, ППП регистрировались в 1,5 раза реже, а ППЖ – в 2,5 раза чаще.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, ППП регистрируются с одинаковой частотой, а поздние потенциалы желудочков – почти в 1,5 раза реже.

В сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, поздние потенциалы желудочков регистрируются в 1,5 раз чаще.

По отношению к группе здоровых лиц, зарегистрировано достоверное повышение PTotal на 15%, TotQRS на 15%, LAS40 на 37%, уменьшение RMS40 на 65%.

К группе с ИБС без ФП – повышение PTotal на 10%, RMS20 на 26%, TotQRS на 18%, LAS40 на 31%, уменьшение RMS40 на 54%.

При сравнении с группой больных, принимающих кордарон, отмечается достоверное повышение на TotQRS на 5%, LAS40 на 20%, уменьшение RMS40 на 42%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин, отмечается достоверное повышение TotQRS на 26% и RMS40 на 148%.

При сравнении с группой больных, принимающих аллапинин в комбинации с метопрололом, отмечается достоверное повышение TotQRS на 6%.

При оценке показателей ЭКГ ВР поздние потенциалы желудочков были обнаружены во всех восьми группах, поздние потенциалы предсердий в шести. В группах ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, профилактически принимающие аллапинин с метопрололом и дилтиазем, в суточной записи ППП зафиксированы в 0% случаев.



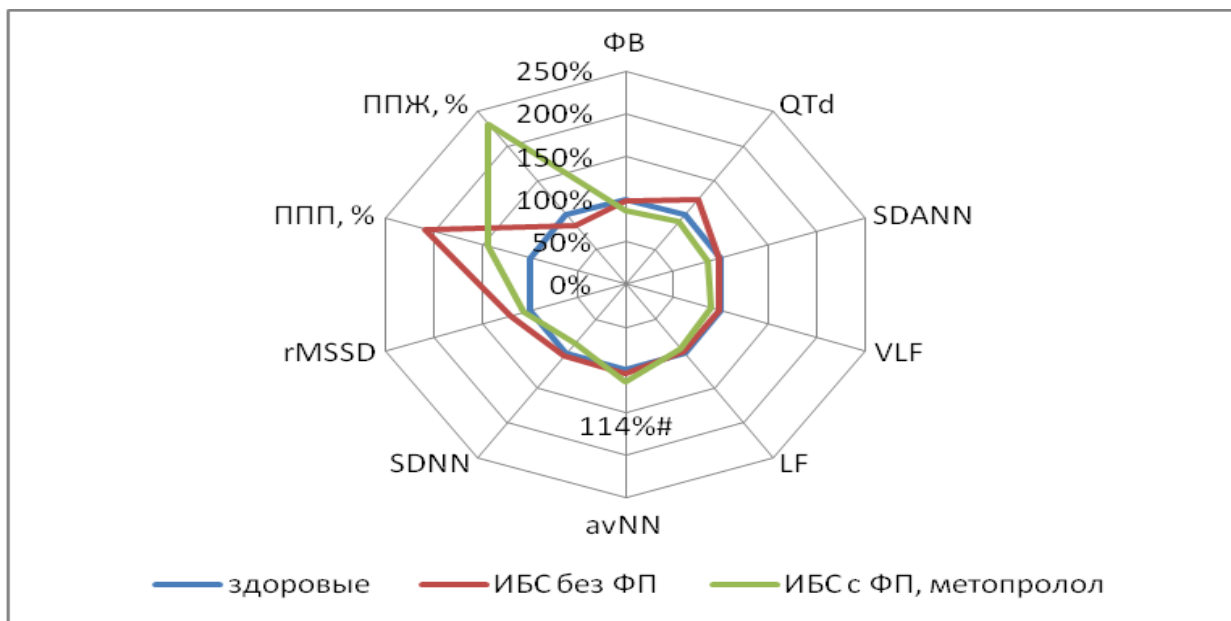
## **ГЛАВА 7. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ КОМБИНАЦИИ**

В литературе достаточно хорошо изучены показатели ЭНМ у пациентов с ИБС, артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, ХСН и др. Но мало исследований этих показателей у пациентов с пароксизмальной формой ФП, а тем более на фоне профилактического приема ААП и их комбинаций.

В клинической практике широко внедрено исследование продолжительности и дисперсии интервала QT для контроля ААТ, но мало уделяется внимания другим неинвазивным методам диагностики (показатели ВСР, ЭКГ ВР), которые также представляют диагностическую ценность.

В настоящее время наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма признано определение ВСР [70,101], ППП помогают прогнозировать частоту пароксизмов ФП, а ППЖ оценивать риск ВСС.

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих метопролол.** Проводя комплексную оценку показателей ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол, по сравнению со здоровыми, не отмечается повышение параметров интервала QT, уменьшение SDNN, характеризующий общую ВСР и отвечающий за ВСС, изменений параметров ЭКГ ВР. Отмечается лишь достоверно повышение avNN на 14%, что говорит о превалировании парасимпатического влияния. Учитывая данный факт, можно предположить о позитивном действии метопролола на показатели ЭНМ (рис. 48). По сравнению с пациентами с ИБС без ФП достоверных различий нет.

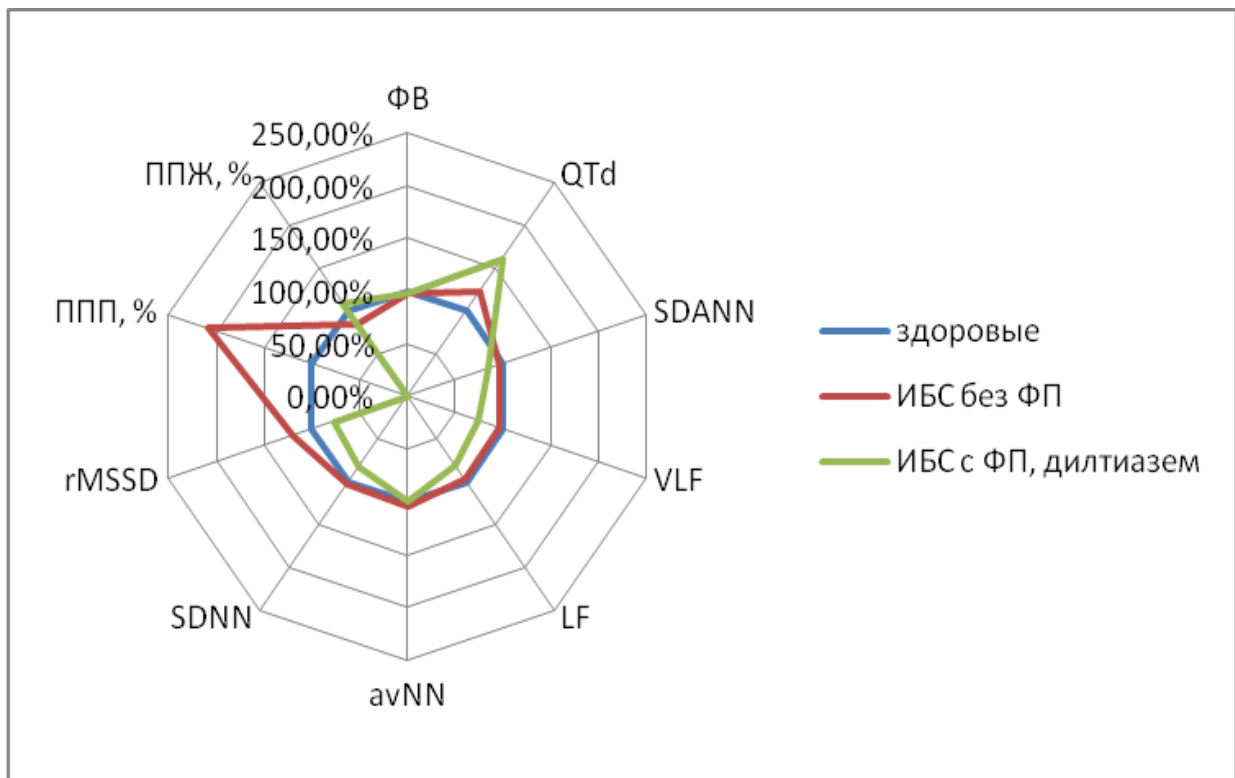


*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 48** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие метопролол

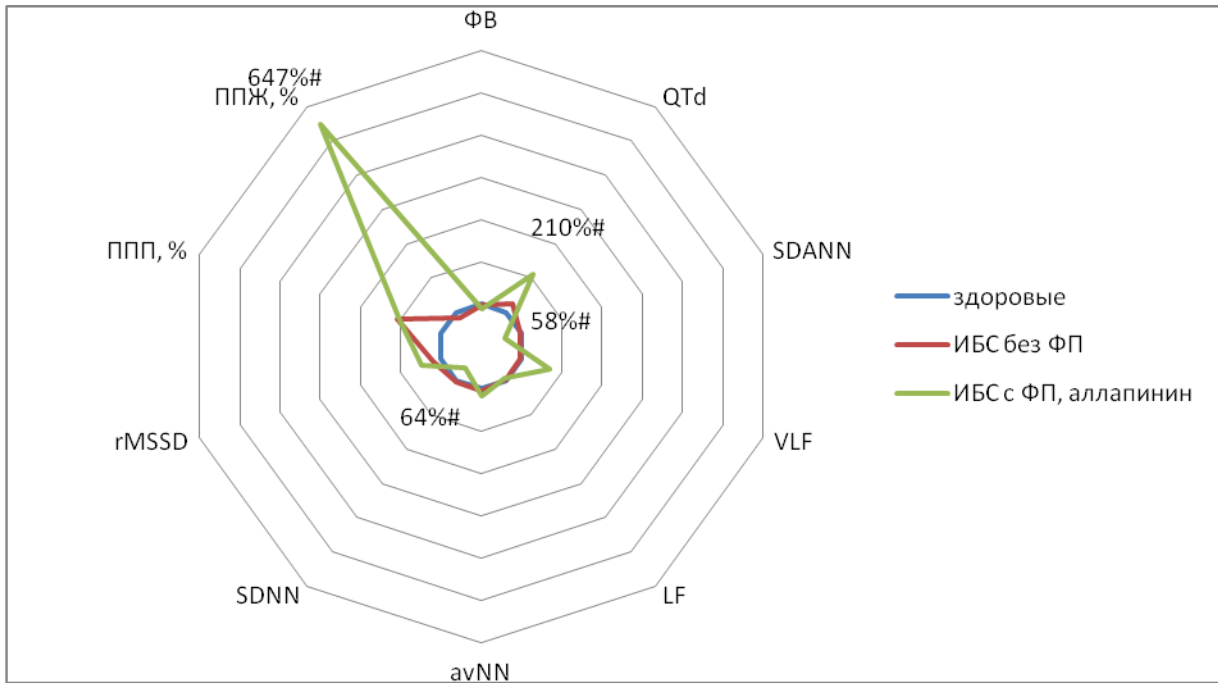
Таким образом, в нашем исследовании подтверждаются данные многих авторов [15, 157] о благоприятном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов на показатели ЭНМ.

