

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации



Федеральное государственное учреждение
Институт хирургии им. А.В.Вишневского
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Б. Серпуховская ул., д.27, Москва, 115998, тел.(495)236-72-90, факс (495)236-61-30 http://www.vishnevskogo.ru E-Mail: doktor@ixv.comcor.ru
ОКПО 01897239 ОГРН 10377339528507 ИНН/КПП 7705034322 / 770501001

_____ № _____
на № _____ от _____

В Федеральную службу по надзору в сфере
образования и науки

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».
сообщает, что автореферат диссертации Первой Екатерины
Владимировны на тему «Динамическая учащающаяся стимуляция предсердий
в качестве профилактики наджелудочковых тахиаритмий при синдроме
слабости синусового узла после имплантации электрокардиостимулятора» по
специальности 14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия ,медицинские науки,
размещен на сайте Института 17 сентября 2007 года
<http://www.vishnevskogo.ru>.

Шифр диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт
хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».

Ф.И.О. отправителя : Коков Леонид Сергеевич, ученый секретарь
диссертационного совета доктор медицинских наук профессор, E-mail:
Kokov@ixv.comcor.ru

Директор ФГУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»

Академик РАМН

Федоров В.Д.

Сведения о предстоящей защите диссертации

Первова Екатерина Владимировна

«Динамическая учащающаяся стимуляция предсердий в качестве профилактики наджелудочковых тахиаритмий при синдроме слабости синусового узла после имплантации электрокардиостимулятора»

14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия

медицинские науки

Д 208.124.01

ФГУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского Росмедтехнологий

115093, Москва, Б.Серпуховская, 27

телефон: 236.72.90, 237.13.11 (<http://www.vishnevskogo.ru>).

E-mail: Kokov@ixv.comcor.ru

Предполагаемая дата защиты 18 октября 2007 года

Дата размещения на сайте 17 сентября 2007 года

На правах рукописи

ПЕРВОВА

Екатерина Владимировна

**ДИНАМИЧЕСКАЯ УЧАЩАЮЩАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ
НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ
ПРИ СИНДРОМЕ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА**

14.00.44 — сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2007

Работа выполнена в ФГУ “Институт хирургии имени А.В.Вишневского
Росмедтехнологий”

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор Жданов Андрей Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор Коростелев Александр Николаевич

доктор медицинских наук Неминуций Николай Михайлович

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Защита состоится _____ 2007 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.124.01 в ФГУ “Институт хирургии имени
А.В.Вишневского Росмедтехнологий”

Адрес 115998 г.Москва, ул.Большая Серпуховская, д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ “Институт хирургии
имени А.В.Вишневского Росмедтехнологий”

Автореферат разослан «.....» _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

член-корреспондент РАМН

Коков Л. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Наиболее часто встречающаяся форма наджелудочковых тахикардий (НЖТ) — фибрилляция предсердий (ФП). Фибрилляция предсердий нередко сочетается с другими пароксизмальными аритмиями (например, предсердной тахикардией (ПТ), трепетанием предсердий (ТП)). Заболеваемость фибрилляцией предсердий в общей популяции составляет около 0,5 %, а среди больных с синдромом слабости синусового узла (СССУ), по данным ряда авторов, достигает до 50-80 % (Mandel D., 1987, Шульман В.А., Егоров Д.В., 1995). По данным Фремингемского исследования, выявлена зависимость частоты возникновения фибрилляции предсердий от возраста и пола (Kannel W.B., Abbott R.D., 1983). Так, фибрилляция предсердий развивалась в 0,22 % случаев среди больных, обследованных в возрасте 25-34 лет и у 3,7 % — в возрастной группе 55-64 года. У мужчин фибрилляция предсердий встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин. СССУ чаще встречается в пожилом возрасте. Средний возраст больных, обследованных Rosenqvist M. (1985), равнялся 67 годам, на долю женщин приходилось 60 %. В возрасте более 60 лет увеличивается доля больных с синдромом брадикардии-тахикардии.

Медикаментозная терапия больных синдромом слабости синусового узла и пароксизмальными тахикардиями представляет большие трудности. Выбор препарата для профилактики рецидива тахикардии определяется наличием органического поражения сердца. Особенное значение имеют ишемическая болезнь сердца (ИБС), клинические проявления пароксизмов, соотношения пользы и риска развития побочных реакций от препарата. При частых приступах фибрилляции / трепетания предсердий увеличивается риск тромбоэмболических осложнений, которые являются основной причиной летальности у больных, в том числе и после имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Возможности медикаментозной терапии ограничены. Действие антиаритмических препаратов зачастую мало эффективно, они обладают побочными эффектами, проаритмическим действием. Поэтому активно развиваются хирургические методы лечения и профилактики тахикардий.

В последние 30 лет применяется метод лечения синдрома слабости синусового узла путем имплантации искусственного водителя ритма сердца — постоянного электрокардиостимулятора. Имплантация электрокардиостимулятора сегодня не является первичным показанием для лечения наджелудочковых тахикардий. Основным направлением использования кардиостимулятора становится профилактика приступов. Используются три возможных механизма антиаритмического действия стимуляции:

- сохранение предсердно-желудочковой синхронизации;
- стимуляция с частотой выше собственного ритма (учащающая стимуляция);
- устранение нарушений внутри- и межпредсердного проведения путем моно- и бифокальной (биатриальной) стимуляции предсердий.

К более сложным алгоритмам превентивного антиаритмического воздействия кардиостимулятора относится **алгоритм предупреждения фибрилляции предсердий — динамическая учащающая стимуляция предсердий (ДУСП)**, представленный в кардиостимуляторе Identity DR (St.J.Medical), основанный на максимально полном подавлении собственной предсердной активности с сохранением суточного частотного

профиля стимуляции. Однако, отсутствуют данные о влиянии превентивных механизмов стимуляции на тахикардии, имеющие разные электрофизиологические механизмы развития. Выше изложенное указывает на важность и актуальность проведения анализа результатов применения динамической учащающейся стимуляции предсердий у больных с различными вариантами наджелудочковых тахикардий.

Цель исследования

Определение роли динамической учащающейся стимуляции предсердий в профилактике различных видов наджелудочковых тахикардий у больных синдромом слабости синусового узла.

Задачи исследования

1. Провести анализ длительности и числа пароксизмов различных видов наджелудочковых тахикардий при стимуляции сердца в режиме DDD без активации динамической учащающейся стимуляции предсердий и на ее фоне.

2. Исследовать время работы сердца на частотах динамической учащающейся стимуляции предсердий. Выявить связь работы сердца на частотах динамической стимуляции и изменения длительности различных наджелудочковых тахикардий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

3. Провести оценку предсердной и желудочковой стимуляционной активности на фоне динамической учащающейся стимуляции предсердий. Выявить связь изменения длительности и числа пароксизмов различных наджелудочковых тахикардий от показателей предсердной и желудочковой стимуляции в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

4. Проанализировать влияние показателей предсердной и желудочковой стимуляционной активности, данных длительности и числа пароксизмов наджелудочковых тахикардий, возникавших в дооперационном и раннем послеоперационном периодах, показателей времени работы сердца на заданных частотах динамической учащающейся стимуляции предсердий на изменение длительности и числа пароксизмов тахикардий в отдаленном послеоперационном периоде.

Научная новизна работы

Впервые обоснована целесообразность осуществления дифференцированного подхода к использованию динамической учащающейся стимуляции предсердий для профилактики пароксизмов различных наджелудочковых тахикардий после имплантации постоянного электрокардиостимулятора у больных синдромом слабости синусового узла.

Впервые проведено сопоставление времени работы сердца на частотах динамической учащающейся стимуляции предсердий в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Выявлено влияние времени работы сердца на частотах динамической учащающейся стимуляции предсердий в послеоперационном периоде на изменение длительности и числа пароксизмов наджелудочковых тахикардий.

Впервые сопоставлена величина изменений длительности пароксизмов наджелудочковых тахикардий от состояния предсердной и желудочковой стимуляционной активности на фоне динамической учащающейся стимуляции предсердий в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Практическая значимость работы состоит в том, что определена возможность изолированного применения динамической учащающейся стимуляции предсердий

больным синдромом слабости синусового узла для сокращения тахиаритмий, идущих по механизму *macro re-entry*. Использование показателей времени работы сердца на частотах учащающей стимуляции раннего послеоперационного периода позволяет принимать решение о возможности дальнейшего применения данного метода стимуляционного лечения больным синдромом слабости синусового узла, имеющим различные виды наджелудочковых тахиаритмий. Разработаны рекомендации по применению динамической учащающей стимуляции предсердий во врачебной практике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение динамической учащающей стимуляции предсердий у больных, имеющих изолированную форму *macro re-entry* тахиаритмий, в качестве профилактической антиаритмической терапии целесообразно до шести месяцев послеоперационного периода. При регистрации и *macro* и *micro re-entry* тахиаритмий, монотерапия учащающей стимуляцией не рекомендуется.
2. Для определения возможности длительного использования динамической учащающей стимуляции предсердий у больного необходимо проводить оценку длительности, числа пароксизмов наджелудочковых тахиаритмий как при стимуляции в режиме DDD без динамической учащающей стимуляции предсердий, так и на ее фоне, а также исследовать время работы сердца на каждой из частот учащающей стимуляции в раннем послеоперационном периоде.
3. Отсутствие эффекта от монотерапии динамической учащающей стимуляции предсердий связано с наличием у больных длительных пароксизмов наджелудочковых тахиаритмий как до имплантации постоянного электрокардиостимулятора, так и в раннем послеоперационном периоде: без динамической учащающей стимуляции предсердий и на ее фоне.
4. Динамическая учащающая стимуляция предсердий приводит к клинически значимому увеличению показателей предсердной стимуляции при ее активации. Клинически значимого изменения желудочковой стимуляционной активности на фоне учащающей стимуляции не выявлено. Состояние предсердной стимуляции раннего послеоперационного периода не влияет на длительность и число наджелудочковых тахиаритмий в отдаленном послеоперационном периоде.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на:

- научной конференции молодых учёных “Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и в эксперименте”, посвящённой 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН 13-14 октября 2005 г, Москва;
- на VII Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца “КАРДИОСТИМ”, IX Всероссийской конференции по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, VII Всероссийском симпозиуме “Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей”, V Международном симпозиуме “Электроника в медицине. Мониторинг, диагностика, терапия” 9-11 февраля 2006 года, Санкт-Петербург;
- на Десятой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых 14-16 мая 2006 года, Москва;
- на Одиннадцатой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых 13-15 мая 2007 года, Москва;

- Втором Всероссийском съезде аритмологов, 14-16 июня 2007 года, НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГУ “Институт хирургии имени А.В.Вишневского Росмедтехнологий” и 28-го кардиохирургического отделения ГКБ №4 города Москвы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах и содержит введение и главы: обзор литературы, описание методов и материалов исследования, результаты исследования и их обсуждение, изложенные в 4 главах, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиография включает 68 отечественных и 92 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 27 рисунками и 2 схемами. В Приложении на 7 страницах представлены 14 таблиц проверки нормальности распределения исследованных переменных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с октября 2004 года по декабрь 2006 г. В исследовании приняло участие 67 больных: 22 мужчин (33 %) и 45 женщины (67 %). Возраст больных — от 50 до 80 лет (средний возраст $67,1 \pm 7,4$ года). 47 % больных имели возраст от 61 до 70 лет. Возраст 38 % больных превышал 70 лет. Возраст менее 60 лет — у 15 % больных. Все больные в анамнезе имели СССУ и наджелудочковые тахиаритмии, документированную ИБС или гипертоническую болезнь (ГБ) с контролируемыми цифрами артериального давления. Больные, имевшие оперативное вмешательство на «открытом сердце», заболевания щитовидной железы, требующие заместительной гормональной терапии, наличие сердечной недостаточности III-IV ФК NYHA или имевшееся указание на недавно (менее 3 месяцев) перенесённый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, в исследование не включались. С учетом показаний к оперативному лечению СССУ всем был имплантирован постоянный кардиостимулятор Identity DR (St.Jude.Medical), работающий в режиме DDD и имеющий функцию ДУСП. Принадлежность тахиаритмий к различным электрофизиологическим видам определялась по данным внутриволостных, чреспищеводных, поверхностных ЭКГ. Условием включения больных в исследование была длительность пароксизма тахиаритмии не более 2 суток по данным анамнеза. До начала исследования больные не принимали профилактическую антиаритмическую терапию в промежутки времени, равный двум периодам полураспада препаратов IA, IC и III классов. Автором получено согласие больных на воздержание от приема данных препаратов во время исследования. Терапия основных заболеваний (ИБС, ГБ) проводилась с использованием пролонгированных нитратов, В-блокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков. Больные прошли комплексное обследование, включавшее ЭКГ-покоя, суточное мониторирование ЭКГ, анализ variability сердечного ритма, ЭХО-кардиографию. Учитывались данные и амбулаторного этапа обследования.

