

На правах рукописи

**Муромкина
Анна Владимировна**

**Возможности инструментальной диагностики и терапевтического обучения
пациентов для совершенствования контроля фибрилляции предсердий в
клинической практике**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва –2020

Работа выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России, г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Бунин Юрий Андреевич

заведующий первичным сосудистым отделением
ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и
профпатологией факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Миллер Ольга Николаевна

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Защита диссертации состоится «__»_____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «__»_____ 2020

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

Список сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертония
АПК	аппаратно-программный комплекс
ВРС	вариабельность ритма сердца
ГБ	гипертоническая болезнь
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИвГМА	Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КЖ	качество жизни
КДР	конечный диастолический размер
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ОБУЗ КД	Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Кардиологический диспансер»
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	отношение рисков
СМП	скорая медицинская помощь
СР	синусовый ритм
ТО	терапевтическое обучение
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХМЭКГ	Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧЖС	частота желудочковых сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиограмма
АССХ	Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов
ВНОА	Всероссийское научное общество аритмологов
РЕКВАЗА	РЕгистр КардиоВАскулярных Заболеваний
РКО	Российское кардиологическое общество
РОХМиНЭ	Российское общество Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии
EHRA	European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма)
SF-36	Short Form Medical Outcomes Study – опросник для оценки качества жизни

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Социальная значимость ФП обусловлена постоянно растущей распространенностью данного НРС (Rasmussen LH, et al., 2012; Bjorck S, et al., 2013; Haim M, et al., 2015). ФП ассоциируется не только с увеличением смертности, частоты тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, но и с увеличением потребности в медицинской помощи, частоты госпитализаций, ухудшением КЖ пациентов (Corley SD, et al., 2004).

Для обозначения комплексных мер по профилактике и лечению заболевания с целью уменьшения выраженности его симптомов и повышения КЖ пациентов принят термин «контроль заболевания» (от англ. disease control). Данные отечественных регистров (Бойцов С.А. и др., 2014), анализа оказания экстренной помощи на догоспитальном этапе (Миллер О.Н. и др., 2010) свидетельствуют о недостаточном контроле ФП среди больных с наличием этого заболевания. Несмотря на разработку и внедрение в практическую деятельность лечебных учреждений клинических рекомендаций (Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2012), исследователями констатируются недостаточный уровень обследования пациентов (Бойцов С.А. и др., 2014), низкая частота назначения антикоагулянтов (Протасов К.В. и др., 2013, Линчак Р.М. и др., 2014), неэффективность медикаментозной терапии ФП (Грайфер И.В. и др., 2011).

Отсутствие достаточной эффективности лечения ФП, по современным представлениям, связано с необратимостью и прогрессирующим характером структурных и функциональных изменений, возникающих под воздействием этиологических и/или патогенетических факторов (Jahangir A, et al., 2007; DeVos CB, et al., 2012.). Поскольку эффективный контроль данного состояния остается по-прежнему не до конца решенной задачей, особую актуальность имеет проблема совершенствования мониторинга клинического течения ФП, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов. В настоящее время используются различные подходы к оценке эффективности контроля ФП: определение наличия и тяжести симптомов по шкале EHRA, оценка эффективности контроля ЧЖС в покое и при нагрузке (I. Van Gelder, et al., 2010), безопасности медикаментозной терапии по данным ХМЭКГ, однако указанные методики не дают представления о возможности достижения у больного желаемого лечебного эффекта.

Вместе тем, ХМЭКГ позволяет осуществлять анализ такого информативного и клинически значимого показателя, как ВРС, оценка которого, в случае решения ряда методических вопросов, может внести существенный вклад в повышение эффективности терапии при ФП. Поскольку непременным условием выполнения классической методики определения ВРС является наличие у пациента СР, способы оценки ВРС у больных ФП мало изучены и до сих пор оспариваются. Основанием для применения технологии ВРС при ФП стало установление качественного соответствия показателей ВРС у больных ФП

закономерностям, характерным для лиц с СР (Мартимьянова Л.А., и др., 2003; Грачев С.В. и соавт., 2007). Опыт изучения ВРС при ФП относительно невелик. Оценивалась ВРС перед возникновением пароксизма ФП (Lombardi F, 2004), на фоне затяжных пароксизмов ФП (Мартимьянова Л.А., и др., 2003). Установлена зависимость между показателями ВРС и клинической симптоматикой при ФП (Иванов Г.Г., и др., 2007). Показана возможность использования показателей ВРС для оценки эффективности терапии бета-адреноблокаторами при постоянной форме ФП (Мартимьянова Л.А. и др., 2003). Вместе с тем, не исследованы подходы к изучению особенностей ВРС при различных формах ФП, не разработаны критерии, позволяющие на основе параметров ВРС прогнозировать течение заболевания, в частности, восстановление СР при пароксизмах и достижение эффективного контроля ЧЖС при постоянной форме ФП.