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих дилтиазем.** На фоне приема дилтиазема у пациентов с ИБС с ФП по сравнению со здоровыми и пациентами с ИБС без ФП все оцениваемые показатели достоверно не различались. Данный факт можно расценивать как положительное влияние данного препарата на показатели ЭНМ или назначение его на ранних стадиях заболевания, когда патологические процессы в сердце, имеющие основы для ЭНМ, не столь выражены (рис. 49).



**Рисунок 49** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие дилтиазем

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих аллапинин.** При анализе результатов исследования данной группы по отношению к здоровым, несмотря на достоверное увеличение QTd, данный показатель не выходил за пределы референтных значений. При оценке же variability ритма регистрируется уменьшение SDNN на 36%, что свидетельствует об уменьшении общей ВСР – показатель, который свидетельствует об ЭНМ. Спектральные показатели достоверно не различались. Частота же регистрации ППЖ в суточной записи в 10 раз превышает те же данные у здоровых, что так же свидетельствует о повышении ЭНМ (рис. 50). По отношению к пациентам с ИБС без ФП интервал QT, спектральные показатели ВСР и ППП достоверно не различались. При оценке статистических параметров ВСР отмечается уменьшение SDANN на 40%, SDNN на 37%, что также свидетельствует об увеличении ЭНМ. Это так же подтверждает достаточно высокие показатели частоты регистрации в суточной записи ППЖ – в 12 раз больше по отношению к ИБС без ФП.



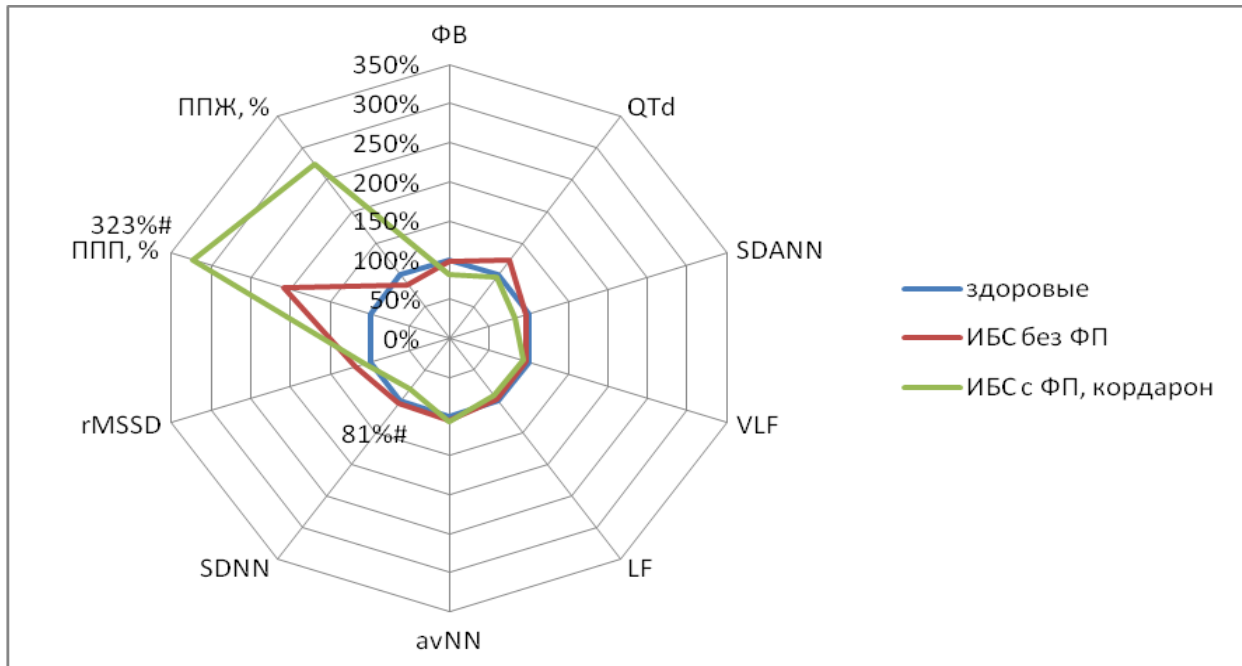
*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 50** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин

Таким образом, показатели ЭНМ в данной группе регистрировались достоверно высокими, но продолжительность ФП при фиксировании параметров находилась на начальных этапах развития заболевания, что говорит о действии аллапинина на данные ЭНМ.

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих кордарон.** На фоне профилактического приема кордарона у пациентов с пароксизмальной формой ФП по сравнению со здоровыми показатели интервала QT, спектральные показатели ВСР и ППЖ достоверно не различались. А вот из статистических показателей регистрируется уменьшение SDNN на 19%, что свидетельствует о снижении общей ВСР и говорит об увеличении ЭНМ, а так же отмечается повышение частоты регистрации ППП в суточной записи практически в 3 раза, что тоже свидетельствует об увеличении ЭНМ (рис. 51). Сравнивая данную группу с пациентами с ИБС без ФП, несмотря на достоверное повышение

QTс, данный показатель не выходил за пределы нормы, но отмечается уменьшение SDNN на 21%, что свидетельствует о снижении общей ВСР как фактора повышения ЭНМ. Остальные исследуемые показатели достоверно не различались.



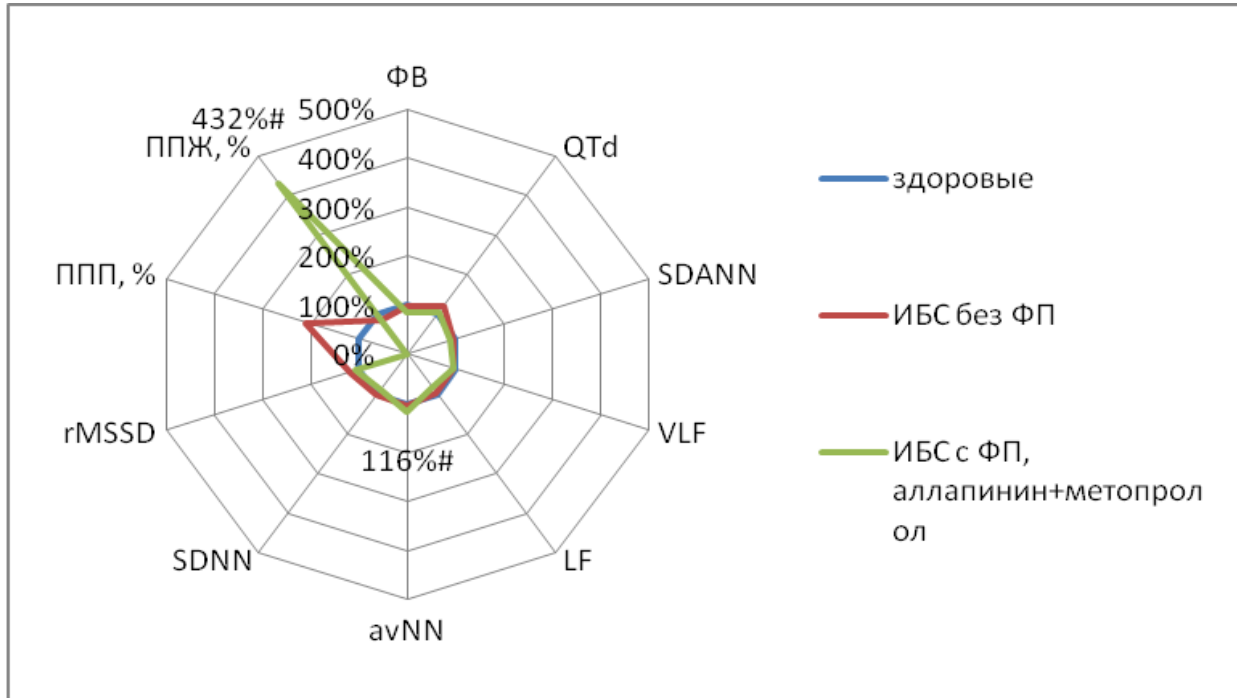
*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 51** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие кордарон

Таким образом, значительные изменения, свидетельствующие об увеличении ЭНМ – повышение ППП, снижение SDNN, вероятно связано с тем, что кордарон назначается пациентам с более выраженными структурными изменениями сердца, т.е. данная группа наиболее тяжелая.

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих аллапинин с метопрололом.** По сравнению со здоровыми показатели интервала QT, спектральные показатели ВСР достоверно не различались в данной группе. Регистрируется повышение avNN на 16%. ППП в данной группе не фиксировались, а ППЖ достоверно выше по сравнению со здоровыми более чем в 4 раза, но значительно ниже по отношению к группе с ИБС с ФП, принимающие аллапинин, что может говорить о положительном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов на ЭНМ при

комбинированном применении аллапинина с метопрололом (рис. 52). По сравнению с пациентами с ИБС без ФП регистрируется достоверно высокая частота регистрации ППЖ в 5 раз. Остальные показатели достоверно не различались.