Автором выдвинута гипотеза о зависимости результатов профилактического действия ДУСП от механизмов развития тахиаритмий. Наиболее часто встречаются фибрилляция, трепетание предсердий и предсердная тахикардия, более редко пароксизмальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (ПАВУРТ). Рассмотрев варианты встречаемости тахиаритмий как в изолированном, так и в

комбинированном виде, выделено 16 возможных сочетаний. К третьему месяцу исследования по наличию данных сочетаний наджелудочковых тахикардий каждый больной был отнесен к определенной подгруппе (табл.1), где знак «+» означает наличие у больного тахикардии, знак «-» — ее отсутствие. Как видно из таблицы.1, у больных к третьему месяцу применения учащающейся стимуляции наиболее часто регистрировалась изолированная форма фибрилляции предсердий (micro re-entry) — 31,3 % (21 человек). Они вошли в состав группы ФП. Меньше всего (19,4 %) было больных с трепетанием предсердий, предсердной тахикардией, ПАВУРТ (13 человек) — macro re-entry. Они вошли в состав группы ТП/ПТ. У 33 больных (49,3 %) была выявлена и macro и micro re-entry. Данные больные были включены в состав группы КОМБИ.

Таблица 1

Характеристика больных по наличию пароксизмальных наджелудочковых тахикардий

ФП	ТП	ПТ	ПАВУРТ	Количество больных, n	Возраст, годы, M±SD	Пол, n		Этиология, n	
						м	ж	ИБС	ГБ
+	-	-	-	21	69,5±6,6	5	16	11	10
+	-	-	+	0					
+	-	+	-	6	67,8±7,3	2	4	0	6
+	-	+	+	0					
+	+	-	-	14	66,1±7,8	8	6	9	5
+	+	-	+	0					
+	+	+	-	13	64,5±9,0	2	11	7	6
+	+	+	+	0					
-	+	-	-	6	68,3±5,4	2	4	2	4
-	+	-	+	1	65	0	1	1	0
-	+	+	-	1	75	1	0	0	1
-	+	+	+	0					
-	-	+	-	4	73,0±3,6	2	2	1	3
-	-	+	+	0					
-	-	-	+	1	69	0	1	1	0
-	-	-	-	0					

n – количество больных, *м* – мужчин, *ж* – женщин, *M ± SD* – среднее арифметическое ± стандартное отклонение

По клинко-демографическим характеристикам, таким как пол, возраст, уровень холестерина, курение, давность аритмологического и брадикардического анамнеза, показателям средненедельной длительности и числа наджелудочковых тахикардий, профилактическому приему больными антиаритмических препаратов, статистически значимых отличий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Данные комплексного электрокардиографического обследования не выявили межгрупповых различий ($p > 0,05$). Большая клиническая выраженность проявлений наджелудочковых тахикардий наблюдалась в группах КОМБИ и ФП ($p < 0,05$).

О целесообразности выделения предсердных re-entry тахикардий и фибрилляции предсердий, применительно к возможностям имплантируемых устройств, в 2003 году высказывали свое мнение Dimmer С., Szili-Torok Т. с соавт. Наиболее частой тахикардией при синдроме слабости синусового узла (в 80-90%) является пароксизмальная фибрилляция предсердий (Сметнев А.С., Гросу А.А., Шевченко Н.М., 1990). По частоте возникновения она занимает второе место после экстрасистол.

Фибрилляция предсердий у одного больного может сменяться трепетанием предсердий, что позволило все эти тахиаритмии объединить термином “пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии”. Трепетание предсердий — существенно менее распространенная аритмия по сравнению с фибрилляцией предсердий. Встречается в 10-20 раз реже. Предсердная тахикардия еще более редка — до 10% -12% (Кушаковский М.С., 1999, Бунин Ю.А., 2003).

Эффективность лечения зависит от таких факторов как возраст, пол больных, уровень липидного обмена, артериального давления, курение, наличие у больных сопутствующих заболеваний, т.е. от выраженности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных сердечно-сосудистых осложнений ИБС. В нашем исследовании принимали участие больные в возрасте от 50 до 80 лет. Средний возраст составил 68 ± 7 лет, что не отличается от аналогичного показателя включения больных в исследования, проводимые в мире (Benjamin E.J., 1998, Vollmann D., 2005, Flammang D., 2005). Пожилые люди представляют собой группу больных с высоким риском приступов тахиаритмий (Futterman L. G., 2005). У 24/67 исследованных нами больных (36 %) уровень риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений был определен высоким и у 43/67 больных (64 % больных) — средним. Всем больным, участвовавшим в исследовании, проводилось комплексное лечение основных заболеваний, исключая применение антиаритмических препаратов IA, IC и III классов, а также Тромбоасс в дозе 100 мг ежедневно, утром.

Для оценки действия ДУСП на каждого больного проведено исследование работы учащающей стимуляции как в условиях стационарного этапа (далее $T_{\text{СТАЦ}}$), так и в отдаленном послеоперационном периоде. За исследуемые моменты времени проведен анализ состояния предсердной и желудочковой стимуляционной активности, изменения длительности и числа тахиаритмий на фоне стимуляции DDD без ДУСП и на ее фоне. Программа исследования динамической учащающей стимуляции предсердий включала:

- 1) **первичное программирование** и настройку электрокардиостимулятора Identity ADxDR 5380 после его имплантации;
- 2) мониторинг сердечной деятельности на фоне кардиостимуляции в режиме DDD с активированной функцией Auto Mode Switch за 3-5 дней (далее данный период обозначен как T_{DDDC});
- 3) **второе** программирование ЭКС, считывание накопленной информации, стирание её из памяти кардиостимулятора, активирование функции ДУСП;
- 4) мониторинг работы сердца на фоне ДУСП в течение следующих 3-5 дней (далее данный период обозначен как $T_{\text{ДУСП}}$);
- 5) **третье** программирование кардиостимулятора, считывание накопленной информации, стирание её из памяти кардиостимулятора, функция ДУСП оставалась активированной;
- 6) сравнительный анализ работы кардиостимулятора, длительности и числа тахиаритмий без ДУСП и на ее фоне.

Амбулаторный этап исследования динамической учащающей стимуляции у больных групп ФП и КОМБИ проводился в течение первых трех месяцев (с учетом исходно большей клинической выраженности тахиаритмий). В группе ТП/ПТ — длился шесть месяцев. Программа исследования ДУСП на амбулаторном этапе включала в себя:

- 1) мониторингирование сердечной деятельности на фоне кардиостимуляции в режиме DDD с активированными функциями AMS и ДУСП за первые три месяца наблюдения (далее данный период обозначен как $T_{\text{ДУСП}3}$);
- 2) **четвертое** программирование кардиостимулятора, считывание накопленной информации, стирание её из памяти кардиостимулятора;
- 3) сравнительный анализ работы кардиостимулятора, длительности и числа тахикардий в течение $T_{\text{ДУСП}3}$ периода и исходным состоянием длительности и числа тахикардий до имплантации кардиостимулятора;
- 4) мониторингирование работы сердца на фоне ДУСП в течение последующих трех месяцев (далее данный период обозначен как $T_{\text{ДУСП}6}$);
- 5) **пятое** программирование кардиостимулятора, считывание накопленной информации, стирание её из памяти кардиостимулятора;
- 6) сравнительный анализ работы кардиостимулятора, длительности и числа тахикардий за период $T_{\text{ДУСП}6}$ и данных тахикардий до имплантации кардиостимулятора.

Программирование – процесс неинвазивной передачи и получения данных кардиостимулятора посредством радиочастотных сигналов для получения числовой и графической информации, отражающей состояние кардиостимулятора и имевшихся у больного аритмологических событий, а также для изменения параметров работы кардиостимулятора. Основным режимом стимуляции у всех больных является двухкамерная DDD(R) стимуляция – последовательная предсердно-желудочковая стимуляция, запрещаемая Р и R волнами. Основные настройки включают в себя базовую частоту ритма кардиостимулятора (60 имп/мин), частоту ритма покоя (50 имп/мин). Функция гистерезиса – инактивирована (выключена). В течении $T_{\text{СТАЦ}}$ часть параметров кардиостимулятора была установлена одинаковой для всех больных (табл.2).

Таблица 2

Параметры стимуляции, выставляемые у больных СССУ и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями

Параметры стимуляции	Выставленные значения
Режим стимуляции	DDD(R)
Базовая частота стимуляции, имп/мин, $M \pm SD$	60 \pm 0
Гистерезис по частоте, имп/мин	выключен
Частота покоя, имп/мин, $M \pm SD$	50 \pm 0
Максимальная частота синхронизации, имп/мин*, $M \pm SD$	109,7 \pm 5,3
Частота, на которой возникает блокада 2:1, имп/мин*, $M \pm SD$	120,1 \pm 9,0
AV задержка, мс *, $M \pm SD$	235,9 \pm 25,5
PV задержка, мс *, $M \pm SD$	226,8 \pm 27,8
Частото-адаптивная AV/PV задержка	“средняя”
Кратчайшая AV/PV задержка, мс	70
Постжелудочковый предсердный рефрактерный период кардиостимулятора, в мс *, $M \pm SD$	346,4 \pm 26,7
Частота распознавания тахикардий кардиостимулятором, имп/мин *, $M \pm SD$	167,7 \pm 22,5
Автоматическое переключение режима стимуляции (AMS)	DDD → DDI
Сенсор	выключен
Чувствительность по предсердному каналу, в мВ*, $M \pm SD$	0,5 \pm 0,5
Динамическая учащающая стимуляция предсердий	включен
Число циклов учащающей стимуляции	15

$M \pm SD$ – среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, имп/мин – число импульсов сокращений в минуту, мс – миллисекунда, мВ – милливольт,* – параметры подбирались индивидуально

Программирование кардиостимулятора выполнялось с учетом частоты синусового ритма, тахиаритмий, наличия заблокированных предсердных экстрасистол, состояния атриовентрикулярной проводимости, наличия депрессии сегмента ST (табл.2, пометка звездочкой). Кроме того, учитывалась возможность кардиостимулятора различать собственную предсердную активность на фоне синусового ритма и тахиаритмии. Всем больным проводилась коррекция амплитудно-временных параметров стимуляции с учетом состояния имплантированных электродов. Всем больным были активированы:

- алгоритм автоматического переключения режима стимуляции при распознавании тахиаритмий из режима DDD(R) в режим DDI(R);
- алгоритм динамической учащающей стимуляции предсердий.

Сущность работы динамической учащающей стимуляции предсердий заключается в постоянном контроле спонтанной предсердной активности. При восприятии 2-х спонтанных зубцов Р (предсердный компонент ДУСП) происходит автоматическое увеличение частоты стимуляции предсердий на 15 имп/мин на протяжении заданного числа циклов стимуляции (15) с заданными параметрами (мс/циклы) – 8 / 12 (стимуляционный компонент). Нижняя частота учащающей стимуляции – 10 мсек, верхняя частота учащающей стимуляции – 5 мсек. Предсердные экстрасистолы (за исключением очень поздних) не распознаются как физиологическое явление, и эти события не приводят к возрастанию частоты стимуляции. Данный алгоритм “кондиционирования” ритма приводит к тому, что стимуляция предсердий с частотой, незначительно превышающей собственный ритм, проводится по меньшей мере в течение 95 % времени работы кардиостимулятора.