Для улучшения контроля ФП в реальной клинической практике активно разрабатываются обучающие программы для больных ФП (Поздняков Ю.М., и др., 2016), в ряде городов созданы школы для больных: Санкт-Петербурге (Трешкур Т.В., и др., 2007), Архангельске (Рогозина А.С., и др., 2012), Хабаровске (Сироцинская Е.А., и др., 2011), в программу которых входит информирование больных о причинах возникновения данного НРС, клинических проявлениях, способах лечения, роли антикоагулянтной терапии в предотвращении опасных осложнений. Однако в существующих программах уделяется недостаточное внимание формированию у больных навыков самоконтроля и ответственного отношения к лечению, которые способны улучшить индивидуальные результаты терапии. Кроме того, не изучалась долгосрочная клиническая и медико-социальная эффективность подобных технологий.

Таким образом, актуальной научно-практической задачей является проведение комплексного исследования, направленного на разработку новых подходов к совершенствованию контроля ФП, повышение КЖ пациентов, улучшение отдаленных исходов заболевания и достижение более высокой клинической и медико-социальной эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования. Разработать и обосновать способы улучшения контроля ФП и повышения КЖ пациентов путем выявления дополнительных возможностей ХМЭКГ и оценки ВРС при ФП, а также усовершенствования ТО больных с данным нарушением сердечного ритма.

Задачи исследования:

1. Проанализировать структуру и качество неотложной медицинской помощи пациентам с ФП в г. Иваново для обоснования основных направлений совершенствования контроля ФП.

2. Определить дополнительные возможности ХМЭКГ для оценки контроля ЧЖС при постоянной форме ФП и разработать способ количественной оценки эффективности этого контроля.
3. Изучить взаимосвязь показателей ВРС с формой ФП и клинико-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы.
4. Разработать способ прогнозирования исхода пароксизма ФП на основе анализа параметров ВРС на фоне аритмии.
5. Разработать способ прогнозирования возможности достижения эффективного контроля ЧЖС у больных постоянной формой ФП с использованием результатов анализа ВРС.
6. Усовершенствовать программу ТО больных ФП с целью улучшения индивидуального контроля ФП и оценить её долгосрочную клиническую и медико-социальную эффективность, а также влияние на КЖ пациентов.

Научная новизна. Впервые предложены параметры эффективного контроля ЧЖС при постоянной форме ФП по данным ХМЭКГ, ассоциированные с минимальной клинической симптоматикой по шкале EHRA и позволяющие охарактеризовать продолжительность нормосистолии в течение суток. Установлено, что эффективный контроль ЧЖС, в соответствии с предложенными параметрами, регистрируется реже, чем по данным клинического обследования.

На основании выявленных различий в параметрах ВРС при пароксизмальной и постоянной форме ФП разработана математическая модель, позволяющая предсказать исход пароксизма ФП в конкретной клинической ситуации с точностью до 79,3%.

Установлено, что наиболее информативной характеристикой нерегулярности желудочкового ритма при ФП является показатель rNN50%. Показано, что по данным суточной ВРС неэффективный контроль ЧЖС при постоянной форме ФП характеризуется более низкими показателями rNN50% по сравнению с эффективным контролем, независимо от наличия структурных изменений в сердце.

Впервые разработан метод, позволяющий с помощью комплексного анализа данных ЭХОКГ и параметров ВРС при постоянной форме ФП с высокой точностью прогнозировать возможность достижения эффективного контроля ЧЖС на фоне лечения.

Разработана усовершенствованная программа ТО больных ФП, основанная на дифференцированном подходе к обучению при различных формах ФП, что позволяет повысить приверженность медикаментозному лечению и навыкам самоконтроля.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты исследования расширяют и углубляют представления о перспективах использования инструментальных

методов диагностики - ХМЭКГ, ВРС, ЭХОКГ для повышения эффективности контроля заболевания при ФП.

На основании шкалы EHRA для больных постоянной формой ФП разработаны критерии нормосистолии, оцениваемые по данным ХМЭКГ, которые позволяют количественно оценить продолжительность эффективного контроля ЧЖС на протяжении суток и выделить группы больных, нуждающихся в коррекции пульсурежающей терапии.

Определены наиболее информативные параметры ВРС, оцениваемые по данным 5-минутной записи ЭКГ на фоне ФП, и на их основе разработаны способ математического моделирования и компьютерная программа ДИСК_3 для оценки перспектив восстановления СР, что дает возможность выбрать оптимальную лечебную тактику при оказании неотложной помощи больным ФП.