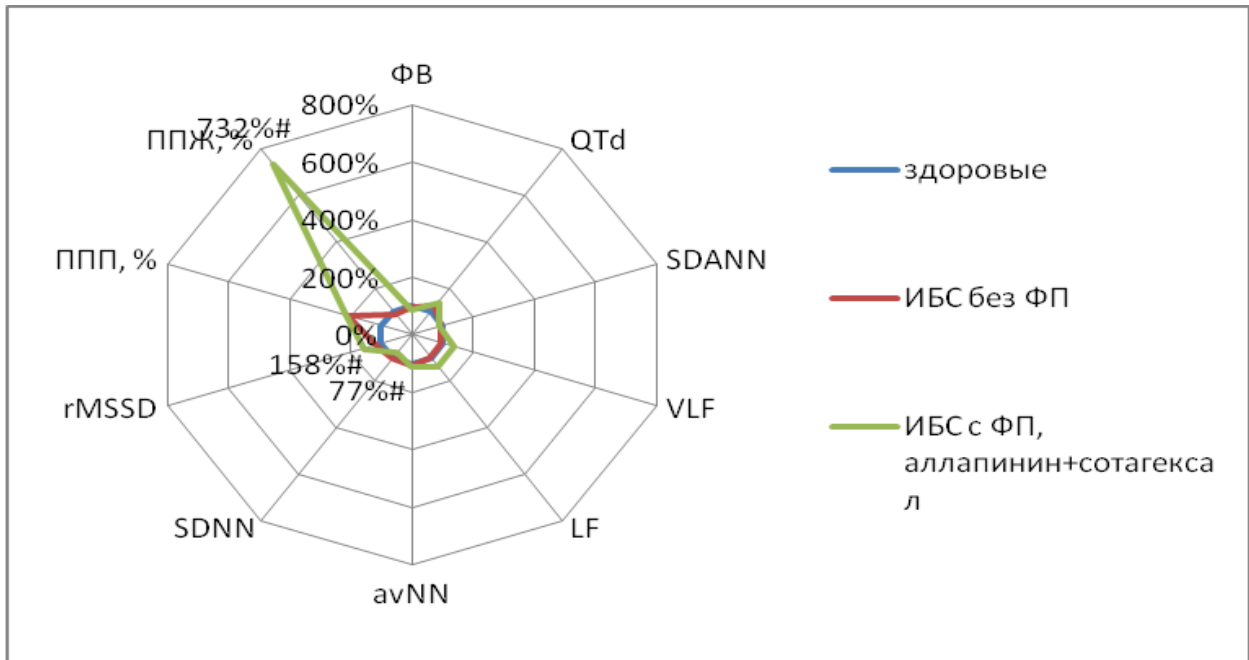
*Примечание:* достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 52** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с метопрололом

Таким образом, несмотря на прием антиаритмических препаратов, выявляются признаки ЭНМ, но с меньшей частотой по сравнению с пациентами, принимающие монотерапию аллапинина и кордарона.

**Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС с фибрилляцией предсердий, принимающих аллапинин с сотагексалом.** У пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом, по сравнению со здоровыми, показатели интервала QT и ППП достоверно не различались. При оценке показателей ВСР достоверно выше показатели rMSSD на 58% и меньше SDNN на 23%, что свидетельствует о снижении общей ВСР с преобладанием парасимпатического влияния и является маркером

ЭНМ. Частота регистрации ППЖ выше по отношению к здоровым более, чем в 7 раз, что также свидетельствует о проявлении ЭНМ (рис. 53). По отношению к пациентам с ИБС без ФП в данной группе, несмотря на достоверное повышение QTс, данный показатель остается в пределах нормы. Отмечается уменьшение SDNN на 25% как проявление ЭНМ.



**Примечание:** достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми – #

**Рисунок 53** – Показатели ЭНМ у пациентов с ИБС с ФП, принимающие аллапинин с сотагексалом

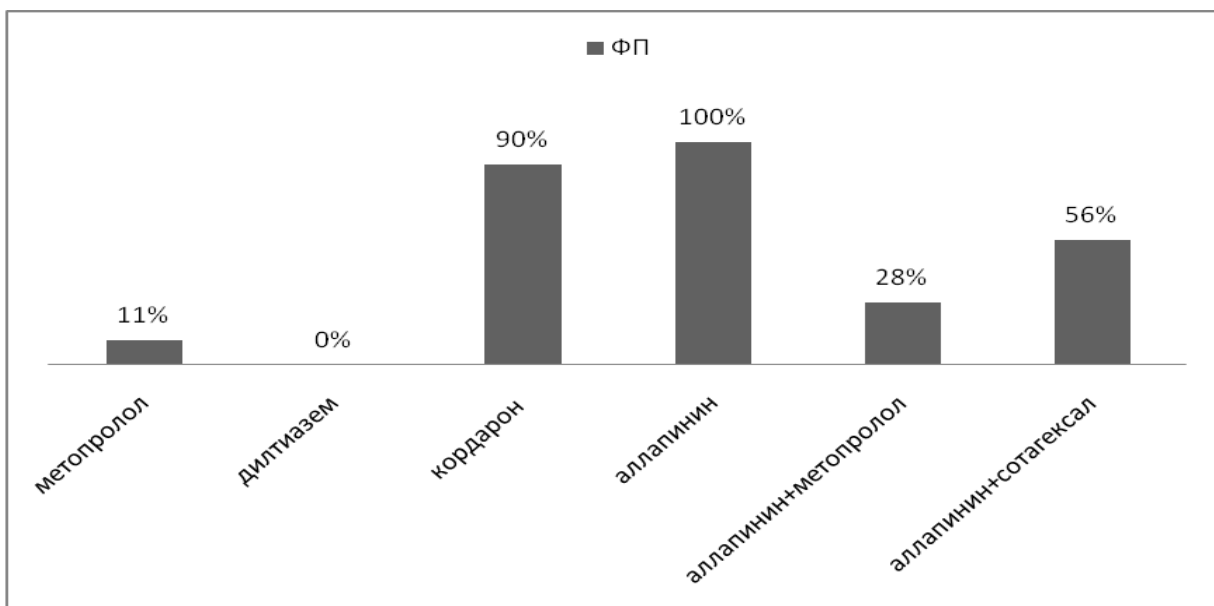
При применении аллапинина с сотагексалом также регистрируются показатели ЭНМ. Причем стоит отметить, что на фоне приема данной комбинации отмечаются более низкие цифры общей ВСР по отношению к здоровым и пациентам с ИБС без ФП, чего нет при применении аллапинина с метопрололом. Кроме того следует отметить, что к комбинированной терапии прибегают, как правило, у пациентов с длительным анамнезом и при неэффективности монотерапии.

Учитывая результаты проведенного исследования, помимо оценки интервала QT, в клиническую практику рутинно необходимо ввести анализ ВСР (avNN, SDNN, SDANN, rMSSD, VLF, LF) и показателей ЭКГ ВР (ППП, ППЖ) с целью выявления ЭНМ.

Из данного исследования следует, что основные показатели ЭНМ не регистрируются при непродолжительном анамнезе развития ФП на фоне приема метопролола и дилтиазема. Наиболее выраженные изменения показателей ЭНМ отмечены в группах, принимающие кордарон, аллапинин и аллапинин в комбинации с сотагексалом, которые в свою очередь ведут к срыву синусового ритма. Учитывая более частое выявление ЭНМ при оценке показателей ВСП и ЭКГ высокого разрешения в группе при монотерапии аллапинином, следует считать нецелесообразным назначение этого препарата без  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Оценка влияния ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда на срыв ритма.** Через год после проведения ХМ ЭКГ по результатам опроса пациентов произведен расчет относительного риска срыва ритма в зависимости от показателей ВСП и ЭКГ ВР.

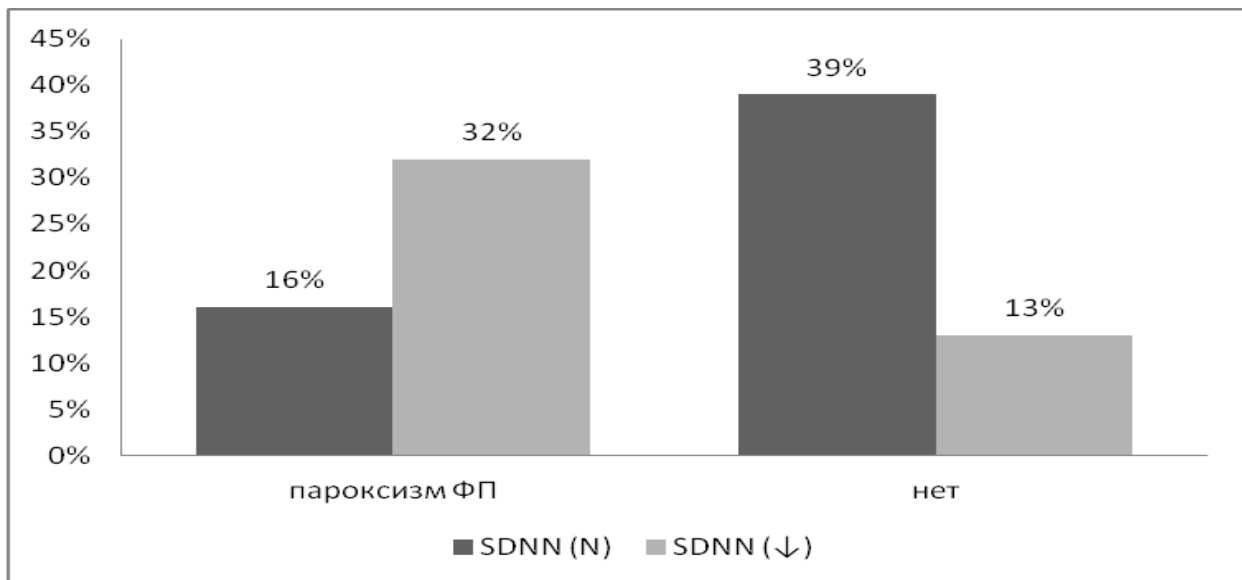
В течение года после регистрации ХМ ЭКГ ритм нарушился у 48% пациентов. В зависимости от получаемой ААТ пароксизм ФП зафиксирован у 11% на фоне приема метопролола, у 90% - на фоне кордарона, у 100% - на фоне аллапинина, у 28% - на фоне комбинации аллапинина с метопрололом, у 56% - на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом, на фоне дилтиазема — срыва ритма не отмечалось (рис. 54).