При каждом программировании выполнялось распечатывание накопленной в памяти кардиостимулятора информации. Использовались сведения:

- продолжительность работы кардиостимулятора;
- информация о состоянии предсердной и желудочковой стимуляционной активности;
- отчет об эпизодах ФП/ПГ – данные об общей длительности тахиаритмий в днях, минутах, секундах, в процентах за время наблюдения, данные о числе эпизодов наджелудочковых тахиаритмий, их понедельное распределение и процент за неделю;
- отчет о времени работы сердца на частоте в пределах заданного интервала за счет учащающей стимуляции и собственной предсердной активности, отображенный в поинтервальных и процентных значениях (частотно-временная характеристика работы сердца); а также процент вклада динамической учащающей стимуляции предсердий в общую предсердную стимуляционную активность кардиостимулятора;
- число и длительность каждого события, расцененного кардиостимулятором как пароксизм тахиаритмий, с последующей активацией функции AMS, за период от последнего стирания информации до момента измерения: число тахиаритмий, классифицированных по длительности тахиаритмии и по частоте предсердного ритма, установленных кардиостимулятором.

Для оценки профилактической эффективности ДУСП предложен метод сравнения показателей длительности и числа типичных для больных наджелудочковых тахикардий до имплантации кардиостимулятора с аналогичными данными, полученными после имплантации кардиостимулятора. Под профилактической эффективностью понимается уменьшение длительности и числа тахикардий, обусловленное ДУСП. Данные о длительности и числе тахикардий до имплантации кардиостимулятора получены на основе анамнеза, после имплантации кардиостимулятора — из информации, считанной из его памяти путем программирования. При анализе длительности тахикардий за период трех-шести месяцев учащающей стимуляции учитывалась общая длительность эпизодов тахикардий, расцененных кардиостимулятором как пароксизмы ФП/ТП. При анализе числа пароксизмов тахикардий не учитывались данные кардиостимулятора о наличии пароксизмов длительностью менее 6 минут, т.к. они были бессимптомны для больных. Пароксизмы большей длительности, чем до имплантации кардиостимулятора, расценивались как не типичные для больного, учитывались при оценке общего количества тахикардий к 3 и 6 месяцам исследования.

Для оценки профилактической эффективности ДУСП предложено использовать вербальную шкалу оценки. Уменьшение длительности тахикардий на фоне учащающей стимуляции характеризовалось пятью градациями: “нет”, “незначительное”, “умеренное”, “среднее”, “значительное”. Параметризация вербальной шкалы равномерная. Каждой градации соответствуют 20 % диапазона эффективности учащающей стимуляции. Профилактическая эффективность ДУСП во время стационарного этапа оценивалась уменьшением длительности тахикардий на фоне учащающей стимуляции по сравнению с аналогичным по времени периодом без неё. На амбулаторном этапе уменьшение длительности тахикардий на фоне ДУСП в неделю оценивалось в сравнении с дооперационными значениями средненедельной длительности тахикардий. Выявленные уменьшения длительности наджелудочковых тахикардий соответствовали градации:

- “нет”, если уменьшение было в пределах от нуля до 20 %;
- “незначительное”, если уменьшение было в пределах от 21 до 40 %;
- “умеренное”, если уменьшение было в пределах от 41 до 60 %;
- “среднее”, если уменьшение было в пределах от 61 до 80 %;
- “значительное”, если уменьшение было в пределах от 81 до 100 %.

Для оценки наличия клинической эффективности ДУСП по изменению длительности тахикардий на фоне учащающей стимуляции выбран порог приемлемой эффективности, равный уменьшению длительности тахикардий на 50 %. Изменение длительности тахикардий на фоне учащающей стимуляции больше 50 % от дооперационных значений или от значений длительности наджелудочковых тахикардий в стационаре на фоне стимуляции без динамической учащающей стимуляции предсердий интерпретировались как “значимые” и соответствовали положительному эффекту.

После третьего месяца учащающей стимуляции тактика ведения больных зависела от результатов сравнения данных длительности наджелудочковых тахикардий до имплантации и состояния больного после имплантации кардиостимулятора. Больные с положительным эффектом от ДУСП продолжали участие в исследовании далее. При уменьшении длительности тахикардий в течение

отдаленного послеоперационного периода менее чем на порог эффективности, или при увеличении длительности пароксизмов по сравнению с дооперационными данными, эффективность ДУСП признавалась недостаточной. Больным данная функция инактивировалась, подбирались антиаритмическая терапия или осуществлялось интервенционное лечение тахиаритмий.

В результате обработки ЭКГ данных, полученных за три месяца учащающей стимуляции, а также данных четвертого программирования кардиостимулятора, у больных, имевших на начало исследования изолированные формы фибрилляции предсердий и трепетания предсердий / предсердной тахикардии, были выявлены сопутствующие аритмии. Помимо этого, к третьему месяцу учащающей стимуляции из исследования был исключен ряд больных. Тактика ведения данных больных зависела от причины исключения. Так, при дислокации предсердного электрода (у 2 больных) функция ДУСП инактивировалась, режим стимуляции подвергнулся перепрограммированию с DDD на VVI, подбирались медикаментозная терапия. При нарушении условий исследования (2 больных начали принимать кордарон в течение трех месяцев учащающей стимуляции) за больными продолжалось наблюдение, но полученные результаты не были включены в данное исследование.

У 5/67 (7,5%) больных ДУСП привела к учащению стенокардитических болей в сроки от нескольких дней до месяцев после её активации. У троих из них сердце работало максимальный процент времени на частоте от 70 до 89 имп/мин, у двоих – на частоте от 90 до 109 имп/мин. Данным больным учащающая стимуляция была отключена, что привело к уменьшению болей в сердце без дополнительного приема антиангинальных средств. Им также подобрана антиаритмическая терапия, которая дала положительный эффект. Похожая картина наблюдалась и в ряде других исследований. Так в исследовании SEPT (Side Effects of Pacing Therapy — побочные эффекты стимуляционной терапии) была показана хорошая переносимость алгоритмов, идущих по пути учащения сердечной деятельности. Однако, у 2/32 (6,3%) больных произошло увеличение выраженности стенокардии ввиду увеличения среднесуточной частоты сокращения сердца. Новикова Т.Н. с соавт. (2005) отмечали такую же картину в 4/15 (26,7%): также как и в нашем исследовании, после смены режима стимуляции, нормализация частотного профиля сердечной деятельности приводила к уменьшению приступов стенокардии.

В нашем исследовании наблюдалось некорректное распознавание пароксизмов тахиаритмий кардиостимулятором в виде дробления одного пароксизма на множество мелких, субъективно не различаемых больными. Четверем больным (6%), путем перепрограммирования, восстановлена объективизация кардиостимулятора в распознавании тахиаритмий. У троих больных (4,5%) перепрограммирование не достигло ожидаемого улучшения. Однако, учитывая значительное уменьшение у них длительности пароксизмов тахиаритмий, функция ДУСП не была отключена, но данные этих больных были исключены из нашего исследования из-за невозможности проведения объективного учета числа тахиаритмий. За ними продолжено наблюдение вне рамок данного исследования. Выявленная ситуация в большинстве случаев наблюдалась у больных, пароксизмы тахиаритмий которых шли по механизму *macro re-entry*. Вероятно, ритмичная циркуляция волны возбуждения предсердий по большему, чем при фибрилляции предсердий кругу *re-entry*, приводит к тому, что предсердная эктопическая активность при ТП/ПТ достигает желудочки через равные

промежутки времени. Часть предсердных сокращений попадает в так называемый постпредсердный желудочковый рефрактерный период ЭКС, когда кардиостимулятор не способен их различить и не воспринимает излишнюю предсердную активность как эктопическую. В работе Lozano I.F. (2003) указывается, что такие эпизоды могут возникать из-за особенностей имплантируемых биполярных предсердных электродов, имеющих короткую межполостную дистанцию. В некоторых случаях это приводит к невосприимчивости предсердных волн из-за низкой чувствительности, или из-за наличия так называемой отдаленной чувствительности к R сигналу (FFRS), что требует исключения данных эпизодов из анализа.

Учитывая выявление к периоду $T_{\text{дупл3}}$ сопутствующих аритмий и исключение ряда больных из исследования, окончательно численный состав групп был сформирован к третьему месяцу исследования (табл.3).

Участие в исследовании продолжили 55 больных, из них в группу ТП/ПТ вошли 12 (22 %) больных, в группу ФП – 17 (31 %) больных, 26 (47 %) больных – вошли в группу КОМБИ. Как видно из таблицы 3, группы сопоставимы между собой по возрастно-половой характеристике и состоянию риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений ($p > 0,05$). По клинико-демографическим характеристикам, таким как уровень холестерина, курение больными, давности аритмологического и брадикардического анамнеза, средненедельной длительности и числу тахикардий, профилактическому приему больными антиаритмических препаратов, статистически значимых отличий групп тоже не наблюдалось. Все пароксизмы тахикардий субъективно ощущаемы. Данные комплексного электрокардиографического обследования не выявили межгрупповых различий ($p > 0,05$). Большая выраженность тяжести наджелудочковых тахикардий наблюдалась в группе КОМБИ ($p < 0,05$).

Таблица 3

Клинико-демографическая характеристика больных к третьему месяцу динамической учащающейся стимуляции предсердий

Признак, количество больных, n	Группа			p	
	ТП/ПТ (N=12)	ФП (N=17)	КОМБИ (N=26)		
Возраст, годы (M±SD)	70,8±4,5	69,6±6,3	64,2±7,7	p#>0,05	
женщин	8	13	18	p**>0,05	
мужчин	4	4	4	p**>0,05	
Риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений	высокий	4	7	7	p**>0,05
	средний	8	10	19	p**>0,05
Средняя длительность тахикардий в неделю до ЭКС, в минутах, me(25-75%)	78,0(68,5– 165,0)	310,3(225, 0– 675,0)	712,5(225, 0– 1350,0)	p* <0,05	
Число пароксизмов в неделю до ЭКС, me(25- 75%)	0,1(0,0–1,0)	1,8(0,0–4, 8)	0,4(0,0–5, 2)	p* <0,05	

*N – численность больных в каждой из групп, n – количество исследуемых больных, M ± SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение, me(25–75%) – медиана (25-й – 75-й процентиля), p – вероятность принять нулевую гипотезу (использовался # – однофакторный дисперсионный анализ, * – критерий Крускала – Уоллиса, ** – двусторонний вариант точного критерия Фишера)*

Полученные в ходе исследования результаты обработаны методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ в

“Microsoft Excel” и Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc.,USA).

Статистической обработке подверглись следующие показатели:

1. проверка нормальности распределения исследуемых признаков осуществлена с помощью критерия Шапиро-Уилка;
2. - исходная однородность сравниваемых групп по клинико-демографическим показателям и данным комплексного ЭКГ-обследования с применением:
 - однофакторного дисперсионного анализа (для проверки значимости различий средних количественных данных, имеющих нормальное распределение);
 - критерия Крускала-Уоллиса (при обработке данных не требующих предположения о нормальности распределения);
 - одно и двухстороннего варианта точного критерия Фишера (при анализе таблиц сопряженности качественных данных);
3. длительность и число тахикардии, состояние предсердной и желудочковой стимуляционной активности, время работы сердца на каждой из частот за счет динамической учащающейся стимуляции предсердий с применением:
 - непараметрического U-критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса (для обработки количественных данных при определении однотипности подгрупп);
 - критерия знаковых рангов Вилкоксона (для сравнения парных наблюдений исследуемых признаков по каждому больному);
 - коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) (для выяснения степени влияния рассматриваемого признака на изменение другого признака);
 - непараметрического аналога дисперсионного анализа повторных измерений – критерия Фридмана (для оценки преемственности изменения признака в разные моменты времени);
4. клиническая значимость выявленных статистически значимых различий изменения изучаемых признаков проводилась путем построения гистограмм их распределения;
5. момент развития первого пароксизма наджелудочковой тахикардии в исследуемых группах на амбулаторном этапе учащающейся стимуляции посчитана актуаральным методом по Kaplan-Meier со статистическими тестами различий в распределении по времени возникновения события, оцененных с помощью теста Жехана-Уилкоксона.