На основе факторного анализа показателей ВРС при постоянной форме ФП и данных ЭХОКГ создана компьютерная программа СПЭЛ-ФП, позволяющая врачу определить вероятность достижения эффективного контроля ЧЖС на фоне лечения и выбрать эффективную тактику пульсурежающей терапии.

Выявлены группы больных ФП с наибольшей эффективностью ТО, к которым относятся лица с преобладанием клинических проявлений ФП, без декомпенсации сопутствующей патологии и без вредных привычек.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являются случаи обращения в службу СМП по поводу НРС и пациенты с постоянной и пароксизмальной/персистирующей формой ФП, госпитализированные в кардиологический стационар, и на амбулаторном этапе наблюдения. Для решения поставленных задач использовались методы: аналитический, статистический, клинический, включая анкетирование по специально разработанным опросникам, определение степени тяжести клинической симптоматики ФП по шкале EHRA и КЖ по опроснику SF-36, инструментальный - ХМЭКГ, ЭХОКГ, оценка ВРС. В качестве метода, позволяющего улучшить контроль ФП на амбулаторном этапе, применялась усовершенствованная программа ТО. Эффективность ТО оценивалась при 3-летнем проспективном наблюдении у больных ФП, прошедших ТО, и в группе контроля, сформированной с помощью процедуры matching.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность контроля ЧЖС у больных постоянной формой ФП может быть оценена по данным ХМЭКГ с помощью расчета показателей средней ЧЖС, ассоциированных с минимальной клинической симптоматикой по шкале EHRA (60-100 в мин. в дневные часы и 50-80 в мин. в ночные часы), и продолжительности нормосистолии в течение суток.

2. Параметры ВРС больных пароксизмальной и постоянной формой ФП различаются как по фоновым значениям, так и по их реакции на ортостаз. Анализ показателей ВРС, определенных путем записи 5-минутной ЭКГ на фоне пароксизма ФП, может быть использован для предсказания восстановления СР.
4. Комплексный анализ показателей суточной ВРС на фоне ФП по данным ХМЭКГ и параметров ЭХОКГ может быть применен для прогнозирования достижения эффективного контроля ЧЖС у больных постоянной формой ФП.
5. Усовершенствованное ТО больных ФП приводит к повышению их приверженности лечению и самоконтролю заболевания, улучшению медико-социальной эффективности лечебных мероприятий, улучшению КЖ больных ФП, в особенности, по шкалам физического и социального функционирования.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в работу ОБУЗ КД г. Иваново и используются в учебном процессе на кафедре терапии и общей врачебной практики ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России 25 июня 2019 года.

Основные положения исследования доложены на конгрессах «РОХМиНЭ» (Суздаль, 2008; Новгород, 2010; Казань, 2015; Сочи, 2016; Нижний Новгород, 2017; Ростов-на-Дону, 2018, Москва, 2019), Российских конгрессах кардиологов (Москва, 2009, Екатеринбург, 2016), XI научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2015), межрегиональных конференциях с международным участием (Иваново, 2017, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликована 51 научная работа, в т.ч. 11 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 2 патента, 2 свидетельства государственной регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство об отраслевой регистрации разработки, 4 статьи в журналах, не входящих в перечень ВАК, 29 тезисов, опубликована глава в монографии, изданы методические рекомендации.

Личное участие автора. Автором осуществлялась разработка дизайна исследования, анализ структуры обращений за медицинской помощью по поводу ФП на этапах СМП и кардиологического стационара, обследование и лечение пациентов с ФП, выполнялись инструментальные методы исследования – ХМЭКГ, оценка ВРС. Разработаны критерии количественной оценки эффективности контроля ЧЖС у больных ФП по данным ХМЭКГ на фоне лечения, предложен способ прогнозирования восстановления СР при пароксизмах ФП на основе анализа ВРС, оформлены патенты на изобретение, зарегистрированы программы для

ЭВМ. Автор принимал непосредственное участие в разработке методологии, организации и проведении усовершенствованного ТО пациентов с ФП. Осуществлял ввод результатов исследования в электронную базу с последующим статистическим анализом, подготовку статей и тезисов для публикации результатов диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав (обзор литературы, материал и методы, 4 главы результатов исследования), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 214 страницах компьютерной верстки. Список литературы включает 117 отечественных и 185 иностранных источников. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 18 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования, формы медицинской документации и информированного согласия одобрены Этическим комитетом ОБУЗ КД, г. Иваново.

Исследование состоит из 3 этапов: догоспитального, госпитального и проспективного (рисунок 1).