**Рисунок 54** – Регистрация фибрилляции предсердий в течение года после проведения ХМ ЭКГ



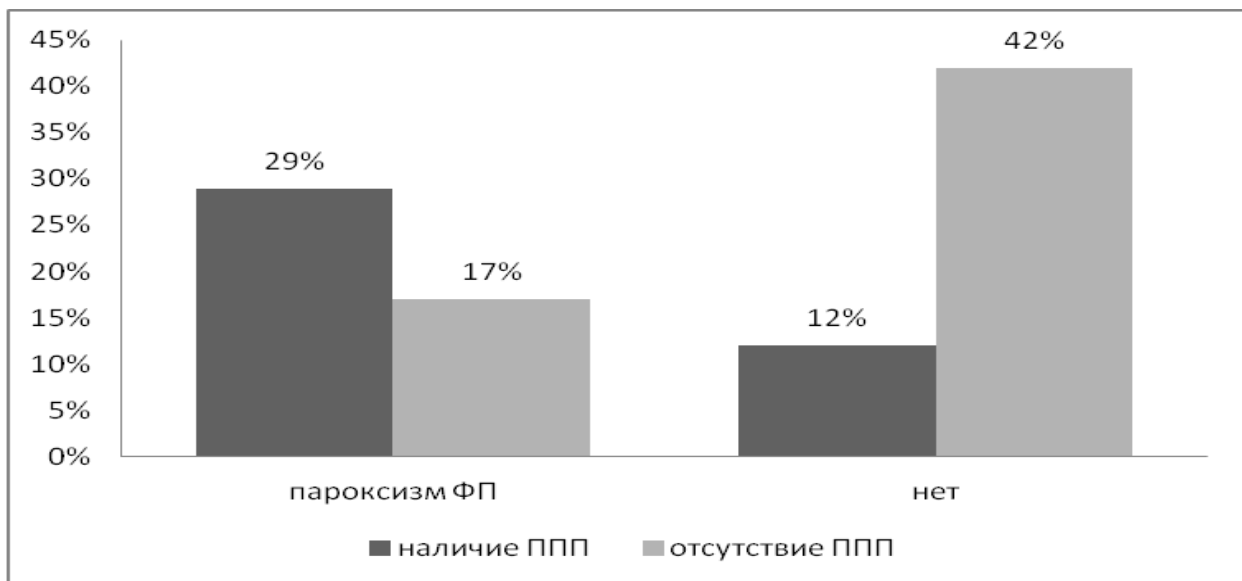
При оценке общей вариабельности ритма сердца было выявлено, что на фоне приема метопролола пароксизм фибрилляции зарегистрирован у 11% пациентов с нормальным SDNN, на фоне кордарона у 60% пациентов с нормальным SDNN и у 30% пациентов со снижением SDNN, на фоне комбинации аллапинина с метопрололом – у 28% пациентов со сниженной SDNN, на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом – у 17% пациента с нормальными значениями SDNN и 39% пациентов со сниженной SDNN. На фоне аллапинина – у 100% пациентов исходно регистрировалось снижение SDNN, а через год у всех выявлена ФП. На фоне дилтиазема – пароксизмы не зарегистрированы. При анализе взаимосвязи сниженной SDNN и срыва ритма зафиксирована статистическая значимость (прямая связь) влияния фактора (сниженной SDNN) на частоту исхода (развитие ФП). Относительный риск развития ФП в 2,4 раза превосходил сохранение синусового ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической ААТ с 95% доверительным интервалом от 1,558 до 3,749. Число больных, которых необходимо лечить, составило 2,408; чувствительность – 0,667; специфичность – 0,745 (рис.55).



**Рисунок 55** – Взаимосвязь общей вариабельности ритма (SDNN) со срывом ритма

При оценке взаимосвязи между выявлением ППП и срывом ритма было выявлено, что в группе с метопрололом пациентов ритм нарушился у 11% при этом

исходно у них регистрировались ППП, на фоне кордарона – у 10%, у которых ППП не регистрировались, у 80% – ППП регистрировались, на фоне аллапинина ФП зафиксирована у 50% с наличием ППП, у 50% пациентов без ПП, на фоне комбинации аллапинина с метопрололом – у 17% пациентов, у которых ППП не фиксировались; на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом – у 28%, у которых было наличие ППП, у 28% – нет. При анализе взаимосвязи наличия ППП и срыва ритма зафиксирована статистическая значимость (прямая связь) влияния фактора (наличия ППП) на частоту исхода (развитие ФП). Относительный риск (ОР) развития ФП в 2,4 раза превосходил сохранение синусового ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической ААТ с 95% доверительным интервалом (ДИ) от 1,573 до 3,744. Число больных, которых необходимо лечить (NNT), составило 2,414; чувствительность (Se) – 0,633; специфичность (Sp) – 0,772 (рис.56).



**Рисунок 56** – Взаимосвязь наличия поздних потенциалов предсердий с нарушением ритма сердца

При оценке взаимосвязи ППЖ и срыва ритма достоверных данных не получено.

Исследование выявило клиническую значимость оценки наличия ППП и сниженной общей вариабельности сердечного ритма для прогнозирования риска пароксизма ФП.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как уже отмечалось, локальная неоднородность процесса реполяризации клеток миокарда желудочков является основой ЭНМ. Используя неинвазивные методы диагностики, мы можем оценить неомогенность процессов реполяризации и прогнозировать опасные аритмии. К ним относятся такие диагностические мероприятия, с помощью которых определяют показатели интервала QT (в частности QTd), показателей вариабельности ритма, ППП и ППП. Одним из наиболее изученных показателей, имеющих высокую чувствительность и специфичности как предиктора аритмий и внезапной сердечной смерти у больных с ССЗ (кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертоническая болезнь и др.) и особенно при ИБС, которая достаточно глубоко изучена, является увеличения QTd. В литературе имеется достаточно много сообщений о прогностической значимости данного показателя. Но мало информации об изучении показателей ЭНМ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающих различные антиаритмические препараты, и тем более их комплексной оценки.

В нашей работе проведена комплексная оценка ЭКГ-показателей ЭНМ у 154 пациентов: 24 – здоровые, 24 пациентов – с ИБС без указания на ФП и 106 больных с пароксизмальной формой ФП, получающие различную антиаритмическую терапию, которые в свою очередь были разделены на 6 групп в зависимости от приема антиаритмических препаратов: 1 группа - больные с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие метопролол в дозе 50мг×2р/с, (n=18); 2 группа – больные с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие дилтиазем в дозе 90мг×2р/с, (n=16); 3 группа – больные с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие аллапинин 25 мг×3 р/с, (n=16); 4 группа – больные с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие кордарон в поддерживающей дозе 200мг×1 р/с, 5 дней в неделю, (n=20); 5 группа – больные

с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие аллапинин+метопролол в дозе 25мг×3 р/с и 25мг×2р/с соответственно, (n=18); 6 группа – больные с ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие аллапинин+сотагексал в дозе 25мг×3р/с и 80мг×2р/с соответственно, (n=18).

Проблема удлинения интервала QT в клинической кардиологии привлекала и остается актуальной на сегодняшний день среди зарубежных и отечественных ученых как фактор, приводящий к внезапной сердечной смерти. Зафиксировано, что предикторами жизнеугрожающих аритмий, которые, в свою очередь, приводят к внезапной сердечной смерти больных, являются как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT. В последние годы большое внимание отдается изучению вариабельности (дисперсии) величины интервала QT - маркера неомогенности процессов реполяризации, потому что увеличенный данный показатель также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную сердечную смерть. Своевременная диагностика удлинения QT и его дисперсии, в том числе при холтеровском мониторировании ЭКГ, позволит выделить группу пациентов с повышенным риском развития желудочковых нарушений ритма, синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти.

В нашем исследовании QT<sub>ср.</sub> в группах варьировал от 375,00±19,63 мс (на фоне дилтиазема) до 450,50±4,28 мс (на фоне аллапинина с сотагексалом). Но, несмотря на достоверное повышение данного показателя у пациентов с ИБС без ФП, на фоне кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом, по сравнению с группой здоровых, интервал QT<sub>ср.</sub> оставался в пределах нормы.

Интервал QT<sub>с</sub> в группах регистрировался от 389,20±9,32 мс (у пациентов с ИБС без ФП) до 423,83±4,95 мс (на фоне аллапинина с сотагексалом). Данный показатель достоверно не различался по группам и оставался в пределах нормы.

Разброс интервал QT<sub>d</sub> в группах был от 14,00±2,04 мс (на фоне метопролола) до 32,50±11,26 мс (на фоне аллапинина). Несмотря на то, что данный показатель достоверно выше на фоне аллапинина, он так же не выходил за пределы нормы.

Учитывая полученные данные, можно говорить, что самые высокие показатели интервал QTd у пациентов с пароксизмальной формой ФП зафиксированы при монотерапии аллапинином, что увеличивает риск ЭНМ. А прием с профилактической целью кордарона и комбинации аллапинина с сотагексалом требует более частого контроля интервала QT.

Ещё одним из наиболее информативных методов оценки ЭНМ является определение показателей ВСР. Они отражают баланс нервной системы и функциональные резервы механизмов его управления, изменения которых могут свидетельствовать о высокой вероятности смерти. Было доказано, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативной иннервации сердца и имеет неблагоприятное прогностическое значение, характеризующее высокий риск развития ВСС.

Были изучены 11 показателей ВСР, из которых 6 составили статистические показатели (avNN, SDNN, pNN50, rMSSD, SDNNidx, SDANN) и 5 спектральные показатели (VLF, LF, HF, LF/HF, TF).

Все показатели группы здоровых соответствовали нормам.

Показатели ВСР в группе ИБС без ФП достоверно не различались по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о сохранении вегетативного баланса и функционального резерва механизмов его управления.

В группе на фоне метопролола, по сравнению со здоровыми, отмечается достоверное повышение avNN на 14%, что свидетельствует о превалировании парасимпатической системы.

В группе на фоне дилтиазема, по сравнению со здоровыми, достоверных различий не зафиксировано. Что говорит о положительном эффекте проводимой терапии на показатели ЭНМ.

В группе на фоне аллапинина, по сравнению со здоровыми, отмечается достоверное уменьшение SDNN на 36%, что свидетельствует об уменьшении общей ВСР, которая в свою очередь характеризует повышенный риск развития ВСС.

В группе на фоне кордарона по отношению к группе здоровых также фиксируется достоверное уменьшение SDNN на 19%, что свидетельствует о снижении общей ВСР и увеличение риска развития ВСС.

В группе на фоне аллапинина с метопрололом по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение  $\nu$ NN на 16% – превалирование парасимпатического влияния, что можно рассматривать как благоприятное действие  $\beta$ -адреноблокаторов на вегетативную нервную систему.

В группе на фоне аллапинина с сотагексалом по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение rMSSD на 58% и уменьшение SDNN на 23%, что свидетельствует о снижении общей ВСР с преобладанием парасимпатического влияния и характеризует повышенный риск развития ВСС.

Подводя итог исследованию показателей ВСР, хотелось бы заметить, что в группе ИБС без ФП и на фоне дилтиазема по сравнению со здоровыми они достоверно не различались. На фоне же кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом отмечается снижение общей ВСР – что свидетельствует о регистрации маркеров ЭНМ и в свою очередь о риске развития ВСС.