Различия изменения изучаемых признаков признавались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена изменялись в интервале от -1 до $+1$. При

$|r_s| \leq 0,25$ выявлялась слабая корреляция одного признака от другого, при $0,25 < |r_s| < 0,75$ – умеренная корреляция, при $|r_s| \geq 0,75$ – сильная корреляция. При « \leftarrow » значении коэффициента, определяемому по среднему рангу, признаки обнаруживают обратную корреляцию, при « \rightarrow » – связь прямая. Рассчитанный коэффициент корреляции подвергся проверке статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение профилактической антиаритмической эффективности ДУСП у больных синдром слабости синусового узла может быть осуществлено с помощью дифференцированной активации данной функции кардиостимулятора с учетом электрофизиологических критериев тахикардий. Исходя из этого предположения на **первом этапе** нашей работы, проведена оценка влияния учащающейся стимуляции на

состояние длительности и числа различных тахикардий, на изменение состояния предсердной, желудочковой стимуляционной активности по сравнению с обычной стимуляцией в режиме DDD стационарного этапа ДУСП. Осуществлен анализ времени работы сердца на частотах за счет учащающей стимуляции для определения возможности использования рассматриваемых показателей как прогностических факторов эффективности ДУСП у больных с разными вариантами тахикардий. Выявлено, что в группах ФП и КОМБИ у статистически значимо меньшего числа больных наблюдается уменьшение длительности тахикардий на фоне учащающей стимуляции в сравнении с периодом исследования без учащающей стимуляции ($p < 0,05$).

В результате исследования на стационарном этапе учащающей стимуляции были установлены ниже представленные особенности действия учащающей стимуляции на тахикардии (табл.4). Время, проведенное больными на этапах T_{DDDc} и $T_{ДУСПc}$, равноценно во всех группах. Статистически значимое изменение длительности тахикардий наблюдалось лишь в группе ТП/ПТ. Это произошло за счет регистрации на стационарном этапе у одного больного пароксизма трепетания предсердий. Кроме того, у больных группы ТП/ПТ выявлена статистически значимая прямая зависимость увеличения длительности ТП/ПТ от увеличения их числа в раннем послеоперационном периоде, как на фоне учащающей стимуляции, так и при стимуляции в режиме DDD (соответственно, $r_s > 0,7$, $p < 0,05$ и $r_s > 0,93$, $p < 0,01$). В то же время ни у одного больного уменьшения длительности ТП/ПТ на фоне учащающей стимуляции более чем на половину от их значений без ДУСП не выявлено.

Таблица 4

Характеристика длительности, количества пароксизмов наджелудочковых тахикардий в ранние сроки после имплантации электрокардиостимулятора

Группа	Признак	$T_{СТАЦ}$		p
		me(25-75%)		
		ДУСП выкл.	ДУСП вкл.	
ТП/ПТ (N=12)	Длительность наблюдения, в днях	3,0(2,5–4,0)	4,0(3,0–4,0)	0,74
	Длительность НЖТ, в минутах	0,0(0,0–1929,0)	0,14(0,0–350,0)	0,04
	Число эпизодов НЖТ	0,0(0,0–21,0)	1,0(0,0–386,0)	0,50
ФП (N=17)	Длительность наблюдения, в днях	3,0(3,0–3,5)	4,0(3,0–4,0)	0,26
	Длительность НЖТ, в минутах	0,2(0,0–258,0)	0,0(0,0–22,0)	0,08
	Число эпизодов НЖТ	1,0(0–4,0)	1,0(0,0–2,0)	0,53
КОМБИ (N=26)	Длительность наблюдения, в днях	3,0(3,0–4,0)	3,0(3,0–4,0)	0,38
	Длительность НЖТ, в минутах	19,0(0,0–1413,0)	1,0(0,0–1000,0)	0,50
	Число эпизодов НЖТ	1,0(0,0–7,0)	1,5(0,0–7,0)	0,15

N – численность больных в каждой из групп, $T_{СТАЦ}$ – стационарный этап, me(25–75%) – медиана (25-й– 75-й процентиля), НЖТ – распознанные кардиостимулятором эпизоды наджелудочковых тахикардий, p – вероятность принять нулевую гипотезу

Таким образом, при активации ДУСП в стационаре у большего количества больных не наблюдается профилактического антиаритмического эффекта в ранние сроки после имплантации кардиостимулятора.

Реализация учащающей стимуляции обеспечивается за счет двух компонентов: предсердного и стимуляционного. Комбинация данных компонентов на заданной

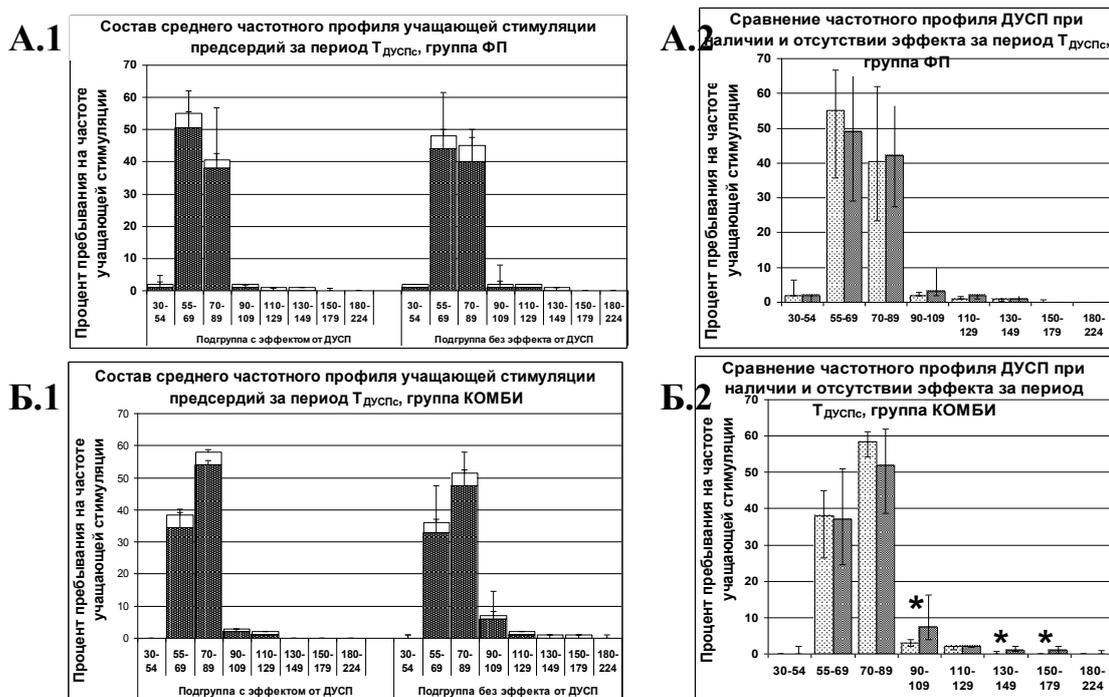
частоте ритма характеризует работу сердца на данной частоте. Автором выдвинута гипотеза о зависимости результатов профилактического действия ДУСП от времени работы сердца на заданных кардиостимулятору частотах стимуляции. Характеристика времени работы сердца на фоне учащающейся стимуляции в каждой из групп на заданных частотах представлена на рис.1 в виде медианы и 25, 75 перцентиля, учитывая не подчинение признаков закону нормального распределения.



По оси абсцисс – заданный интервал частот для ДУСП (в импульсах в минуту);
 Время работы сердца на частотах в пределах заданного интервала за счет компонента ДУСП:
 □ – предсердного, ▨ – стимуляционного; † – 75-й и 25-й перцентильный интервал
Рис.1. Процент времени работы сердца больных на частотах в пределах заданного интервала на фоне динамической учащающейся стимуляции предсердий в группах ТП/ПТ, ФП, КОМБИ вне зависимости от эффективности ДУСП в раннем послеоперационном периоде

Как видно из рис.1, во всех группах наибольший процент времени сердце работает на частотах от 55 до 89 имп/мин, что связано с активацией функции ДУСП. На долю воспринятой кардиостимулятором собственной предсердной активности приходится менее 12 % времени от общего времени пребывания сердца на каждой из частотных ступеней на фоне динамической учащающейся стимуляции предсердий. Межгрупповых статистически значимых различий времени работы сердца на каждой из частотных ступеней в группах ТП/ПТ, ФП, КОМБИ на стационарном этапе исследования не выявлено. Представленные на рис.1 данные, лишь для группы ТП/ПТ отражают состояние частотно-временных характеристик работы сердца в зависимости от наличия/отсутствия профилактического эффекта ДУСП. Учитывая отсутствие уменьшения длительности ТП/ПТ в раннем послеоперационном периоде, сердце больший процент времени работало с частотой от 70 до 89 имп/мин (в среднем $47,3 \pm 18,3$ % от общего времени стимуляции).

У больных группы ФП (рис.2А), вне зависимости от эффективности ДУСП, на стационарном этапе учащающейся стимуляции сердце больший процент времени находилось на частоте 55-69 имп/мин (в среднем $48,6 \pm 23,9$ % от общего времени наблюдения). Статистически значимых отличий времени работы сердца за счет учащающейся стимуляции на каждой из частот в подгруппах больных, имевших/не имевших уменьшения длительности тахиаритмий, не выявлено ($p > 0,05$).



По оси абсцисс – заданный интервал частот для ДУСП (в импульсах в минуту);
 По оси ординат – процент работы сердца в интервале заданных частот от общего времени исследования; Время работы сердца на частотах в пределах заданного интервала за счет компонента ДУСП: рис.А1,Б1 – – предсердного, – стимуляционного, τ – 75-й перцентильный интервал;
 рис.А.2, Б.2 – – у больных, имеющих уменьшение длительности НЖТ, – у больных, имеющих увеличение длительности НЖТ; \ddagger – 75-й и 25-й перцентильный интервал;

* – $p < 0,05$ – по сравнению с больными, имеющими увеличение длительности НЖТ,
 $p < 0,05$ при значении критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса, $Z_T \geq 1,96$

Рис.2. Процент времени работы сердца больных на частотах в пределах заданного интервала на фоне ДУСП (А.1, Б.1) в зависимости от профилактической антиаритмической эффективности ДУСП в раннем послеоперационном периоде (А.2, Б.2): А – в группе ФП, Б – в группе КОМБИ

У больных группы КОМБИ (рис.2Б) максимальное время сердце работало на частоте 70-89 имп/мин (в среднем $50,3 \pm 16,1$ % от общего времени). Обращает на себя внимание больший процент времени работы сердца на частотах 90-109, 130-149, 150-179 имп/мин у больных группы КОМБИ, имевших увеличение длительности тахиаритмий на фоне учащающей стимуляции, по сравнению с больными, имевшими уменьшение длительности тахиаритмий ($p < 0,05$). Таким образом, на стационарном этапе исследования можно выделить группы больных, у которых кардиостимулятор работает на частотах 130-149, 150-179 имп/мин.

Выявлена зависимость изменения длительности и числа наджелудочковых тахиаритмий от времени работы сердца на частотах в пределах заданных кардиостимулятору интервалов частот (табл.5).

Таблица 5

Зависимость изменения длительности пароксизмальных наджелудочковых тахиаритмий от времени работы сердца на частотах учащающей стимуляции в раннем послеоперационном периоде

Групп	r_s	Длительность тахиаритмий на фоне ДУСП
-------	-------	---------------------------------------

па	Компонент ДУСП	Заданная частота ритма, $T_{ДУСП}$, имп/мин							
		30-54	55-69	70-89	90-109	110-129	130-149	150-179	180-224
ТП/ПТ (N=12)	Стимуляционный	-0,86#	-0,61#	-0,04	0,86#	0,62	0,35	0,23	0,00
	Предсердный	-0,72#	-0,38	0,02	0,87#	0,00	0,54	0,72#	0,59
	Общий	-0,86#	-0,58	-0,04	0,81#	0,47	0,54	0,49	0,59
ФП (N=17)	Стимуляционный	0,41	-0,35	0,06	0,49#	0,57#	0,26	0,44	0,00
	Предсердный	0,38	-0,71#	0,17	0,57#	0,60#	0,45#	0,43#	0,65#
	Общий	0,41	-0,40	0,15	0,59#	0,68#	0,42	0,46#	0,65#
КОМБИ (N=26)	Стимуляционный	-0,01	-0,38#	-0,003	0,29	0,32	0,44#	0,39	0,00
	Предсердный	0,12	-0,40#	0,27	0,50#	0,46#	0,49#	0,75#	0,61#
	Общий	0,04	-0,35#	-0,01	0,41#	0,49#	0,54#	0,68#	0,61#

ДУСП – динамическая учащающаяся стимуляция предсердий, N – численность больных в каждой из групп, $T_{ДУСП}$ – стационарный этап ДУСП, имп/мин – импульсы в минуту, r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, # – при $p < 0,05$: для группы ТП/ПТ при $r_s > 0,587$, для группы ФП при $r_s > 0,485$, для группы КОМБИ при $r_s > 0,390$

Как видно из таблицы 5, в группе ТП/ПТ чем меньше значение времени сердце работает на частоте стимуляции 30-54 имп/мин и осуществляется стимуляция с частотой 55-69 имп/мин, и чем больше на частоте 90-109 имп/мин, тем больше длительность пароксизмов ТП/ПТ на фоне учащающейся стимуляции. Чем больше времени собственная предсердная активность регистрируется на частоте 150-179 имп/мин, тем длиннее пароксизмы ТП/ПТ. Увеличению длительности тахиаритмий способствует уменьшение времени работы сердца на частотах 55-69 имп/мин в группе КОМБИ. Увеличение времени работы сердца на частотах более 90 имп/мин у больных в группах ФП и КОМБИ способствовало удлинению пароксизмов тахиаритмий. Кроме того, у тех, кто имел удлинение тахиаритмий на фоне учащающейся стимуляции, и собственная предсердная активность регистрировалась на частотах более 150 имп/мин. В отношении изменения числа тахиаритмий от времени работы сердца на частотах динамической учащающейся стимуляции предсердий наблюдаются аналогичные корреляционные зависимости.