1. *Догоспитальный этап* посвящен изучению места НРС и ФП в структуре обращений за неотложной медицинской помощью за этапе СМП в г. Иваново за 2008г. Проведен анализ всех обращений на СМП (n=152671), в том числе по поводу НРС (n=4078), из них 3122 обращений по поводу ФП, а также случаев госпитализации за тот же период (n=852 случая).

2. *Госпитальный этап*, включавший клинико-инструментальное обследование и ТО больных, проводился на базе стационара ОБУЗ КД г. Иваново.

В клиническую часть исследования (госпитальный этап) - включено 280 человек, подписавших информированное согласие на участие в исследовании, из числа поступивших на лечение с 01.01.2008 по 31.12.2008 года в связи с ФП, являвшейся основным поводом для обращения больного за медицинской помощью.

Критерии включения: наличие у пациента ФП, подтвержденной данными ЭКГ; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: ФП, развившаяся на фоне острой сердечно-сосудистой патологии (острого коронарного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии и др.); трепетание предсердий I типа; мозговой инсульт давностью < 1 года; недостаточность кровообращения \geq IIБ стадии; декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний.

Диагноз ФП устанавливался в соответствии с Рекомендациями РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечению фибрилляции предсердий» (2012). На госпитальном этапе проводилось ТО в рамках проведения «Школы для больных с ФП».