В последние десятилетия интенсивно изучаются новые параметры электрокардиографии высокого разрешения для оценки электрической нестабильности миокарда, признаками которой являются поздние потенциалы предсердий и желудочков (ППП, ППЖ).

Как и в большинстве литературы, для определения ППП использовались такие показатели как  $P_{Total} \geq 120$  мс и  $RMS_{20} < 3,5$ . Для определения ППЖ регистрировались такие показатели как  $TotQRS > 120$  мс;  $RMS_{40} < 25$  мкВ;  $LAS_{40} > 39$  мс. О ППЖ можно говорить при наличии, по крайней мере, двух из перечисленных выше критериев.

Показатель  $P_{Total}$  регистрировался от  $69,50 \pm 0,50$  мс (на фоне дилтиазема) до  $158,33 \pm 9,90$  мс (на фоне аллапинина с сотагексалом). Максимальные значения данного показателя в зоне ППП регистрировались во всех группах от 28 % (у 5 пациентов) на фоне аллапинина с метопрололом – до 83% (у 20 пациентов) у пациентов с ИБС без ФП. Его минимальные значения во всех группах были в преде-

лах нормы. Средние значения данного показателя у здоровых, пациентов с ИБС без ФП, на фоне метопролола и дилтиазема были в пределах нормы, у 4х групп были в зоне ППП от 17% (у 3 пациентов) на фоне аллапинина с сотагексалом до 65% (у 13 пациентов) на фоне кордарона.

RMS20 от  $2,19 \pm 0,20$  мкВ до  $9,22 \pm 0,01$  мкВ (на фоне дилтиазема). Максимальные и средние значения данного показателя во всех группах были в пределах нормы. А минимальные его значения в зоне ППП варьировали от 33% (у 6 пациентов) на фоне аллапинина с сотагексалом до 100% (у 24 пациентов) в группе здоровых.

Показатель TotQRS фиксировался в пределах от  $63,25 \pm 4,20$  мс (у пациентов с ИБС без ФП) до  $153 \pm 17,90$  мс (на фоне аллапинина). Все значения данного показателя во всех группах соответствовал нормам. И только на фоне аллапинина у всех пациентов максимальные его значения были в зоне ППЖ.

RMS40 – от  $7,00 \pm 1,15$  мкВ (на фоне аллапинина) до  $168,50 \pm 28,58$  мкВ (на фоне дилтиазема). Минимальные значения данного показателя во всех группах были в зоне ППЖ от 50% (у 8 пациентов) на фоне дилтиазема до 100% (у 18 пациентов) на фоне аллапинина с сотагексалом. Максимальные значения RMS40 в семи группах были в пределах нормы, и только на фоне аллапинина в 50% (у 8 пациентов) были в зоне ППЖ. Средние значения данного показателя в группе здоровых, ИБС без ФП, на фоне кордарона, метопролола, дилтиазема были в пределах нормы, в других группах регистрировались в зоне ППЖ от 50% (у 9 пациентов) на фоне аллапинина с метопрололом до 100% (у 16 пациентов) на фоне аллапинина.

LAS40 – от  $15,04 \pm 1,06$  мс (в группе здоровых) до  $118,00 \pm 38,11$  мс (на фоне аллапинина). Минимальные значения данного показателя только на фоне аллапинина у 8 пациентов были в зоне ППЖ, в остальных группах – были в пределах нормы. Средние значения LAS40 на фоне кордарона (у 10 пациентов – 50%), аллапинина (у 4 пациентов – 25%), аллапинина с метопрололом (у 9 пациентов – 50%) были в зоне ППЖ, в остальных группах не превышали норму.

В группе здоровых ППП зарегистрированы у 12 пациентов, ППЖ – у 12 пациентов, сочетание ППП и ППЖ – у 8 пациентов; в группе ИБС без ФП – у 16 – 12 – 12; на фоне метопролола – у 12 – 6 – 2; на фоне дилтиазема – у 0 – 8 – 0; на фоне аллапинина - у 8 – 16 – 8; на фоне кордарона – у 18 – 13 – 11; на фоне аллапинина с метопрололом – у 0 – 14 – 0; на фоне аллапинина с сотагексалом – у 6 – 18 – 6 пациентов соответственно. Анализируя данные показатели, можно сделать вывод, что чаще всего ППП были зарегистрированы на фоне кордарона (у 90% пациентов), ППЖ – на фоне монотерапии аллапинином (у 100%) и его комбинации с сотагексалом (у 100%), сочетание же ППП и ППЖ - на фоне кордарона (у 55%).

В течение всей записи поздние потенциалы предсердий в группе здоровых регистрировались в среднем с частотой  $4,95 \pm 1,89$  %, поздние желудочковые потенциалы –  $6,88 \pm 2,53$  %, в группе ИБС без ФП  $10,36 \pm 2,28$  % и  $5,83 \pm 2,83$  %; на фоне метопролола  $7,14 \pm 2,65$  % и  $15,89 \pm 7,08$  %; на фоне дилтиазема  $0,00 \pm 0,00$  % и  $7,50 \pm 4,33$  %; в на фоне аллапинина  $10,00 \pm 0,00$  % и  $72,00 \pm 16,17$  %; на фоне кордарона  $16,00 \pm 3,92$  % и  $18,89 \pm 7,46$  %; на фоне аллапинина с метопрололом  $0,00 \pm 0,00$  % и  $29,75 \pm 15,19$  %; на фоне аллапинина с сотагексалом  $10,67 \pm 6,43$  % и  $50,33 \pm 9,54$  %. Реже всего ППП регистрировались на фоне аллапинина с метопрололом и дилтиазема, чаще всего на фоне кордарона. ППЖ в группе ИБС без ФП регистрировались с меньшей частотой, а на фоне аллапинина зафиксирована максимальная частота.

При оценке показателей ЭКГ ВР поздние потенциалы желудочков были обнаружены во всех восьми группах, поздние потенциалы предсердий в шести. В суточной записи ППП не зафиксированы на фоне дилтиазема и комбинации аллапинина с метопрололом.

Оценивая показатели ЭКГ ВР на фоне антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой ФП, можно предположить, что самыми опасными в плане увеличения риска развития ЭНМ, приводящего к ВСС, является назначение монотерапии кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом.



Подводя итог исследованиям всех показателей ЭНМ, можно сделать вывод, что самым неблагоприятным препаратом для профилактического приема при пароксизмальной форме ФП в плане развития ВСС, является назначение монотерапии кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом. Нивелировать воздействие аллапинина можно назначением комбинации с ним метопролола.

Реже всего показатели ЭНМ регистрируются в группах на фоне метопролола и дилтиазема, что может свидетельствовать о назначении данных препаратов на ранних стадиях развития ФП и требует дальнейшего изучения.

Помимо оценки ЭКГ-показателей ЭНМ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий нами был осуществлен опрос о наличии пароксизмов ФП и их количестве в течение года после проведения ХМ ЭКГ с целью выявления взаимосвязи между данными показателями и нарушением ритма сердца. Было выявлено, что ритм нарушался у 48% пациентов. В зависимости от получаемой ААТ пароксизм ФП зафиксирован у 11% на фоне приема метопролола, у 90% - на фоне кордарона, у 100% – на фоне аллапинина, у 28% - на фоне комбинации аллапинина с метопрололом, у 56% – на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом, на фоне дилтиазема – срыва ритма не отмечалось.

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

При анализе взаимосвязи наличия ППП и срыва ритма зафиксирована статистическая значимость (прямая связь) влияния фактора (наличия ППП) на частоту исхода (развитие ФП). Относительный риск развития ФП в 2,4 раза превосходил сохранение синусового ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической ААТ с 95% доверительным интер-

валом от 1,573 до 3,744. Число больных, которых необходимо лечить, составило 2,414; чувствительность – 0,633; специфичность – 0,772.

При оценке взаимосвязи ППЖ и срыва ритма достоверных данных не получено.

Исследование выявило прогностическую значимость оценки выявления ППП и сниженной общей вариабельности сердечного ритма для прогнозирования риска пароксизма ФП.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. При комплексной оценке маркеры электрической нестабильности миокарда (снижение общей вариабельности сердечного ритма, повышение частоты в суточной записи поздних потенциалов предсердий и желудочков) по сравнению со здоровыми выявлены на фоне профилактического применения кордарона, аллапинина и аллапинина в комбинации с сотагексалом. Зарегистрирована взаимосвязь между снижением общей вариабельности сердечного ритма, наличием поздних потенциалов предсердий и пароксизмами фибрилляции предсердий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>ААП</b>	– антиаритмические препараты
<b>АГ</b>	– артериальная гипертензия
<b>ВСС</b>	– внезапная сердечная смерть
<b>ВСР</b>	– вариабельность сердечного ритма
<b>ГЛЖ</b>	– гипертрофия левого желудочка
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ЖА</b>	– желудочковая аритмия
<b>ЖНР</b>	– желудочковые нарушения ритма
<b>ЖТ</b>	– желудочковая тахикардия
<b>ЖЭ</b>	– желудочковая экстрасистолия
<b>иАПФ</b>	– ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
<b>ИБС</b>	– ишемическая болезнь сердца
<b>ИМ</b>	– инфаркт миокарда
<b>НРС</b>	– нарушение ритма сердца
<b>ОР</b>	– относительный риск
<b>ППЖ</b>	– поздние потенциалы желудочков
<b>ППП</b>	– поздние потенциалы предсердий
<b>ПСНС</b>	– парасимпатическая нервная система
<b>ПФП</b>	– пароксизмальная фибрилляция предсердий
<b>СД</b>	– сахарный диабет
<b>СНС</b>	– симпатическая нервная система
<b>ССЗ</b>	– сердечно-сосудистые заболевания
<b>ФВ</b>	– фракция выброса
<b>ФК</b>	– функциональный класс
<b>ФП</b>	– фибрилляция предсердий
<b>ХМ ЭКГ</b>	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
<b>ХСН</b>	– хроническая сердечная недостаточность
<b>ЧСС</b>	– частота сердечных сокращений
<b>ЭКГ</b>	– электрокардиография
<b>ЭКГ ВР</b>	– электрокардиография высокого разрешения
<b>ЭНМ</b>	– электрическая нестабильность миокарда
<b>Эндо ЭФИ</b>	– эндокардиальное электрофизиологическое исследование