Таким образом, на этапе $T_{ДУСП}$ работа сердца больных исследуемых групп осуществляется преимущественно на физиологических частотах — 55 - 89 имп/мин. Удлинению пароксизмов тахиаритмий и увеличению их числа способствует наличие собственной предсердной активности и стимуляция за счет динамической учащающейся стимуляции предсердий на частотах более 90-109 имп/мин.

При анализе работы кардиостимулятора на стационарном этапе учащающейся стимуляции выявлено, что ДУСП приводит к изменению процента предсердной и желудочковой стимуляции (табл.6). Изменение состояния желудочковой стимуляции под влиянием учащающейся стимуляции статистически не значимо ($p > 0,05$). В группе ТП/ПТ показатели желудочковой стимуляции больше, чем в группах ФП и КОМБИ. Учащающаяся стимуляция способствует клинически значимому увеличению доли общей предсердной стимуляционной активности в среднем от 10-40 % от общего времени стимуляции до 92-97 % за счет уменьшения работы собственного ритма сердца.

Таблица 6

Характеристика состояния стимуляционной активности на фоне учащающейся стимуляции в ранние сроки после имплантации электрокардиостимулятора

Группа	Признак, в %	ДУСП выкл.	ДУСП вкл.	p
		me(25-75%)		
ТИЛП (N=12)	Общая предсердная стимуляция	10,5(5,0–48,0)	92,0(86,0–94,5)	<0,01
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	0(0–0)	75,0(68,0–84,0)	<0,01
	Стимуляция желудочков	44,0(1,0–78,5)	10,5(1,0–22,0)	0,06
ФП (N=17)	Общая предсердная стимуляция	41,0(22,0–88,0)	97,0(94,0–99,0)	<0,01
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	0(0–0)	25,0(9,0–78,0)	<0,01
	Стимуляция желудочков	6,0(1,0–17,0)	2,0(1,0–9,0)	0,84
КОМБИ (N=26)	Общая предсердная стимуляция	29,0(18,0–43,0)	95,0(92,0–97,0)	<0,01
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	0(0–0)	50,0(37,0–75,0)	<0,01
	Стимуляция желудочков	5,0(1,0–20,0)	2,5(1,0–15,0)	0,98

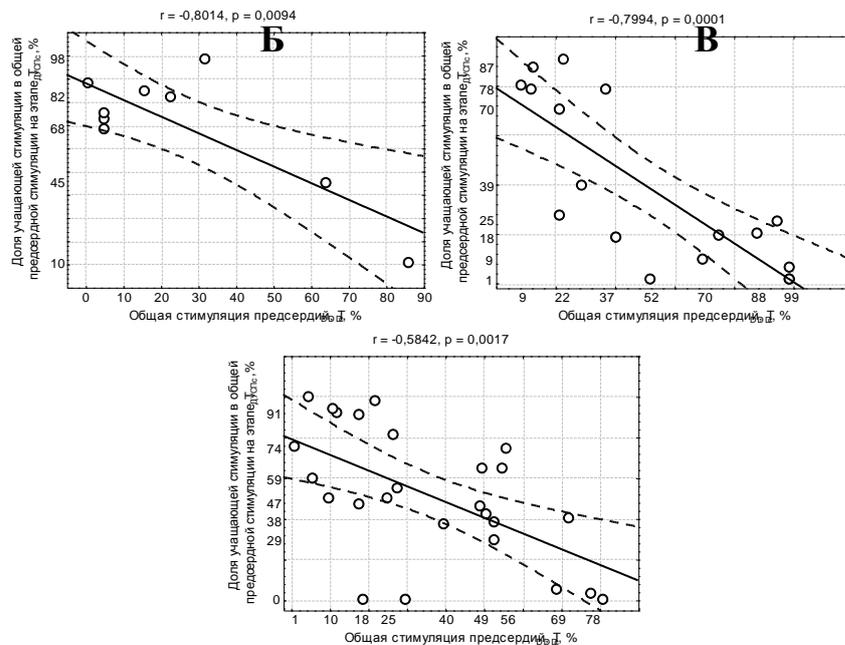
N – численность больных в каждой из групп, *me*(25–75%) – медиана (25-й– 75-й процентиля), *p* – вероятность принять нулевую гипотезу

Аналогичная картина изменения предсердной стимуляционной активности отмечена рядом авторов. Так, статистически значимое увеличение процента времени предсердной стимуляции на фоне активации алгоритмов превентивной стимуляции по отношению к обычной стимуляции наблюдалось:

- в исследовании ATTEST – увеличение с 75% до 98% (Lee M.A. с соавт., 2003);
- в исследовании ADOPT – увеличение с 68% до 93% (Carlson M.D. с соавт., 2003);
- в исследовании SEPT – увеличение с 64% до 95% (Cervellati D. с соавт., 2005);
- Israel C.W. и Konz K.H. с соавт. (2006) – увеличение с 62% до 97%.

Автором выдвинута гипотеза о зависимости изменения длительности и числа наджелудочковых тахикардий от состояния предсердной и желудочковой стимуляции на фоне учащающейся стимуляции. В условиях Т_{ДУСП} получено прямое статистически значимое корреляционное влияние лишь от состояния желудочковой стимуляции и только в группе ФП. Влияние предсердной стимуляции на исследуемые параметры – не значимое. При активации динамической учащающейся стимуляции предсердий в раннем послеоперационном периоде во всех группах было выявлено, что чем меньше у больного доля общей предсердной стимуляционной активности в режиме стимуляции DDD без учащающейся стимуляции, тем больший вклад оказывает учащающаяся стимуляция в изменение данного показателя на фоне ДУСП (рис.3).

А



○ – показатели предсердной стимуляционной активности без ДУСП и соответствующие им доли предсердной стимуляции, обусловленные учащающей стимуляцией;
 ——— линия регрессии; - - - - - 95% доверительный интервал для линии регрессии

Рис.3. Соотношение общей предсердной стимуляции без динамической учащающей стимуляции предсердий и доли предсердной стимуляции, обусловленной учащающей стимуляцией, в раннем послеоперационном периоде в группах: А – ТП/ПТ, Б – ФП, В – КОМБИ

Таким образом, динамической учащающей стимуляции предсердий приводит к клинически значимому увеличению доли общей предсердной стимуляционной активности, вне зависимости от наличия профилактической эффективности ДУСП. Наибольший вклад ДУСП в данное увеличение наблюдается у больных, имеющих меньший процент предсердной стимуляции без учащающей стимуляции. Изменение желудочковой стимуляции на фоне ДУСП клинически не значимо.

На втором этапе нашей работы, с учетом протокола исследования, проведена оценка влияния учащающей стимуляции у больных групп ФП и КОМБИ в течение трех месяцев. В группе ТП/ПТ наблюдение длилось 6 месяцев (см. стр.6). Было установлено действие учащающей стимуляции на тахикардии в течение $T_{ДУСП3}$ и $T_{ДУСП6}$ (табл.7).

Таблица 7

Характеристика длительности и числа пароксизмов наджелудочковых тахикардий в отдаленные сроки после имплантации электрокардиостимулятора

Группа	Признак, в неделю	me (25-75%)			К $T_{ДУСП3}$ p*	К $T_{ДУСП6}$ p**
		Исходно	$T_{ДУСП3}$	$T_{ДУСП6}$		
ТП/ПТ (N=12)	Длительность НЖТ, в минутах	78,0(68,5–165,0)	5,7(0,4–17,0)	15,5(1,5–31,4)	0,02	<0,01
	Число типичных по длительности НЖТ	0,1(0,0–1,0)	0,0(0,0–0,6)	0,0(0,0–0,4)	0,06	0,01
ФП (N=17)	Длительность НЖТ, в минутах	310,3(225,0–675,0)	188,6(4,6–1823,0)	—	0,68	—
	Число типичных по длительности НЖТ	1,8(0,0–4,8)	1,1(0,0–4,6)	—	0,72	—

КОМБИ (N=26)	Длительность НЖТ, в минутах	712,5(225,0– 1350,0)	905,5(315,0–4541 ,3)	–	<0,01	–
	Число типичных по длительности НЖТ	0,4(0,0–5,2)	0,3(0,0–3,2)	–	0,35	–

N – численность больных в каждой из групп, НЖТ – наджелудочковые тахикардии, Исходно – данные о средненедельной длительности и числе НЖТ до имплантации ЭКС, T_{ДУСП3} – третий месяц ДУСП, T_{ДУСП6} – шестой месяц ДУСП, me(25–75%) – медиана (25-й– 75-й процентили), *p* – вероятность принять нулевую гипотезу (использовался * – критерий знаковых рангов Вилкоксона, ** – критерий Фридмана)

Как видно из таблицы 7, статистически значимые изменения длительности тахикардий наблюдались в группе КОМБИ к третьему месяцу учащающей стимуляции и в группе ТП/ПТ до шестого месяца. Изменение числа тахикардий выявлено лишь в группе ТП/ПТ к шестому месяцу учащающей стимуляции (*p* = 0,01).

Влияние учащающей стимуляции на изменение средненедельных значений длительности и числа наджелудочковых тахикардий в отдаленном послеоперационном периоде от их дооперационных значений представлено для группы ТП/ПТ на рис.4, для группы ФП на рис.5, для КОМБИ на рис.6. Точками показаны значения длительности (рис.4А, 5А, 6А) и числа тахикардий (рис.4Б, 5Б, 6Б) каждого больного (значения представлены на оси ординат). Направление изменений длительности и числа тахикардий под влиянием учащающей стимуляции показаны линиями, соединяющими пары точек. По оси абсцисс этапы исследования: исходно – данные дооперационных значений, 3мес – период T_{ДУСП3}, 6мес – T_{ДУСП6}. Оси ординат и кривые разорваны, разрывы обозначены короткими косыми параллельными линиями, показывающими большой разброс значений переменной. Значок (*) – показатель статистической значимости различия исследуемых параметров по сравнению с исходными при *p* < 0,05 (использовался критерий Вилкоксона). Наличие значка означает наличие различий, отсутствие значка – их отсутствие.