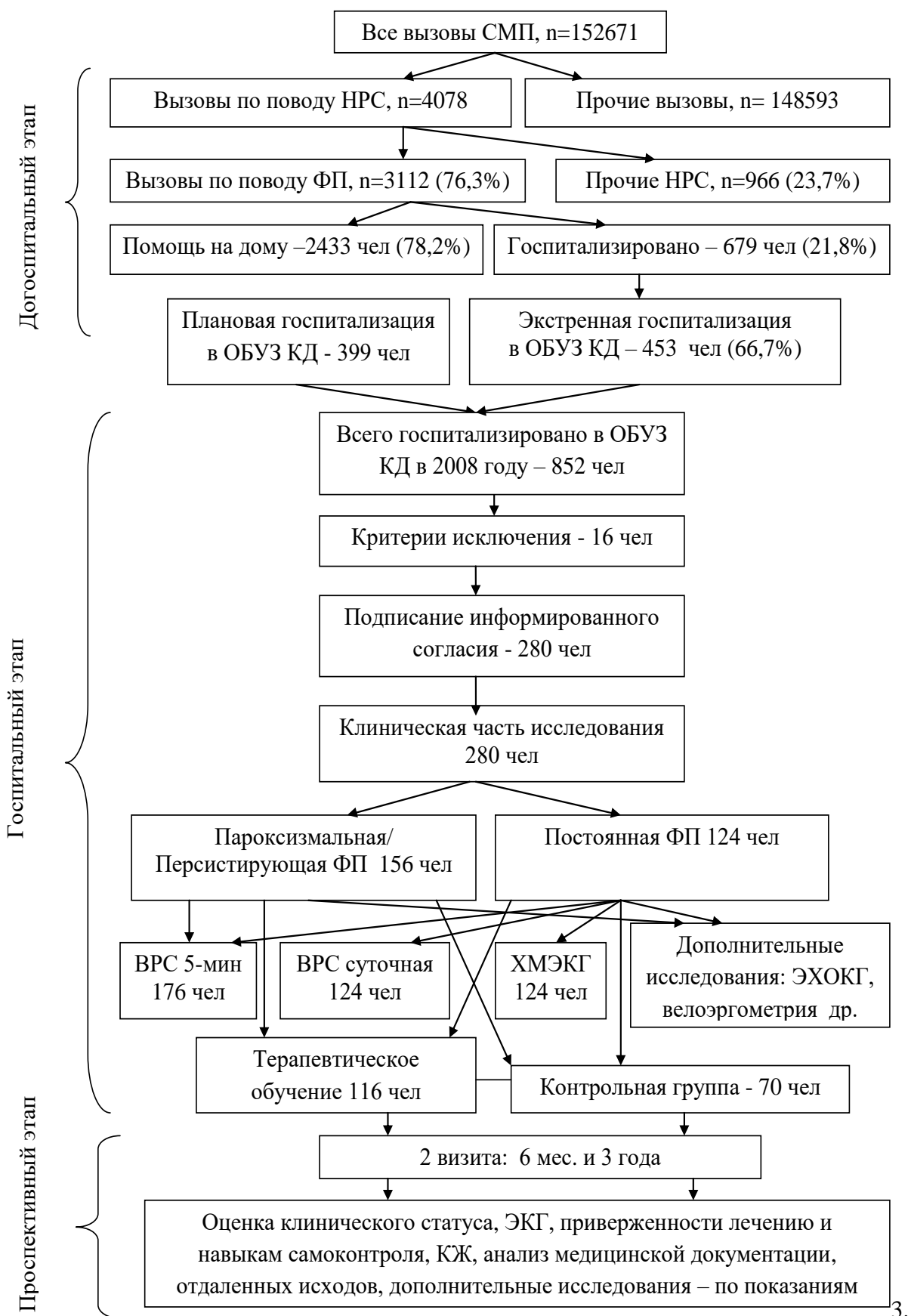


Рис.1 Дизайн исследования

3. *Перспективный этап* предусматривал изучение эффективности усовершенствованной программы ТО на отдаленном этапе наблюдения. Включено 116 больных ФП, прошедших ТО, и 70 больных ФП контрольной группы, не посещавших занятия «Школы» и отобранных с помощью процедуры matching. Группа ТО и контрольная группа были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, сопутствующей патологии, исходной информированности о заболевании и эффективности контроля ФП.

Повторное обследование проводилось через 6 мес. и 3 года и включало общеклиническое обследование, изучение информированности о заболевании, приверженности медикаментозному лечению и навыкам самоконтроля, оценку клинических показателей эффективности контроля ФП (ЧЖС, наличие пароксизмов и др.), достижение конечных точек, обращаемость за медицинской помощью в связи с ФП.

ЭКГ в 12 отведениях выполнялось с помощью электрокардиографа 12 канального Cardiette 2100 adv (Италия). ЭХОКГ в М и В-режимах проводилась на аппарате «LOGIQ 500» («General Electric», США). Для верификации диагноза ИБС проводились функциональные нагрузочные пробы – велоэргометрия, чреспищеводная электрокардиостимуляция.

ХМЭКГ выполнялось с помощью АПК «Поли-Спектр», (Нейрософт, Иваново), длительность записи составляла 24 часа. Комплекс включает портативный беспроводной 12-канальный компьютерный электрокардиограф Поли-Спектр-8/ЕХ, оснащенный программой анализа суточной записи ЭКГ (Поли-Спектр-СМ), в т.ч. с модулями для оценки ВРС. Во время исследования пациенту было рекомендовано соблюдение режима, максимально приближенного к обычному. По данным ХМЭКГ определяли минимальную, максимальную и среднюю ЧЖС за сутки, в дневные и ночные часы, циркадный индекс - отношение средней дневной к средней ночной ЧЖС; выявляли брадикардию (ЧЖС менее 37 в мин.), паузы более 3 сек. и желудочковые НРС. Исследование проводилось после стабилизации состояния и подбора терапии.

Анализ ВРС проводили с помощью АПК «Поли-Спектр», (Нейрософт, Иваново) по данным 5-минутной записи ЭКГ в покое (фон) и после выполнения ортостатической пробы, а также по данным суточной записи ЭКГ в процессе ХМЭКГ (таблица 1).

Методика проведения 5-минутной регистрации ЭКГ с ортостатической пробой. Регистрация ритмограммы на фоне ФП проводилась в положении пациента лежа на спине, при спокойном дыхании, после предварительного этапа адаптации в течение 5-10 минут. Электроды накладывались на конечности по общепринятой методике. После 5-минутной записи ЭКГ в покое проводилась активная ортостатическая проба: исследуемого просили быстро, без задержек, принять вертикальное положение и стоять без напряжения в течение 6 мин., при этом продолжалась непрерывная регистрация ЭКГ.

Показатели ВРС, оцениваемые по данным 5-минутной и суточной записи ЭКГ (при ХМЭКГ)

Показатель	Характеристика
5-минутная запись ЭКГ	
<i>Показатели спектрального анализа ВРС</i>	
TP	общая мощность спектра ритмограммы
HF	мощность спектра области высоких частот (0,15-0,40Гц)
VLF	мощность спектра ультранизких частот (0,003-0,15Гц)
LF/HF	соотношение низко- и высокочастотных компонентов
<i>Показатели временного анализа ВРС</i>	
RRNN	средняя продолжительность интервала между кардиоциклами (мс)
SDNN	стандартное отклонение средней продолжительности интервалов RR (мс)
SDNN/RRNN	отношение стандартного отклонения к средней продолжительности интервала между кардиоциклами (коэффициент вариации)
24-часовая запись ЭКГ	
<i>Показатели временного анализа ВРС</i>	
RRNN	средняя продолжительность интервала между кардиоциклами (мс)
SDNN	стандартное отклонение интервала между кардиоциклами, за сутки, в дневные и ночные часы
SDNNindex (мс)	среднее для стандартных отклонений от средних значений продолжительности интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, на которые поделен период регистрации
SDANNindex(мс)	стандартное отклонение от среднего значения усредненных длительностей интервалов, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, на которые поделен период регистрации
RMSSD	квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR
pNN50%	процент от общего количества последовательных пар интервалов RR, которые различаются более, чем на 50мс, выраженное в процентах к общему числу интервалов RR в выборке
<i>Показатели геометрического анализа ВРС, характеризующие функцию «разброса и концентрации» на фоне ФП</i>	
HRV-index (триангулярный индекс)	интеграл плотности распределения (общее количество RR-интервалов), отнесенный к ее максимуму
TINN	индекс триангулярной интерполяции гистограммы интервалов R-R