<b>ЭХО КС</b>	– эхокардиоскопия
<b>avNN</b>	– наиболее часто встречающиеся значения NN-интервала
<b>HF</b>	– высокочастотный компонент
<b>LAS40</b>	– продолжительность низкоамплитудных (<40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS
<b>LF</b>	– низкочастотный компонент
<b>LF/ HF</b>	– индекс вагосимпатического взаимодействия
<b>NNT</b>	– число больных, которых необходимо лечить
<b>pNN50%</b>	– отношение NN50 к общему числу NN-интервалов
<b>PTotal</b>	– длительность фильтрованного зубца P
<b>QT</b>	– интервал между началом Q зубца и окончание T зубца
<b>QTc</b>	– скорректированный интервал QT
<b>QTd</b>	– дисперсия интервала QT
<b>RMS20</b>	– среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца P
<b>RMS40</b>	– средняя квадратичная амплитуда последних 40мс в комплексе QRS
<b>rMSSD</b>	– квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных NN интервалов
<b>SDANN</b>	– стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
<b>SDNN</b>	– стандартное отклонение всех анализируемых NN интервалов
<b>SDNNidx</b>	– среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
<b>Se</b>	– чувствительность
<b>Sp</b>	– специфичность
<b>TF</b>	– общая мощность спектра (вычисляется по формуле (HF+LF+VLF))
<b>TotQRS</b>	– продолжительность фильтрованного комплекса QRS
<b>VLF</b>	– очень низкочастотный компонент

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алиева, А.М. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) [Текст] / А.М. Алиева, Е.З. Голухова, Т.В. Пинчук // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 6 (14). – С. 47–52.
2. Алиева, А.М. Оценка вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии [Текст] / А.М. Алиева, А.М. Копелев, Т.Б. Касатова // Лечебное дело. – 2004. – № 1. – С. 53–59.
3. Анализ интервала QT у больных сахарным диабетом 2 типа по данным холтеровского мониторирования [Текст] / М.В. Есина [и др.] // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XI веке: время объединения усилий». – М., 2015. – С.131.
4. Апарина, О.П. Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы [Текст] / О.П. Апарина, О.В. Стукалова, С.К. Терновой // Медицинская визуализация. – 2017. – № 4. – С. 47–57.
5. Ассоциация некоторых генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин [Текст] / А.А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №10 (114). – С. 40–45.
6. Байракова, Ю.В. Показатели проаритмического статуса у больных гипертонической болезнью и ИБС, ассоциированных сахарным диабетом типа 2 [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю.В. Байракова. – М., 2009. – 24 с.
7. Безболевая ишемия миокарда, патогенез, диагностика, лечение, прогноз [Текст] / А.И. Абдрахманова [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 52. – С. 9–13.
8. Бойцов, С.А. От профилактической кардиологии к профилактике неспецифических заболеваний в России [Текст] / С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 4, № 102. – С. 6–13.
9. Бокерия, Л.А. Внезапная сердечная смерть [Текст] / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминуций. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.

10. Бокерия, Л.А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти [Текст] / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева // *Анналы аритмологии*. – 2009. – № 4. – С. 41–49.
11. Буланова, Н.А. Эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий [Текст] / Н.А. Буланова, Б.А. Сидоренко, В.В. Бояринцев // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2013. – №2. – С.202-205.
12. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.М. Алиева [и др.] // *Креативная кардиология*. – 2015. – №3. – С. 42-55.
13. Ватутин, Н. Т. Роль альтернации Т-волны электрокардиограммы в прогнозировании риска внезапной сердечной смерти: обзор [Текст] / Н.Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Н. Шевелек // *Кардиология*. – 2009. – Т. 49, № 11. – С. 46-50.
14. Влияние ишемии миокарда на показатели микроволновой альтернации зубца Т [Текст] / Е.Н. Дюжева [и др.] // *Материалы 13-го конгресса РОХМиНЭ (25–26 апреля 2012 г.)*. – Калининград, 2012. – С. 36–37.
15. Влияние кардиоселективности и внутренней симпатомиметической активности бета-адреноблокаторов на вариабельность сердечного ритма бодрствующих и нарकोитизированных крыс [Текст] / Е.В. Сальников [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2009. – № 2 (30). – С. 52–55.
16. Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропafenона [Текст] / Р.Д. Курбанов [и др.] // *РФК*. – 2012. – №8(5). – С. 655- 659.
17. Волков, В.С. Фармакотерапия и стандарты лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: руководство для врачей [Текст] / В.С. Волков, Г.А. Базанов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 360 с.
18. Воробьев, А.С. Электрокардиография: новейший справочник [Текст] / А.С. Воробьев. – СПб. : СпецЛит, 2011. – 456 с.



19. Гарипова, А.Ф. Показатели проаритмического статуса у больных гипертонической болезнью и ИБС, ассоциированных сахарным диабетом типа 2 [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / А.Ф. Гарипова. – М., 2009. – 24 с.
20. Генетика фибрилляции предсердий [Текст] / С.Ю. Никулина [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 3. – С. 43–48.
21. Гимаев, Р.Х. Особенности изменений электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертонией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Р.Х. Гимаев, В.А. Разин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 7–17.
22. Глазырина, Т.М. Изменения вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии [Текст] / Т.М. Глазырина // Молодой ученый. – 2016. – № 26. – С. 201–204.
23. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ [Текст] / В.А. Сулимов [и др.]. – М., 2013.
24. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации [Текст] / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА). – М., 2017. – 201 с.
25. Диагностика нарушений вариабельности сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / Р.Р. Мухарямова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т.1, № 4 (80).– С. 83–87.
26. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT: обзор [Текст] / М.А. Школьников [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 5. – С. 50-61.
27. Динамика высокого разрешения электрокардиограммы у пациентов после Q-инфаркт миокарда, с различными режимами приема лекарств в раннем периоде после инфаркта [Текст] / Р.М. Гафурова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 13 (4) . – С. 39-43.

28. Долгий QT: монография [Текст] / Т.Ю. Афанасьева [и др.]. – Казань: МедДок, 2013. – 208 с.
29. Драпкина, О. М. Безопасность статинов при лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей патологией печени [Текст] / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1 (10). – С. 44–48.
30. Захаров, М.С. Динамика во времени вегетативных показателей на основе компьютерного спектрально-временного анализа ритмограмм сердца [Текст] / М.С. Захаров // Информационные технологии. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 367–372.
31. Иванько, Е.О. Обнаружение низкоамплитудных составляющих в системе электрокардиографии высокого разрешения [Текст] / Е.О. Иванько // Электроника и связь. – 2008. – Ч. 2. – С. 57–60. – (Темат. вып.: Проблемы электроники).
32. Идентификация электрокардиографических предикторов электрической нестабильности миокарда [Текст] / А.Г. Мрочек [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 23–29.
33. Ильина, О.А. Изучение отдаленной динамики поздних потенциалов желудочков больных, перенесших инфаркт миокарда и тромболизис, при суточном мониторинговании ЭКГ [Текст] / О.А. Ильина, Д.Б. Коломеец // Ученые записки ОГУ. Серия: Гуманитарные и социальные науки. – 2015. – №1 (64). – С. 305 – 309.
34. Иманова, Н. И. Прогностические возможности исследования вариабельности сердечного ритма при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н.И. Иманов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – №2 (3). – С. 76-81.
35. Иткин, Д.А. Применение новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме мерцательной аритмии [Текст] / Д.А. Иткин, Ю.Н. Моисеева, И.А. Либов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № (2). – С. 115–122.

36. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритмы диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей [Текст] / под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова. – М., 2007.

37. Какорин, С.В. Хроническая сердечная недостаточность при сахарном диабете 2 типа [Текст] / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – №40. – С. 52-60.

38. Канорский, С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств [Текст] / С.Г. Канорский // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 70-74.

39. Канорский, С.Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7(147). – С. 171-177.

40. Карпов, Ю.А. Роль статинов в первичной и во вторичной профилактике инсульта [Текст] / Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 2. – С. 2–8.

41. Качество жизни и приверженность к лечению кардиологических больных: есть ли гендерные различия? [Текст] / Н.П. Васильева [и др.] // Дневник Казанской медицинской школы. - 2016. – Прил. – С. 37–38.

42. Клиническая характеристика, анализ вегетативных влияний и прогноз у больных хронической ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий [Текст] / С.А. Масюков [и др.] // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24230> (дата обращения: 14.01.2017).

43. Клинические рекомендации ВНОА по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной (радиочастотной) абляции и имплантации кардиостимуляторов, кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с нарушениями ритма сердца [Текст]. – М.: Золотой абрикос, 2011. – 518 с.

44. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф.И. Белялова. - Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГ-МАПО, 2014. - 134 с.

45. Курдгелия, Т.М. Внезапная сердечная смерть: эпидемиология, факторы риска и профилактика [Текст] / Т.М. Курдгелия, О.Н. Кислицина, Т.С. Базарсадаева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – №4 (3). – С. 221-227.
46. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца [Текст] / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 1998. – 640 с.
47. Латфуллин, И. А. Поздние потенциалы желудочков [Текст] / И.А. Латфуллин, З. Ф. Ким, Г.М. Тептин // Вестник аритмологии. – 2009. – № 53. – С.44-55.
48. Логачева, И.В. Динамика основных параметров холтеровского мониторинга электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма сердца [Текст] / И.В. Логачева, Н.Г. Барнцева // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №2. – С. 176-180.
49. Лупанов, В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл [Текст] / В.П. Лупанов // РМЖ. – 2009. – № 8. – С. 582.
50. Лыпчук, В.В. Методические рекомендации из статистики [Текст] / В.В. Лыпчук, О.В. Лысюк. – Львов: ЛДАУ, 2009. – 93 с.
51. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование [Текст] / Л.М. Макаров. – М.: Медпрактика-М., 2008. – 456 с.
52. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины [Текст] / А.В. Ардашев [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – № 4. – С. 3–12.
53. Миронова, Т.Ф. Клинические возможности ритмокардиографии высокого разрешения при анализе вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца (инновационный опыт) [Текст] / Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, Ю.С. Шамуров // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2015. – №2 (1). – Режим доступа://science-education.ru/ru/article/view?id=19258 (дата обращения: 16.10.2017).