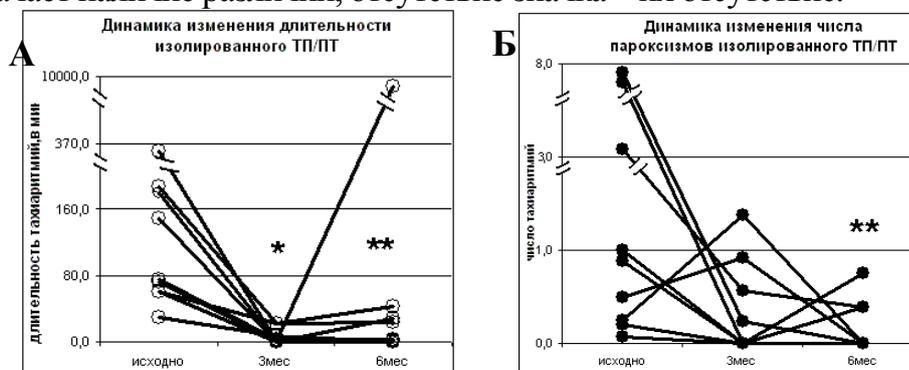


Рис.4. Состояние средненедельной длительности и общего числа пароксизмов ТП/ПТ к третьему и шестому месяцам динамической учащающей стимуляции предсердий

Как видно из рис.4А, в группе ТП/ПТ к третьему месяцу учащающей стимуляции наблюдается статистически значимое уменьшение длительности типичных для больных пароксизмов трепетания предсердий / предсердной тахикардии (*p* = 0,01). В среднем за неделю уменьшение произошло со 75 до 3 минут. Уменьшение числа пароксизмов в группе ТП/ПТ к третьему месяцу статистически не значимо (рис.4Б). К шестому месяцу учащающей стимуляции у 10/12 больных сохранилось уменьшение длительности пароксизмов ТП/ПТ. В среднем за неделю уменьшение произошло с 75 до 3 минут. У одной больной уменьшение длительности тахикардий было менее, чем на половину от дооперационных значений. У одного больного развился затянувшийся пароксизм трепетания предсердий, по поводу чего выполнена

РЧА каватрикуспидального истмуса. У больных с отсутствием эффекта к шестому месяцу учащающей стимуляции до операции длительности тахикардии составляла менее 60 минут в неделю ($r_s = 0,65$, $p = 0,02$). К шестому месяцу ДУСП уменьшение числа пароксизмов выявлено у 7/12 больных. В среднем уменьшение числа тахикардий наблюдалось с 1 пароксизма в неделю исходно до 1 пароксизма в десять дней на фоне учащающей стимуляции. Двое больных к шестому месяцу закончили участие в исследовании в связи с отсутствием статистически значимого уменьшения длительности ТП/ПТ от дооперационных значений. Наибольшее уменьшение длительности и числа ТП/ПТ выявлено в первые три месяца ДУСП ($p < 0,05$).

Таким образом, антиаритмическая работа динамической учащающей стимуляции предсердий в отношении наджелудочковых тахикардий, идущих по механизму macro re-entry, оценивается эффективной до шести месяцев учащающей стимуляции.

Как видно из рис.5А, к третьему месяцу в группе КОМБИ произошло статистически значимое увеличение длительности пароксизмов по сравнению с дооперационными значениями у 16/26 больных ($p > 0,01$). В среднем к третьему месяцу учащающей стимуляции произошло увеличение длительности тахикардий в неделю с 960 минут до имплантации кардиостимулятора до 2603 минут на фоне учащающей стимуляции ($p = 0,012$). Причем, у 5/26 больных пароксизмальная форма фибрилляция предсердий перешла в постоянную. Двоим из них для контроля частоты ритма выполнена РЧА атриовентрикулярного (АВ) соединения. У одного больного — развился инсульт, один больной — умер по неустановленной причине.

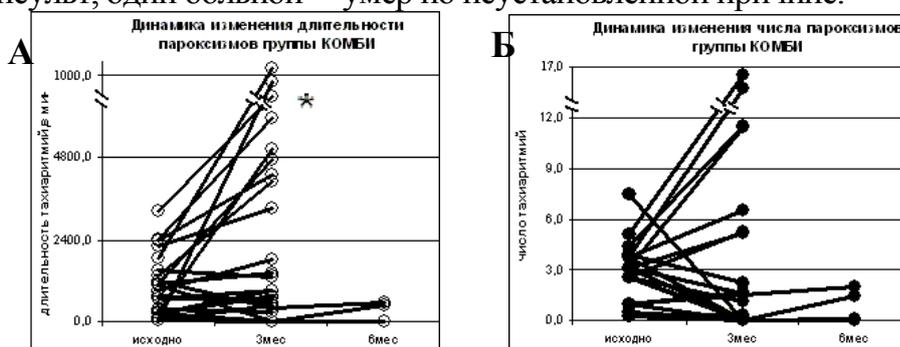


Рис.5. Состояние средненедельной длительности и общего числа пароксизмов тахикардий в группе КОМБИ к третьему и шестому месяцам динамической учащающей стимуляции предсердий

У 12/26 больных к третьему месяцу ДУСП зарегистрированные тахикардии были продолжительнее, чем до имплантации кардиостимулятора, хотя рецидивы возникали реже (рис.5Б). Увеличение числа типичных для больного тахикардий наблюдалось в среднем за неделю с 3 пароксизмов до имплантации кардиостимулятора до 4 пароксизмов наджелудочковых тахикардий на фоне ДУСП ($p = 0,35$). Уменьшение длительности тахикардий, менее чем на половину от дооперационных значений, отмечено у 3/26 больных ($p = 0,11$). У больных группы КОМБИ с отсутствием эффекта к третьему месяцу ДУСП, до операции длительность тахикардии составляла более 250 минут в неделю ($r_s = -0,47$, $p = 0,02$). Лишь у 7/26 больных выявлено уменьшение длительности и числа пароксизмов более чем на половину от дооперационных значений ($p = 0,02$). За данными больными было продолжено наблюдение до шестого месяца. Однако, к Т_{ДУСП6} и у них произошло увеличение длительности и числа пароксизмов ($p = 0,17$).

Таким образом, профилактическая антиаритмическая работа динамической учащающей стимуляции предсердий в отношении наджелудочковыми тахиаритмий, идущих по механизмам *micro* и *macro re-entry*, может быть оценена как не эффективная в течение первых трех месяцев стимуляции.

Как видно из рис.6А, у 7/17 больных группы ФП к третьему месяцу учащающей стимуляции отмечено уменьшение длительности типичных для больных пароксизмов более чем на половину от дооперационных значений ($p < 0,01$). У 3/17 больных уменьшение было незначительным ($p = 0,11$). А у 7/17 больных выявлено увеличение длительности фибрилляции предсердий ($p = 0,02$). В среднем к третьему месяцу учащающей стимуляции в группе ФП имелась тенденция к увеличению длительности тахиаритмий за неделю с 590 минут до имплантации кардиостимулятора до 959 минут на фоне учащающей стимуляции ($p = 0,68$). Двоим больным для контроля частоты ритма выполнена РЧА АВ соединения. У одного больного — развился инсульт, один больной умер от острого инфаркта миокарда.

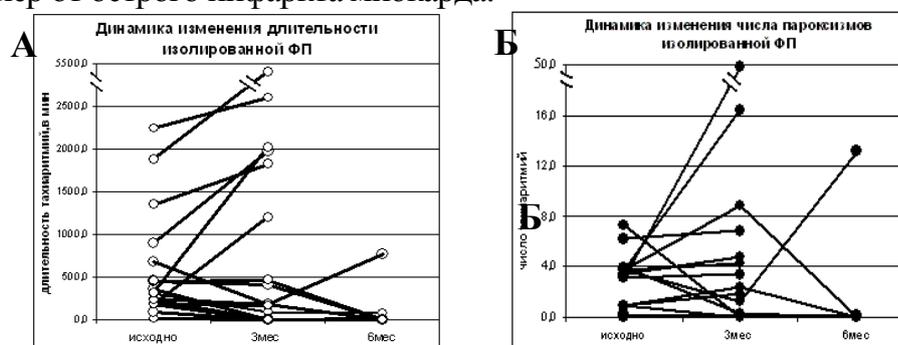


Рис.6. Состояние средненедельной длительности и общего числа пароксизмов фибрилляции предсердий в группе ФП к третьему и шестому месяцу динамической учащающей стимуляции предсердий

Влияние учащающей стимуляции на изменение числа пароксизмов фибрилляции предсердий к третьему месяцу не однозначно (см. рис. 6Б). У 7/17 больных отмечено значительное увеличение как общего числа пароксизмов, так и увеличение их длительности, в связи с чем эти больные закончили участие в исследовании. В среднем увеличение числа типичных для больного тахиаритмий к третьему месяцу учащающей стимуляции наблюдалось с 3 пароксизмов исходно до 5 пароксизмов на фоне ДУСП ($p=0,72$), увеличение длительности тахиаритмий за неделю с 590 минут до имплантации кардиостимулятора до 959 минут на фоне учащающей стимуляции ($p = 0,68$). У большего числа больных с отсутствием эффекта к третьему месяцу учащающей стимуляции, до операции длительность тахиаритмии составляла более 300 минут в неделю ($r_s = - 0,51$, $p = 0,03$). Однако, из 7/17 больных, имевших положительный эффект ДУСП к $T_{ДУСП}$, к шестому месяцу у пятерых из них сохранялось данное положительное влияние. Больным, имевшим незначительное уменьшение длительности пароксизмов фибрилляции предсердий или их удлинение, подобрано медикаментозное антиаритмическое лечение.

Таким образом, профилактическое влияние ДУСП в отношении тахиаритмий, идущих по механизму *micro re-entry* оценивается как не достаточно эффективное уже в течение первых трех месяцев учащающей стимуляции.

Для выявления профилактической антиаритмической эффективности ДУСП на наджелудочковые тахиаритмии в послеоперационном периоде проведена оценка

развития первого пароксизма тахикардии. Так, на 1-ой неделе учащающейся стимуляции у большего числа больных группы КОМБИ развился пароксизм наджелудочковой тахикардии в сравнении с группой ФП ($p = 0,03$). В то же время не выявлено различий между больными групп КОМБИ и ТП/ПТ ($p = 0,11$) и групп ФП и ТП/ПТ ($p = 0,82$).

Полученные в нашем исследовании данные о различной эффективности ДУСП в отношении тахикардий, по-видимому, могут быть объяснены разным патогенезом этих тахикардий. При всех формах наджелудочковых тахикардий в предсердиях возникают эктопические очаги и механизм re-entry, что приводит к генерации большого числа предсердных импульсов. В отличие от фибрилляции предсердий, где преобладает macro re-entry, при ТП/ПТ распространение возбуждения очагов патологического автоматизма происходит по кругу большого радиуса. Число предсердных импульсов при трепетании предсердий не превышает 300 – 400 имп/мин, при предсердной тахикардии колеблется от 100-120 до 150-200 имп/мин. Возникают они ритмично и достигают желудочков через равные промежутки, то есть формируется АВ блокада 2:1, 3:1, редко — 1:1. В работе Попова С.В. с соавт. (2005) использование внутрисердечного электрофизиологического исследования позволило выявить прогрессирование процессов электрического ремоделирования миокарда предсердий у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, что приводило к нарушениям как атриовентрикулярной, так и внутрижелудочковой проводимости. При этом наблюдается снижение эффективности медикаментозной терапии и трансформация пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в хроническую. К тому же, вероятно, отсутствие эффективности ДУСП в группе больных КОМБИ, а также низкая эффективность в группе ФП могут быть объяснены и тем, что в нашем исследовании принимали участие больные, имевшие такие факторы низкой вероятности сохранения синусового ритма по данным Американского Кардиологического Колледжа (2001) как: возраст 75 лет у больных ИБС, наличие частых (1 раз в месяц и чаще) приступов фибрилляции предсердий, части которых для купирования требовалось внутривенное введение антиаритмических препаратов или электрической кардиоверсии. По данным Suttorp M.J. с соавт. (1993) также фактором риска частых рецидивов пароксизмальной фибрилляции предсердий (более 1 раза в месяц) является и женский пол, а в нашем исследовании женщины составили 67%.

Оценки эффективности превентивных механизмов стимуляции у больных, имеющих macro re-entry тахикардии, в доступной нам литературе не встретилось. Относительно действия ДУСП при первичной имплантации электродов в стандартные предсердно-желудочковые позиции (как и в нашем исследовании) было выполнено лишь одно исследование — ADOPT (2003), и только в отношении пароксизмов фибрилляции предсердий. Было выявлено 25% уменьшение общей продолжительности симптомной фибрилляции предсердий при использовании ДУСП (2,5% в контрольной группе по сравнению с 1,87% в группе лечения). Среднее число пароксизмов ФП, качество жизни пациентов и количество госпитализаций оставались без изменений. При сравнении с нашими результатами обращает внимание то обстоятельство, что в ADOPT учитывалось не изменение общей длительности наджелудочковых тахикардий, а изменение числа дней наблюдения за больным, в течение которых был зарегистрирован любой по длительности симптоматичный эпизод фибрилляции предсердий, что по данным Israel C. W. (2004) не может быть

принято за объективный критерий при оценке влияния превентивной стимуляции на ФП (для количественной оценки ФП пациенты регистрировали эпизоды аритмии с помощью внешнего ЭКГ- передатчика). К тому же, имевшееся в ADOPT незначительное уменьшение общего числа эпизодов фибрилляции предсердий, определенное запоминающим прибором, связано не с истинным изменением числа тахиаритмий, а с относительной бесчувственностью алгоритма переключения режима стимуляции при распознавании тахиаритмий в использованных в ADOPT кардиостимуляторах по сравнению с сегодняшними устройствами (Schuchert A., 2003).