«Школа для пациентов с ФП». С целью улучшения индивидуального контроля ФП была разработана усовершенствованная программа ТО, отличительными особенностями которой являлось:

- проведение обучающих занятий «Школы» среди пациентов с превалированием клинической симптоматики, связанной с ФП;
- связь программы обучения, характера и содержания информационных материалов с клинической формой ФП (постоянная, пароксизмальная, персистирующая),
- подробный инструктаж и обучение пациентов навыкам оценки и управления симптомами заболевания - в соответствии с формой ФП;
- формирование практических навыков самоконтроля – измерения АД, ЧСС, тактики поведения при ухудшении состояния.

Занятия «Школы» проходили во время госпитализации в стационар ОБУЗ КД г.Иваново. Курс обучения состоял из 3 занятий продолжительностью по 60 мин., проводимых специально подготовленным врачом в группах по 6-10 человек.

Через 6 мес. и 3 года оценивали следующие показатели эффективности ТО:

1. Информированность о заболевании - на основе опроса по специально разработанной анкете, содержащей 10 вопросов о симптомах и осложнениях ФП. По сумме набранных баллов (по 1 баллу за каждый правильный ответ) определяли уровень информированности пациента: 0-5 баллов – низкий, 6-8 баллов – средний, 9-10 баллов – высокий уровень информированности.

2. Приверженность к медикаментозному лечению оценивали по критериям, ранее апробированным в научной работе кафедры терапии и амбулаторной медицины ИвГМА:

- высокая - прием лекарственных препаратов регулярно в дозах, рекомендованных врачом;
- средняя - прием лекарственных препаратов нерегулярно или в других дозах, отказ от части лекарственных препаратов;
- низкая - пациент не принимает лекарственные препараты.

3. Клиническую эффективность ТО пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии оценивали по наличию частых пароксизмов ФП (>3 пароксизмов за 3 мес.). Среди пациентов с постоянной формой ФП определяли долю лиц, эффективно контролирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС), т.е. имеющих ЧСС в покое 60-80 в мин., при физических нагрузках 90-115 в мин. Учитывали также число госпитализаций, вызовов СМП, обращений в поликлинику по поводу ухудшения течения ФП.

4. КЖ пациентов оценивали с помощью опросника SF-36 по 8 шкалам: физическое функционирование (Physical Functioning - PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP), интенсивность боли (Bodily pain - BP),

общее состояние здоровья (General Health - GH); жизненная активность (Vitality - VT); социальное функционирование (Social Functioning - SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), психическое здоровье (Mental Health - MH). Шкалы группировали в два показателя: PH («физический компонент здоровья»), включающий шкалы PF, RP, BP, GH, и Mh («психологический компонент здоровья»), включающий шкалы MH, RE, SF, VT.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета программ Statistica 10 for Windows (StatSoftInc., USA) и Microsoft Office Excel 2010. Количественные значения представлены в виде $M \pm \sigma$ и Me (интерквартильный размах). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Сравнение групп по количественным признакам проводили при помощи t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни. Для оценки межгрупповых различий по качественным и бинарным признакам применяли методы непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона). За уровень значимости принято $p < 0,05$. Для оценки связи признаков вычислялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции оценивалась согласно соотношению Чеддока. Для редуцирования количественных признаков, выявления тесноты их взаимосвязей и толерантности использован метод факторного анализа. Для построения математической модели прогнозирования восстановления СР использован метод дисперсионного анализа с построением «деревьев решений» на основе алгоритма C&RT. Модель прогнозирования эффективности контроля ЧЖС реализована методами дискриминантного и регрессионного анализа. Чувствительность и специфичность прогностических моделей оценивалась с помощью ROC-анализа. Изучение связи ТО с отдаленными исходами заболевания проводилось с помощью расчета ОР с границами ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Анализ обращений за экстренной медицинской помощью по поводу НРС в г.Иваново

Количество обращений по поводу НРС в г. Иваново в 2008 г. составило 4078 случаев - 2,7% от общего числа вызовов СМП. В структуре нарушений ритма лидировала ФП (76,3%). Экстренная госпитализация больных с ФП составила 21,8%.