54. Напалков, Д.А. Тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий: что нового? [Текст] / Д.А. Напалков, А.А. Соколова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12. – С. 97–102.
55. Национальные клинические рекомендации [Текст]: сборник / под ред. Р.Г. Оганова. – 4-е изд. – М.: Силицея-Полиграф, 2011. – С. 19–112.
56. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев [и др.]. – М., 2009.
57. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [Текст] / Е.В. Шляхто [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № (4). – С. 5–15.
58. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] / РКО, РОХ-МИНЭ, РАСФД, ВНОА, ОССН // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6–71.
59. Неотложные состояния при нарушениях ритма сердца [Текст] / под ред. А.В. Суворова. - Н. Новгород: НижГМА, 2016. - 96 с.
60. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению [Текст] / Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №11 (1). – С. 4-7.
61. Окишева, Е.А. Значение микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца в оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / Е.А. Окишева, Д.А. Царегородцев, В.А. Сулимов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 4-10.
62. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии [Текст] / В.Н. Орлов.- М.: МИА, 2017. - 560 с.
63. Ослопов, В.Н. Артериальная гипертензия и долгий QT [Текст] / В.Н. Ослопов, Т.Ю. Афанасьева, Ю.В. Ослопова // Практическая медицина. – 2014. – № 6 (82). – С. 18–21.

64. Особенности взаимосвязи поздних потенциалов желудочков с показателями структурно-геометрической модели сердца при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Н.А. Пасечная [и др.] // Вестник ОГУ. – 2011. – № 6 (125). – С. 85–89.
65. Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма [Текст] / Д.Ф. Гареева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 4. – С. 21-27.
66. Оценка нарушений и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / О.Н. Ефремова [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 131–134.
67. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование [Текст] / А.И. Олесин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № (12). – С. 25–30.
68. Перуцкий, Д.И. Оценка вариабельности сердечного ритма в практической кардиологии: современное состояние проблемы [Текст] / Д.И. Перуцкий, Ю.И. Афанасьев // Вестник современной клинической медицины. – 2008. – Т. 1, №1. – С. 73-81.
69. Практическая аритмология в таблицах [Текст] / под ред. В.В. Салухова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.- 496 с.
70. Предикторы кардиоваскулярных осложнений по данным суточной вариабельности сердечного ритма [Текст] / Д.В. Дедов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22793> (дата обращения: 04.05.2017).
71. Проверка ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов kif6, palld, snx19, myh15, vamp8 генетического рискометра ишемической болезни сердца с внезапной сердечной смертью [Текст] / В.Н. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2015. - №10 (126). – С. 12–18.
72. Прогнозирование и предотвращение внезапной сердечной смерти у пациентов после инфаркта миокарда [Текст] / С.А. Болдуева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, №3. – С. 56-62.

73. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий [Текст] / А.Л. Сыркин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т.3, №4. – С.84-87.

74. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / О.И. Громова [и др.] // Креативная кардиология. – 2015. – №3. – С. 26-41.

75. Прогностическое значение диастолической дисфункции при внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / С.А. Болдуева [и др.] // Кардиология. – 2011. – №8. – С. 22-27.

76. Радиочастотная абляция сердца – как метод хирургического лечения аритмий [Текст] / И.В. Опалинская [и др.] // Acta Medica Eurasica. – 2018. - №1. - С. 36 – 41.

77. Родионова, Е.Г. Особенности вегетативного статуса у больных сахарным диабетом 1 типа [Текст] / Е.Г. Родионова, Е.О. Обухова, Н.Н. Боровков // Сахарный диабет. Реальность и перспективы: материалы I межрегиональной научно-практической конференции «Дни диабета в Приволжском федеральном округе». – Н. Новгород, 2002. – С. 62–67.

78. Романенко, В.В.  $\beta$ -адреноблокаторы – «золотой стандарт» в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В.В. Романенко, З.В. Романенко // Медицинские новости. – 2009. – № 11. – С. 11–18.

79. Руководство по нарушениям ритма сердца [Текст] / под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.

80. Рябыкина, Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 224 с.

81. Рябыкина, Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 320 с.

82. Сайфутдинов, Р.Г. Гликемия как проаритмический фактор у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Р.Г. Сайфутдинов, А.Ф. Гарипова, Г.Р. Вагапова // ПМ. – 2015. – №3-1 (88). – С. 36-39.
83. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью [Текст] / М.З. Буй [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5. – № 6–11.
84. Синдром удлинённого QT [Текст] / А.Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 3. – С. 28–23.
85. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий [Текст] / О.И. Громова [и др.] // Креативная кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30–46.
86. Соколов, И.М. Оптимизация лечения больных стенокардией: фокус на верапамил СР [Текст] / И.М. Соколов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (3). – С. 347–355.
87. Струтынский, А.В. Современные методы диагностики электрической нестабильности и негомогенности миокарда [Текст] / А.В. Струтынский, А.Б. Глазунов, Е.Н. Банзелюк // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, №6. – С. 377–383.
88. Суровяткина, Е.Д. Методы нелинейного анализа в динамике электрической активности сердечной клетки человека [Текст] / Е.Д. Суровяткина // Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: физические подходы и клиническая практика / под ред. Р.Р. Назирова. – М.: КДУ, 2010. – Вып. 2. – 206 с.
89. Тайжанова, Д.Ж. Синдром удлинённого интервала QT: вопросы диагностики и лечения [Текст] / Д.Ж. Тайжанова, Ю.Л. Романюк // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3 (часть 2). – С. 218-221.
90. Татарина, А. А. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда: обзор [Текст] / А.А. Татарина, Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 6. – С. 66-82.



91. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистой смерти [Текст] / Д.Ф. Гареева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 6. – С.39–43.
92. Фибрилляция предсердий: популяционные аспекты и прогнозирование клинического течения [Текст] / Л.А. Алексеева [и др.]. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2013.–177 с.
93. Филиппов, Е.В. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификация риска и выбора лекарственного препарата [Текст] / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 7 (2). – С. 212–218.
94. Фракция выброса и другие предикторы внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / С.А. Болдуева [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 9 (3). – С.111–117.
95. Фурман, Н.В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов [Текст] / Н.В. Фурман, С.С. Шматова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – № 9 (3). – С. 311–315.
96. Цоколов, А.В. Внезапная сердечная смерть при хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.В. Цоколов, В.Г. Сенчило // Журнал Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 5 (79). – С. 300-308.
97. Шилов, А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в программе лечения ишемической болезни сердца [Текст] / А.М. Шилов // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 4 (12). – С. 41–50.
98. Шогенов, З.С. Фибрилляция предсердий: принципы лечения на основе доказательной медицины [Текст] / З.С. Шогенов, Н.И. Гайдукова, Н.Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № (5). – С. 6–16.
99. ЭКГ высокого разрешения: от действительного к возможному [Текст] / И.А. Латфуллин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2 (82). – С. 29–34.
100. Электрическая нестабильность миокарда как фактор риска развития внезапной коронарной смерти у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.А. Николаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №

5. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21960> (дата обращения: 26.04.2017).

101. Электрическое ремоделирование миокарда и прогноз у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / Д.В. Дедов [и др.] // Врач. – 2015. – № 11. – С. 77–79.

102. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? [Текст] / С.А. Бойцов [и др.] // Клиническая практика. – 2014. - №4. – С. 13–18.

103. Эрлих, А.Д. Изучение доказательной базы использования лаппаконитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2016. – №3. – С. 48-53.

104. Яблчанский, Н.И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей [Текст] / Н.И. Яблчанский, А.В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

105. Яковлева, Э. В. Внезапная сердечная смерть: принципы морфологической диагностики [Текст] / Э.В. Яковлева, Г.Г. Фрейнд // ПЭМ. – 2012. – №3-4 (4748). – С. 24-26.

106. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation [Text] / С.М. Tracy [et al.]; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1–17.

107. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation [Text] / A.J. Camm [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – № 31. – P. 2369–2429.

108. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation [Text] / С.Т. January [et al.] // Circulation. –2014. – № 130. – С. 199–267.

109. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for Eu-

ropean Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [Text] / S.G. Priori [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol.36. – P. 2793–2867.

110. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [Text] / P. Kirchhof [et al.] // European heart journal. – 2016.–90 p.

111. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic [Text] / H.N. Tran [et al.] // Curr Cardiol Rev. – 2013. – № 9 – P. 55–62.

112. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference [Text] / P. Kirchhof [et al.] // Europace. – 2016. – № 18. – P. 37–50.

113. Abnormalities of Anthropometric, Hemodynamic, and Autonomic Variables in Offspring of Hypertensive Parents [Text] / J.M. Motta [et al.] // J. Clin. Hypertens. — 2016. — Vol. 18(9). — P. 942–948.

114. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation [Text] / L. Carter [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5,№ 1. – P. e002950.

115. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) - bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study [Text] / Z. Hijazi [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 2302–2311.

116. Association of corrected QT interval with long-term mortality in patients with syncope [Text] / N. Balasubramaniam [et al.] // Arch Med Sci. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 1049–1054.

117. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes [Text] / Q. Xiong [et al.] // Int J Cardiol. – 2015. – № 191. – P. 172-177.

118. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis [Text] / C. Giustetto [et al.] // Heart Rhythm. – 2014. – № 11. – P.259–265.

119. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [Text] / R. Nieuwlaat [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2422–2434.

120. Atrial flutter: more than just one of a kind [Text] / S.S. Bun [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2356–2363.

121. Behr, E.R. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? [Text] / E.R. Behr, D. Roden // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 89–95.

122. Benchimol-Barbosa, P.R. Ventricular late potential duration correlates to the time of onset of electrical transients during ventricular activation in subjects post-acute myocardial infarction [Text] / P.R. Benchimol-Barbosa, R.T. Muniz // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 129, № 2. – P. 285-287.

123. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis [Text] / D. Kotecha [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 2235–2243.

124. Billman, G.E. Heart rate variability – a historical perspective [Text] / G.E. Billman // *Front Physiol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 86.

125. Chugh, S.S. Determinants of prolonged Q–T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study [Text] / S.S. Chugh, K. Reinier // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 663–670.

126. Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval duration: results from the Third national health and nutritional examination survey [Text] / Z. Yiyi [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 175-184.

127. Common Variation in the NOS1AP Gene Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Ventricular Arrhythmia [Text] / Y. Jamshidi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 841–850.

128. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference [Text] / P. Kirchhof [et al.] // *Europace.* – 2012. – № 14. – P. 8–27.

129. Corrected QT Interval Prolongation during Severe Hypoglycemia without Hypokalemia in Patients with Type 2 Diabetes [Text] / J.W. Beom [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 190–195.