Во всех группах нами выявлено статистически значимое влияние значений длительности и числа пароксизмов тахиаритмий (как исходных, так и стационарных) на изменение лишь длительности пароксизмов наджелудочковые тахиаритмии к третьему месяцу динамической учащающей стимуляции предсердий (табл.8).

Таблица 8

Влияние длительности и числа наджелудочковых тахиаритмий на дооперационном и в раннем послеоперационном периоде на их изменение к третьему месяцу учащающей стимуляции предсердий

r_s		К третьему месяцу ДУСП					
		длительность тахиаритмии			число тахиаритмии		
		ТП/ПТ (N=12)	ФП (N=17)	КОМБИ (N=26)	ТП/ПТ (N=12)	ФП (N=17)	КОМБИ (N=26)
Длительность тахиаритмии	исходно	-0,09	0,77#	0,61#	0,04	0,38	0,09
	T _{DDDC}	0,64#	0,54#	0,50#	-0,25	0,15	0,20
	T _{ДУСПс}	0,65#	0,50#	0,55#	0,23	0,18	0,16
Число тахиаритмии	исходно	0,72#	0,77#	0,28	0,1	0,45	0,36
	T _{DDDC}	0,64#	0,51#	0,38#	-0,25	0,08	0,47#
	T _{ДУСПс}	0,54	0,36	0,41#	0,52	0,08	0,24

ДУСП – динамическая учащающая стимуляция предсердий; исходно – до имплантации кардиостимулятора, T_{DDDC}, T_{ДУСПс} – периоды исследования в стационаре: без ДУСП, с ДУСП; r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, # – при $p < 0,05$ для группы ТП/ПТ при $r_s > 0,587$, для группы ФП при $r_s > 0,485$, для группы КОМБИ при $r_s > 0,390$

Таким образом, профилактическая антиаритмическая эффективность ДУСП сохраняется в течение шести месяцев после ее активации у больных группы ТП/ПТ. У части больных группы КОМБИ действие учащающей стимуляции на наджелудочковые тахиаритмии признано не эффективным уже к третьему месяцу динамической учащающей стимуляции предсердий. Отсутствие эффекта связано с наличием у больных длительных пароксизмов наджелудочковых тахиаритмий как до имплантации кардиостимулятора, так и в раннем послеоперационном периоде во время оценки работы сердца без учащающей стимуляции и на ее фоне.

Учитывая имеющееся к третьему месяцу учащающей стимуляции статистически значимое изменение длительности тахиаритмий в группах ТП/ПТ и КОМБИ (см. табл.7), проведена оценка частотно-временных показателей работы сердца на каждой из частотных ступенях в зависимости от эффекта ДУСП за время третьего-шестого месяцев исследования, используя критерий Манна-Уитни, а также сравнительная оценка частотно-временных показателей работы сердца на каждой из частот стимуляции в отдаленном послеоперационном периоде учащающей стимуляции с данными стационарного этапа, используя критерий Вилкоксона. Рис.7 – для группы

ТП/ПТ за шесть месяцев учащающей стимуляции, на рис.8 — для группы КОМБИ за три месяца учащающей стимуляции.

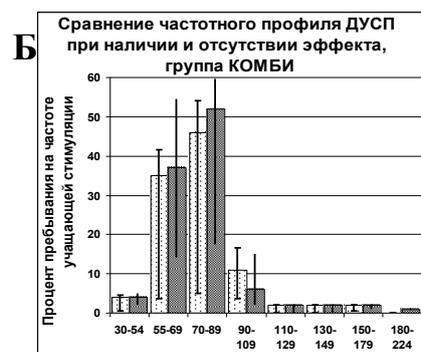
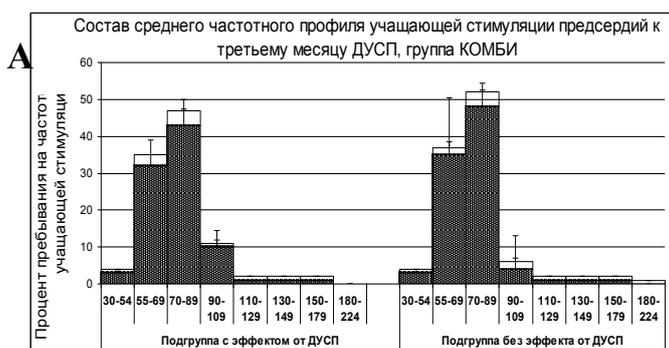
Как видно из рис.7, у больных группы ТП/ПТ, вне зависимости от эффективности ДУСП, к третьему месяцу учащающей стимуляции сердце наибольший процент времени находилось на частоте стимуляции от 70 до 89 имп/мин, также как и на стационарном этапе ДУСП (см. рис.2А). В среднем $50,1 \pm 7,9$ % от общего времени стимуляции против $47,3 \pm 18,3$ % стационарного этапа. Выявлено, что у 2/12 больных группы ТП/ПТ, которые не имели уменьшения длительности тахикардий к $T_{ДУСП}$, сердце большую часть времени работало на частотах 90-109, 110-129 имп/мин, и меньшую — на частотах 55-69 имп/мин ($p < 0,05$), в сравнении с больными, имевшими эффективность от динамической учащающей стимуляции предсердий (рис.7Б). Клиническая значимость получена лишь в отношении времени работы сердца на частотах 110-129 имп/мин.



По оси абсцисс – заданный интервал частот для ДУСП (в импульсах в минуту);
 Время работы сердца к третьему-шестому месяцу ДУСП на частотах в пределах заданного интервала за счет компонента ДУСП: рис.А – – предсердного, – стимуляционного, \uparrow – 75-й перцентильный интервал; рис.Б – – у больных, имеющих уменьшение длительности тахикардий, – у больных, имеющих увеличение длительности тахикардий; \ddagger – 75-й и 25-й перцентильный интервал;
 * – $p < 0,05$ при наличии критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса, равно $7 \geq Z_T \geq 23$,
 Наличие значка означает наличие различий, отсутствие значка – их отсутствие

Рис.7. Процент времени работы сердца больных на частотах в пределах заданного интервала к третьему-шестому месяцу динамической учащающей стимуляции предсердий в группе ТП/ПТ в зависимости от профилактической антиаритмической эффективности ДУСП

Как видно из рис.8А, у больных группы КОМБИ, вне зависимости от эффективности ДУСП, к третьему месяцу учащающей стимуляции сердце наибольший процент времени работало на частоте от 70 до 89 имп/мин, как и на стационарном этапе (см. рис.2Б). В среднем $47,6 \pm 14,8$ % от общего времени стимуляции за $T_{ДУСП}$ против $50,3 \pm 16,1$ % времени стимуляции стационарного этапа. В зависимости от наличия/отсутствия эффекта ДУСП к третьему месяцу статистически значимых различий времени работы сердца на каждой из частот — не выявлено (рис.8 Б).



По оси абсцисс – заданный интервал частот для ДУСП (в импульсах в минуту);
 Время работы сердца к третьему месяцу ДУСП на частотах в пределах заданного интервала за счет: рис.А – – предсердного компонента ДУСП, – стимуляционного, T – 75 процентильный интервал; рис.Б – – у больных, имеющих уменьшение длительности тахиаритмий, – у больных, имеющих увеличение длительности тахиаритмий; ‡ – 75-й и 25-й процентильный интервал;

* – $p < 0,05$ при наличии критерия Манна-Уитни с поправкой Йейтса, равного $Z_T \geq 1,96$,
 Наличие значка означает наличие различий, отсутствие значка – их отсутствие

Рис.8. Процент времени работы сердца больных на частотах в пределах заданного интервала к третьему месяцу динамической учащающейся стимуляции предсердий в группе КОМБИ в зависимости от профилактической антиаритмической эффективности ДУСП

Сравнительная оценка частотно-временных характеристик общей работы сердца больных группы ТП/ПТ к шестому месяцу учащающейся стимуляции и группы КОМБИ к третьему месяцу учащающейся стимуляции на каждой из частот стимуляции с данными стационарного этапа выявила статистически значимые изменения показателей времени работы сердца на частотах 30-54 ($p = 0,02$) и 150-179 имп/мин ($p = 0,04$) в группе ТП/ПТ, в группе КОМБИ – на частотах 30-54 ($p < 0,01$) и более 110 имп/мин ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе ТП/ПТ к шестому месяцу ДУСП у больных, имевших удлинение пароксизмов тахиаритмий, наблюдалось клинически значимое увеличение времени работы сердца на частотах 110-129 имп/мин по сравнению с больными, имевшими уменьшение длительности тахиаритмий. В группе КОМБИ к третьему месяцу ДУСП различий времени работы сердца на каждой из частот в зависимости от наличия/отсутствия профилактической эффективности – не выявлено. Частотно-временные характеристики работы сердца на каждой из частот стимуляции в группе ТП/ПТ и КОМБИ в отдаленном послеоперационном периоде равноценны аналогичным данным стационарного этапа учащающейся стимуляции.

Автором выдвинуто предположение о наличии связи между длительностью и числом наджелудочковых тахиаритмий на фоне трех-шести месяцев учащающейся стимуляции и временем работы сердца на заданных частотах за счет компонентов ДУСП стационарного этапа в группах ТП/ПТ и КОМБИ (в табл.9).

Таблица 9

Зависимость изменения длительности наджелудочковых тахиаритмий в отдаленном послеоперационном периоде ДУСП от времени работы сердца на частотах учащающейся стимуляции в раннем послеоперационном периоде

Группа	r_s	Длительность НЖТ в отдаленном послеоперационном периоде
		Заданная частота ритма, имп/мин

		Компонент ДУСП (стационар)	30-54	55-69	70-89	90-109	110-129	130-149	150-179	180-224
ТП/ПТ (N=12)	Стимуляционный		-0,81#	-0,60#	0,25	0,68#	0,37	0,55	0,43	0,00
	Предсердный		-0,82#	-0,70#	0,01	0,56	0,27	0,62#	0,82#	0,35
	Общий		-0,85#	-0,56	0,25	0,71#	0,46	0,64#	0,67#	0,35
КОМБИ (N=26)	Стимуляционный		-0,16	-0,23	0,08	0,13	0,14	0,11	0,08	0,00
	Предсердный		-0,05	-0,24	0,22	0,18	0,40#	0,12	0,31	0,43#
	Общий		-0,14	-0,25	0,10	0,22	0,28	0,14	0,22	0,43#

ДУСП – динамическая учащающаяся стимуляция предсердий, НЖТ – распознанные кардиостимулятором эпизоды наджелудочковых тахикардий, N – численность больных в каждой из групп, имп/мин – импульсы в минуту, r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, # – при $p < 0,05$: для группы ТП/ПТ при $r_s > 0,587$, для группы КОМБИ при $r_s > 0,390$

Как видно из таблицы 9, в группе ТП/ПТ чем больше значение времени работы сердца за счет стимуляции и предсердной активности на частотах от 30-54, 55-69 имп/мин и чем меньше осуществляется стимуляция на частоте 90-109 имп/мин и предсердная активность на частотах 130-149, 150-179 имп/мин на стационарном этапе, тем меньше длительность пароксизмов ТП/ПТ к шестому месяцу учащающейся стимуляции. В группе КОМБИ чем больше времени сердце работает за счет собственной предсердной активности на частотах 110-129 и 180-224 имп/мин на стационарном этапе ДУСП, тем более длительные пароксизмы к третьему месяцу учащающейся стимуляции.

Уменьшению числа тахикардий к шестому месяцу учащающейся стимуляции в группе ТП/ПТ соответствуют большие значения времени собственной предсердной активности на частотах 55-69 имп/мин и меньшие значения времени предсердной активности на частотах 110-129 имп/мин стационарного этапа учащающейся стимуляции. В группе КОМБИ увеличению числа тахикардий к третьему месяцу ДУСП соответствуют большие значения времени учащающейся стимуляции на частотах 55-69, 70-89 имп/мин.

Таким образом, в группах ТП/ПТ и КОМБИ имеется зависимость изменения длительности и числа наджелудочковых тахикардий в течение отдаленного послеоперационного периода от состояния частотно-временных показателей работы сердца во время стационарного этапа динамической учащающейся стимуляции предсердий.