При оценке тактики ведения больных с ФП на этапе СМП установлено, что в 46,0% случаев была выбрана тактика контроля ЧЖС и в 38,5% - попытка купирования пароксизмов. В 15,5% случаев специфическая терапия не проводилась, т.к. регистрировалось восстановление СР, либо больной нуждался только в медицинской эвакуации.

На этапе СМП отмечено преимущественное использование амиодарона с целью купирования пароксизмов, а у пациентов с постоянной формой ФП - назначение метопролола, в т.ч. в сочетании с дигоксином, с целью контроля ЧЖС, что является оптимальным с позиции современных клинических рекомендаций.

В структуре НРС пациентов, госпитализированных в специализированный кардиологический стационар ОБУЗ КД, также преобладала ФП - 76,4%. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии составили 12,1%, трепетание предсердий - 6,9%, пароксизмы желудочковой тахикардии - 2,4%, нарушения проводимости (АВ- и СА-блокады) - 2,2%. Лица с пароксизмальной и персистирующей формами ФП составили 65,3% от общего количества пациентов с данным НРС. Доля экстренно госпитализированных больных с ФП в стационаре составила 53,2%, повторная госпитализация в течение года - 9,4% случаев.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2. Группа пациентов с постоянной формой ФП отличалась от пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой большей долей мужчин ($p < 0,001$), меньшей долей пациентов с давностью заболевания < 1 года ($p < 0,0001$), более высокой частотой ревматических пороков ($p = 0,011$), ГБ ($p = 0,04$), ИБС ($p = 0,002$), ХСН ($p < 0,001$).

2. Разработка критериев нормосистолии у больных ФП по данным ХМЭКГ и оценка эффективности контроля ЧЖС

С целью разработки критериев нормосистолии, значения ЧЖС в течение суток были сопоставлены со степенью тяжести клинических проявлений ФП по шкале EHRA (таблица 3). Из представленных данных видно, что группа больных с относительно лёгкой клинической симптоматикой (EHRA I-II класс) характеризуется меньшими средними значениями и более низкой вариабельностью показателя ЧЖС, чем группа с тяжелой симптоматикой ФП (EHRA III-IV класс).

С учётом этих данных, в качестве параметров эффективного контроля ЧЖС («нормосистолии») были приняты значения средней ЧЖС в дневные и ночные часы в группе лиц с симптоматикой, соответствующей I-II классу по шкале EHRA, $79,5 \pm 16,0$ и $66,9 \pm 14,0$ в мин. соответственно. Принимая во внимание правила формирования «статистической нормы», а также исходя из интересов практического применения разрабатываемого метода, за критерии «нормосистолии» при ФП (допустимые значения, сопряженные с минимальной клинической симптоматикой) были приняты значения ЧЖС в дневные часы 60-100 в мин., в ночные часы - 50-80 в мин.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Всего, n=280	Форма ФП		p 1 vs 2
		Пароксизмальная/ персистирующая n=156 (1)	Постоянная n=124 (2)	
Мужчины, n (%)		50 (32,1%)	103 (83,1%)	<0,001
Возраст, лет (M±δ)		59,5±11,7	59,3±9,7	0,892
Давность ФП, n (%):				
<1 года	127 (45,4)	87 (55,8)	40 (32,3)	0,0001
1-3 года	70 (25,0)	40 (25,6)	30 (24,2)	0,781
3-10 лет	67 (23,9)	31 (19,9)	36 (29,0)	0,074
> 10 лет	16 (5,7)	6 (3,9)	10 (8,1)	0,131
Степень тяжести симптомов по шкале EHRA, n (%):				
I класс	14 (5,0)	10 (6,4)	4 (3,2)	0,225
II класс	58 (20,7)	38 (24,4)	20 (16,1)	0,091
III класс	201 (71,8)	112 (71,8)	89 (71,8)	0,997
IV класс	7 (2,5)	2 (1,3)	5 (4,0)	0,143
Идиопатическая ФП, n (%)	32 (11,4)	24 (15,4)	8 (6,5)	0,019
Ревматические пороки, n (%)	11 (3,9)	2 (1,3)	9 (7,3)	0,011
ГБ, n (%)	229 (81,8)	121 (77,6)	108 (87,1)	0,04
ИБС, n (%)	101 (36,1)	44 (28,2)	57 (46,0)	0,002
Отсутствие ХСН, n (%):	59 (21,1)	59 (37,8)	0 (0)	<0,001
1 стадия ХСН, n (%):	144 (51,4)	67 (43,0)	77 (62,1)	0,02
2А стадия ХСН, n (%):	77 (27,5)	30 (19,2)	47 (37,9)	0,0005
Сахарный диабет, n (%)	41 (14,6)	22 (14,1)	19 (15,3)	0,774
Тиреотоксикоз, n (%)	5 (1,8)	3 (1,9)	2 (1,6)	0,846
Алкогольная кардиомиопатия, n (%)	3 (1,0)	2 (1,3)	1 (0,9)	0,701
Перенесенное ОНМК, n (%)	15 (5,4)	9 (5,8)	6 (4,8)	0,731
Курение, n (%)	58 (20,7)	32 (20,5)	26 (21,0)	0,926
ИМТ 25-29,9 кг/м ² , n (%)	104 (37,1)	61 (39,1)	43 (34,7)	0,447
Ожирение 1-3 ст., n (%)	121 (43,2)	69 (26,3)	52 (24,2)	0,701
Медикаментозная терапия:				
Амиодарон, n (%)	14 (5)	14 (28)	0	<0,001
Пропафенон, n (%)	4 (1,4)	4 (7,7)	0	0,002
Сотагексал, n (%)	1 (0,4)	1 (1,9)	0	0,122
Дигоксин, n (%)	83 (29,6)	0 (0)	83 (66,9)	<0,001
Бисопролол, n (%)	41 (14,6)	10 (19,2)	31 (25,0)	0,409
Метопролола тартрат, n (%)	54 (19,3)	14 (26,9)	40 (32,3)	0,484
Метопролола сукцинат, n (%)	15 (5,4)	5 (9,6)	10 (8,1)	0,737
Карведилол n (%)	4 (1,4)	0 (0)	4 (3,2)	0,191