130. Cristensen, T.F. QT interval prolongation during spontaneous episodes hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correction [Text] / T.F. Cristensen // *Diabetologia.* – 2010. – P. 2036–2041.

131. Cygankiewicz, I. Heart rate turbulence [Text] / I. Cygankiewicz // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P.160–171.

132. Determinants of heart rate turbulence in individuals without apparent heart disease and in patients with stable coronary artery disease [Text] / G. Pinnacchio [et al.] // *Europace.* – 2015. - №17(12). P. 1855–1861.

133. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events [Text] / J. Molnar [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1996 – № 28 (3). – P. 799–801.

134. Draghici, A.E. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans [Text] / A.E. Draghici, J.Taylor // *J Physiol Anthropol.* – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 22–26.

135. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction [Text] / Z. Ansari [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2013. – Vol. 51, № 9. – P. 604–610.

136. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [Text] / F. Galetta [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2005. – P. 15–19.

137. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation [Text] / M.V. Perez [et al.] // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158, № 4. – P. 622–628.

138. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis [Text] / Y. Zhang [et al.] // *Epidemiology.* – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 660–670.

139. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Socie-

ty of Cardiology [Text] // European Heart Journal Advance. – 2013. – August 30. – P. 1–62.

140. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes [Text] / S.G. Priori [et al.] // Europace. – 2013. – Vol. 15. – P. 1389–1406.

141. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment [Text] / L. Fabritz [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2016. – № 13. – P. 230–237.

142. Fogoros, R.N. Diagnosing and Treating Dysautonomia [Text] / R.N. Fogoros. – 2013. – URL: [http://heartdisease.about.com/od/womenheartdisease/a/dysautonomia\\_diagnosis\\_treatment.htm](http://heartdisease.about.com/od/womenheartdisease/a/dysautonomia_diagnosis_treatment.htm)

143. Gong B. Li Z. Total mortality, major adverse cardiac events, and echocardiographic-derived cardiac parameters with fragmented QRS complex [Text] / B. Li Z. Gong // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2016. - №21(4). – P. 400–412.

144. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / A.J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

145. Hannibal, G.B. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval [Text] / G.B. Hannibal, A.A. Hasanien, D. Pickham // AACN Advanced Critical Care. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 90–96.

146. Heart rate recovery after exercise is a predictor of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes [Text] / T. Yamada [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 724–726.

147. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use [Text] / A. Bauer [et al.] // Amer. Coll. Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – P. 1353–1567.

148. Heist, E.K. Drug-Induced Arrhythmia [Text] / E.K. Heist, J.N. Ruskin // Circulation. – 2010. – Vol.122. – P. 1426–1435.

149. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study [Text] / D. Pickham [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2012. – №2 (40). – P. 394–399.

150. Huikuri, H.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or nearfatal arrhythmic events [Text] / H.V. Huikuri, D.V. Exner // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 229–235.

151. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial [Text] / P. Kirchhof [et al.] // *Am Heart J*. – 2013. – Vol. 166. – P. 442–448.

152. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands [Text] / R. A. Vermond [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – № 66(9). – P. 1000-7.

153. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study [Text] / S. Giunti [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 581–583.

154. Kannankeril, P. Drug-Induced Long QT Syndrome [Text] / P. Kannankeril, D.M. Roden, D. Darbar // *Pharmacol Rev*. – 2010. – Vol. 62, № 4. – P. 760–781.

155. Khoharo, H.K. QTc interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients [Text] / H.K. Khoharo, A.W. Halepoto // *J Pak Med Assoc*. – 2012. – Vol. 62, № 4. – P. 328–331.

156. Liew, R. Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease [Text] / R. Liew // *Clin. Cardiol*. – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 466–473.

157. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice [Text] / F. Buccelletti [et al.] // *Comput Math Methods Med*. – 2012. – № 1. – P. 1-5.

158. Long-term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1- year follow-up study with irrigation tip catheter [Text] / Kang K.W. [et al.] // *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. – 2014. – № 25(7). – P. 693–700.

159. Long-term efficacy of amiodarone therapy for the prevention of recurrence of paroxysmal atrial fibrillation [Text] / T. Komatsu [et al.] // *Int Heart J.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 212–217.

160. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of Thromboembolic Events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) [Text] / P. Kirchhof [et al.] // *Europace.* – 2014. – № 16. – P. 6–14.

161. Markers of Arrhythmogenic Risk in Hypertensive Subjects [Text] / A. Barison [et al.] // *Curr Pharm Des G.* – 2011. – P. 24.

162. Meier, P. An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals [Text] / P. Meier, S. Gloekler<sup>1</sup>, S.F. de Marchi // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1197–1204.

163. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and metaanalysis [Text] / C. J. Avoort [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2009. – Vol. 28, № 9. – P. 5.

164. Nachimuthu, S. Drug-induced QT Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Management [Text] / S. Nachimuthu, M. D. Assar, J.M. Schussler // *Ther Adv Drug Safe.* – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 241–253.

165. Nguyen, L. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in Type 1 diabetic patients [Text] / L. Nguyen, S. Su, H.T. Nguyen // *ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2013. – P. 1819–1822.

166. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) [Text] / P. Kirchhof [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.

167. Pai, G. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction [Text] / G. Pai, R. Pai, P. Varadarajan // *Clin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 349–354.



168. Panikkath, R. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death [Text] / R. Panikkath, K. Reinier, A. Uy-Evanado // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011. – №4. – P. 441–447.

169. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project [Text] / A. Banerjee [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 2682–2687.

170. Pharmacoepidemiology of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients [Text] / B.D. Freeman [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17, № 10. – P. 971–981.

171. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis [Text] / S. Chatterjee [et al.] // *PACE.* – 2013. – Vol. 36. – P. 122–133.

172. Podrid, Ph.J. Handbook of cardiac arrhythmia / Ph.J. Podrid, P.R. Kowey // Baltimore, Williams & Wilkins. – 2006. – 459 p.

173. Poli D. Epidemiology, diagnosis, and management of atrial fibrillation in women [Text] / D. Poli, E. Antonucci // *Int J Womens Health.* – 2015. – № 7. – P. 605–14.

174. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes [Text] / Li Xiang [et al.] // *Experimental Diabetes Research.* – 2012. – P. 1–6.

175. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study [Text] / R.C. Davis [et al.] // *Europace.* – 2012. – № 14. – P. 1553–1559.

176. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry) [Text] / G.Y. Lip [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3365–3376.

177. Prognostic evaluation of QT-dispersion in elderly hypertensive and normotensive patients [Text] / S. Dimopoulos [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32, № 11. – P. 1381–1387.

178. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation (Washington, DC, December 9–10, 2013) [Text] / D.R. Van Wagoner [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – № 12. – P. 5–29.

179. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure [Text] / M.N. Khan [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1778–1785.

180. QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / Y. Zhang [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2011. – Vol. 171, № 19. – P. 1727–33.

181. Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD) [Text] / E.S.B. Williams [et al.] // *Am Heart J*. – 2012. – Vol. 164, № 3. – P. 434–441.

182. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review [Text] / S.M. Al-Khatib [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2014. – Vol. 160. – P. 760–773.

183. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension [Text] / M. Tadic [et al.] // *J. Hypertens*. — 2015. — Vol. 33(5). — P. 1090–1097.

184. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? [Text] / G.F. Salles [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 47–53.

185. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure [Text] / D. Roy [et al.] // *N Engl J. Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2667–2677.

186. Ritter, J.M. Cardiac safety, drug-induced QT prolongation and torsade de pointes (TdP) [Text] / J.M. Ritter // *Br J Clin Pharmacol*. – 2012. – № 3(73). – P. 331–334.

187. Schwartz, P.J. Sympathetic – parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure [Text] / P.J. Schwartz, G.M. De Ferrari // *Heart Fail Rev*. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 101–107.

188. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation [Text] / G.Y. Lip [et al.] // *Europace*. – 2015. – № 17(1). – P.24–31.

189. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going [Text] / L. Seaburg [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 704–710.

190. Shenese, M. Management of atrial fibrillation. A practical approach [Text] / M. Shenese, A.J. Camm. – Oxford: University Press, 2015. –150 p.

191. Simpson, M. B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction [Text] / M. B. Simpson // *Circulation*. – 1991. – Vol. 64. – P. 235–242.

192. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle [Text] / N.Y. Osovskaya [et al.] // *Wiad. Lek.* — 2017. — Vol. 70. — P. 1051–1056.

193. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop [Text] / G.I. Fishman [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 22. – P. 2335–2348.

194. SWORD (Survival with Oral D-Sotalol) [Text] // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 81. – P. 869 – 876.

195. Thayer, J.F. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration [Text] / J.F. Thayer, R.D. Lane // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 81–88.

196. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention [Text] / O. Costantini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 471–479.

197. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results [Text] / J.M. Hendriks [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168. – P. 1422–1428.

198. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms [Text] / J. Andrade [et al.] // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1453–1468.

199. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT-II) [Text] // *Amer. J. Cardiology.* – 1990. – Vol. 66. – P. 779–785.

200. The European Association of Echocardiography (EAE). Textbook of Echocardiography [Text] / L. Galito [et al.]. – Oxford: Academ., 2011.

201. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management [Text] / M. Nabauer [et al.] // *Europace.* – 2009. – № 11. – P. 423–434.

202. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction [Text] / J.T. Bigger [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 69. – P. 250.

203. Van Noord, C. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation [Text] / C. van Noord, M. Eijgelsheim, B.H.Ch. Stricker // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2010. – Vol. 70, № 1. – P. 16–23.

204. Ventricular repolarization before and after treatment in patients with secondary hypertension due to renal-artery stenosis and primary aldosteronism [Text] / S. Maule [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 4, № 10. – P. 1078–1081.

205. Vitasalo, M. Differentiation between LQT1 and LQT2. Patients and Unaffected subjects using 24-hour electrocardiographic recordings [Text] / M. Vitasalo, L. Oikarinen // *Amer. J. Cardiology.* – 2002 – № 89. – P. 679–685.

206. Wijers, S. Microvolt T-wave alternans in an unselected heart failure population: pros and cons [Text] / S. Wijers, M. Vos, M. Meine // *Europ J of Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 344–347.

207. Xiao Hilbert-Huang transform for analysis of heart rate variability in cardiac health [Text] / H. Li [et al.] // *Pubmed.* – 2011. – № 8 (6). – P. 1557–1567.