Оценка изменения параметров стимуляционной активности в течение отдаленного послеоперационного периода учащающейся стимуляции в табл.10. Изменение желудочковой стимуляционной активности во всех группах было статистически не значимо в течение послеоперационного периода. Лишь в группе КОМБИ к третьему месяцу учащающейся стимуляции наблюдаются статистически значимые изменения общей предсердной стимуляции и доли в ней предсердной стимуляции, обусловленной учащающейся стимуляцией, однако выявленные изменения клинически не значимы.

Таблица 10

Характеристика состояния стимуляционной активности на фоне учащающейся стимуляции в отдаленном послеоперационном периоде

Гр уп	Признак, в %	$T_{ДУСПс}$	$T_{ДУСПз}$	$T_{ДУСПб}$	$K_{ДУСПз}$	$K_{ДУСПб}$
----------	--------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

па		me(25-75%)			p*	p**
ТП/ПТ (N=12)	Общая предсердная стимуляция	92,0(92,0–93,0)	93,5(91,0–95,5)	94,0(91,5–95,0)	0,47	0,90
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	75,0(68,0–84,0)	70,5(27,0–84,5)	70,5(47,5–85,0)	0,94	0,63
	Стимуляция желудочков	10,5(1,0–22,0)	11,0(4,0–37,0)	12,0(2,0–56,0)	0,17	0,10
ФП(N=17)	Общая предсердная стимуляция	97,0(94,0–99,0)	94,0(93,0–97,0)	–	0,07	–
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	25,0(9,0–78,0)	60,0(20,0–82,0)	–	0,37	–
	Стимуляция желудочков	2,0(1,0–9,0)	2,0(1,0–9,0)	–	0,59	–
КОМБИ (N=26)	Общая предсердная стимуляция	95,0(92,0–97,0)	92,0(90,0–94,0)	–	0,049	–
	Доля предсердной стимуляции, обусловленной ДУСП	50,0(37,0–75,0)	77,5(50,0–87,0)	–	0,01	–
	Стимуляция желудочков	2,5(1,0–15,0)	2,5(1,0–26,0)	–	0,39	–

*N – численность групп, me(25-75%) – медиана (25-й; 75-й процентиля), p – вероятность принять нулевую гипотезу (использовался * – критерий знаковых рангов Вилкоксона, ** – критерий Фридмана)*

Выявлена статистически значимая обратная связь увеличения длительности тахикардий к третьему месяцу учащающей стимуляции от меньших значений предсердной стимуляционной активности к этому же периоду наблюдения в группе КОМБИ и прямая статистически значимая связь увеличения длительности тахикардий в группе ТП/ПТ от больших значений желудочковой стимуляционной активности к шестому месяцу наблюдения (соответственно, $r_s = -0,39$, $p = 0,03$ и $r_s = 0,66$, $p = 0,04$). Статистически значимых зависимостей изменения длительности тахикардий в отдаленном периоде учащающей стимуляции от состояния предсердной и желудочковой стимуляции на стационарном этапе учащающей стимуляции не выявлено.

Таким образом, по сравнению с периодом активации ДУСП на стационарном этапе учащающая стимуляция в течение трех-шести месяцев не сопровождается клинически значимыми изменениями состояния предсердной и желудочковой стимуляционной активности. Выявлена зависимость изменения длительности пароксизмов тахикардий в отдаленном послеоперационном периоде в группе ТП/ПТ от состояния желудочковой стимуляции и в группе КОМБИ от состояния общей предсердной стимуляции отдаленного периода учащающей стимуляции. Связи с состоянием предсердной и желудочковой стимуляции на стационарном этапе учащающей стимуляции не выявлено. Поэтому, данные параметры стационарного этапа учащающей стимуляции не могут быть использованы при решении вопроса об активации больным ДУСП на длительный срок.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность изолированного применения динамической учащающей стимуляции предсердий у больных с высоким/средним риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений зависит от вида тахикардий.

2. Клинически значимое уменьшение длительности тахиаритмий наблюдается у больных с macro re-entry тахиаритмиями. При наличии и macro и micro re-entry тахиаритмий происходит увеличение длительности пароксизмов в течение ближайших трех месяцев.
3. Длительность и число пароксизмов тахиаритмий в течение отдаленного послеоперационного периода динамической учащающей стимуляции предсердий зависят от их периоперационных значений, а также от значений времени работы сердца на каждой из частот динамической учащающей стимуляции предсердий в условиях раннего послеоперационного периода.
4. Активация динамической учащающей стимуляции предсердий приводит к увеличению общей предсердной стимуляции вне зависимости от вида тахиаритмий. Состояние общей предсердной стимуляции раннего послеоперационного периода динамической учащающей стимуляции предсердий не влияет на длительность наджелудочковых тахиаритмий в отдаленном послеоперационном периоде.
5. Клинически значимого изменения состояния желудочковой стимуляции в течение трех-шести месяцев динамической учащающей стимуляции предсердий не выявлено. У больных с macro re-entry тахиаритмиями в отдаленном послеоперационном периоде увеличение желудочковой стимуляции способствует удлинению тахиаритмий.
6. Динамическая учащающая стимуляция предсердий у больных с высоким/средним риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений может приводить к прогрессированию ишемии миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у больного изолированной формы macro re-entry тахиаритмий возможна монотерапия динамической учащающей стимуляцией предсердий.
2. При регистрации помимо macro re-entry тахиаритмий micro re-entry применение данного метода в качестве монотерапии не рекомендуется.
3. Для решения вопроса о возможности изолированного применения динамической учащающей стимуляции предсердий в качестве антиаритмического профилактического лечения больному синдром слабости синусового узла с наджелудочковыми тахиаритмиями врачу необходимо оценить:
 - возраст больного;
 - риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений;
 - исходную длительность и число наджелудочковых тахиаритмий;
 - вид наджелудочковой тахиаритмии.
4. Необходимо в течение нескольких дней провести оценку времени работы сердца на каждой из частот учащающей стимуляции, а также состояния длительности и числа наджелудочковых тахиаритмий как до активации динамической учащающей стимуляции предсердий, так и на ее фоне по данным программирования электрокардиостимулятора.
5. Наличие длительных пароксизмов тахиаритмий, наличие работы сердца на частотах более 110 имп/мин в раннем послеоперационном периоде могут свидетельствовать об увеличении длительности и числа тахиаритмий в отдаленном послеоперационном периоде.

6. При принятии решения о возможности использования динамической учащающей стимуляции предсердий в качестве монотерапии больному с высоким/средним риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, необходим контроль за состоянием больного, оценка времени работы сердца на каждой из частот учащающей стимуляции. При прогрессировании стенокардитических болей и/или при отсутствии значительного уменьшения длительности и числа наджелудочковых тахикардий, следует отказаться от изолированного использования динамической учащающей стимуляции предсердий.

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жданов А. М., Вотчал Ф. Б., Первова Е. В., Самойленко И. В., Дроздов И. В. Первый опыт клинического применения электрокардиостимулятора с автоматической функцией динамической учащающей стимуляцией предсердий («AF SUPPRESSION») // Вестник аритмологии. — 2004. — №35. — С.63 - 65.
2. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б. Работа функции динамической учащающей стимуляции предсердий в ближайшем послеоперационном периоде после имплантации постоянного электрокардиостимулятора больным с синдромом слабости синусового узла с различными видами пароксизмальных наджелудочковых тахикардий // Научная конференция молодых учёных, посвящённая 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН.: Материалы конференции. — Москва, 2005. — С.218.
3. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б. Оценка эффективности функции динамической учащающей стимуляции предсердий после имплантации постоянного электрокардиостимулятора больным с синдромом слабости синусового узла и различными видами пароксизмальных наджелудочковых тахикардий в ближайшем послеоперационном периоде // Научная конференция молодых учёных, посвящённая 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН.: Материалы конференции. — Москва, 2005. — С.219.
4. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю. Возможности электрокардиостимулятора в профилактике пароксизмальной фибрилляции у больных с синдромом слабости синусового узла // Научная конференция молодых учёных, посвящённая 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН.: Материалы конференции. — Москва, 2005. — С.216.
5. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б. Оценка качества жизни пациентов с синдромом слабости синусового узла и пароксизмальной фибрилляцией предсердий после имплантации электрокардиостимулятора // Научная конференция молодых учёных, посвящённая 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН.: Материалы конференции. — Москва, 2005. — С.169.
6. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б., Жданов А.М. Оценка воздействия overdrive стимуляции на наджелудочковые тахикардии у больных с синдромом слабости синусового узла // VII международный Конгресс “Кардиостим — 2006”: Материалы конгресса. — СПб., 2006. — Вестник аритмологии.— Приложение А. — С.85.
7. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б., Жданов А.М. Оценка воздействия overdrive стимуляции на фибрилляцию предсердий у больных с

- синдромом слабости синусового узла // VII международный Конгресс “Кардиостим — 2006”: Материалы конгресса. — СПб., 2006. — Вестник аритмологии.— Приложение А. — С.85.
8. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б., Жданов А.М. Оценка воздействия overdrive стимуляции у больных с синдромом слабости синусового узла на комбинированную форму наджелудочковых тахикардий // VII международный Конгресс “Кардиостим — 2006”: Материалы конгресса. — СПб., 2006. — Вестник аритмологии.— Приложение А. — С.85.
 9. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Пономаренко В.Б., Жданов А.М. Оценка воздействия overdrive стимуляции у больных с синдромом слабости синусового узла на наджелудочковые тахикардии, идущие по механизму macroentry // VII международный Конгресс “Кардиостим — 2006”: Материалы конгресса. — СПб., 2006. — Вестник аритмологии.— Приложение А. — С.85.
 10. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Жданов А.М. Оценка воздействия учащающей стимуляции на наджелудочковые тахикардии у больных с синдромом слабости синусового узла // Десятая ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых.: Материалы сессии. — М.: Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2006.— Сердечно-сосудистые заболевания. — Т 7. — №3. (Приложение).— С.62.
 11. Первова Е.В., Амирасланов А.Ю., Жданов А.М. Оценка воздействия учащающей стимуляции на наджелудочковые тахикардии у больных с синдромом слабости синусового узла // Десятая ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых.: Материалы сессии. — М.: Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2006.— Сердечно-сосудистые заболевания. — Т 7. — №3. (Приложение).— С.266.
 12. Жданов А.М., Пономаренко В.Б., Первова Е.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с синдромом слабости синусового узла // Вестник аритмологии. — 2006. — № 43. — С.28-33.
 13. Первова Е.В., Жданов А.М. Побочный эффект учащающей стимуляции предсердий // Одиннадцатая ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, 13-15 мая 2007 года.: Материалы сессии. — М.: Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2007.— Сердечно-сосудистые заболевания. — Т 8. — №3. (Приложение).— С.48.
 14. Первова Е.В., Жданов А.М. Состояние предсердной и желудочковой стимуляции при динамической учащающей стимуляции предсердий // Второй Всероссийский съезд аритмологов, 14-16 июня 2007 года: Материалы съезда. — М.:НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2007.— Анналы аритмологии. — №3. (Приложение). — С.97.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	атриовентрикулярный
ГБ	гипертоническая болезнь
ДУСП	динамическая учащающая стимуляция предсердий
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КОМБИ	комбинированная форма наджелудочковых тахикардий
НЖТ	наджелудочковые тахикардии
ПТ	предсердная тахикардия

РЧА	радиочастотная абляция
ТП	трепетание предсердий
T _{СТАЦ}	стационарный этап ДУСП — общий
T _{DDDc}	период исследования на стационарном этапе — кардиостимулятор в режиме DDD + Auto Mode Switch
T _{ДУСПc}	период исследования на стационарном этапе — кардиостимулятор в режиме DDD + ДУСП
T _{ДУСП3}	период исследования в течение первых трех месяцев — кардиостимулятор в режиме DDD + ДУСП
T _{ДУСП6}	период исследования в течение следующих трех месяцев — кардиостимулятор в режиме DDD + ДУСП
СССУ	синдром слабости синусового узла
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКС	электрокардиостимулятор
ФП	фибрилляция предсердий
AMS	Auto Mode Switch (функция автоматического переключения режимов стимуляции в кардиостимуляторе)
DDD	последовательная предсердно-желудочковая стимуляция, запрещаемая Р и R волнами
me	медиана
M	среднее арифметическое значение
SD	стандартное отклонение
p	вероятность справедливости нулевой гипотезы
r _s	коэффициент ранговой корреляции Спирмена