Показатели ХМЭКГ у лиц с постоянной формой ФП в зависимости от выраженности симптомов аритмии по шкале EHRA

Показатели	Все больные (n=124)	EHRA I-II класс (n=88)	EHRA III-IV класс (n=36)
Усредненная максимальная ЧЖС	151,6±31,9	145,2±23,6	167,3±42,9*
Усредненная минимальная ЧЖС	44,1±12,1	42,0±9,0	49,3±16,6
ЧЖС средняя за сутки	79,6±17,5	75,7±11,4	89,2±24,7*
средняя за день	82,0±18,2	79,5±16,0	92,9±25,2*
средняя за ночь	69,9±16,1	66,9±14,0	77,4±24,0*

* - $p < 0,05$ vs I-II класс по шкале EHRA

Для оценки степени эффективности контроля ЧЖС, в группе обследованных больных был проведен расчет средней ЧЖС в течение каждого часа в дневное и ночное время и определен период нахождения ЧЖС в пределах нормосистолического диапазона - в соответствии с принятыми критериями «нормосистолии». Эффективным контролем ЧЖС считалось наличие «нормосистолии» в течение $\geq 50\%$ времени суток. При меньшей продолжительности «нормосистолии» контроль ЧЖС считался неэффективным.

Результаты оценки эффективности контроля ЧЖС с помощью разработанных критериев были сопоставлены с данными традиционной клинической оценки. Так, согласно клиническим параметрам эффективный контроль ЧЖС регистрировался у 108 (87,1%) из 124 больных, тогда как при объективном анализе результатов ХМЭКГ с учетом предложенных критериев, наличие эффективного контроля ЧЖС было выявлено достоверно реже - у 81 (65,3%, $p < 0,05$) больных, а у 27 (21,8%) больных контроль оказался недостаточным.

По данным ЭХОКГ, больные ФП с эффективным контролем ЧЖС характеризовались менее выраженной дилатацией ЛП, а также преобладанием лиц без выраженной структурной патологии сердца – с наличием ГБ или идиопатической формы ФП (таблица 4).

У пациентов старше 60 лет по данным ХМЭКГ продолжительность нормосистолии была ниже, чем у лиц более молодого возраста, и составляла 57,7% (19,5-93,7) и 75,0% (43,5-95,8) времени суток, соответственно ($p = 0,056$).

Таким образом, можно заключить, что проведение ХМЭКГ для оценки эффективности и безопасности пульсурежающей терапии показано в первую очередь больным со структурной патологией сердца и лицам старше 60 лет.

Клинико-инструментальные характеристики больных ФП с эффективным и неэффективным контролем ЧЖС

Показатель	Эффективный контроль (n=81)	Неэффективный контроль (n=43)
Параметры ЭХОКГ (M±σ)		
ЛП поперечный размер, мм	41,2±4,9	42,8±6,2
Площадь ЛП, см ²	25,2±3,2	27,9±6,8*
ЛЖ, в диастолу, мм	52,8±5,1	54,0±6,2
ЛЖ, в систолу, мм	35,6±5,5	37,5±6,3
ИММЛЖ, г/м ²	131,0±33,0	134,0±28,1
ФВ ЛЖ, %	60,0±8,0	58,0±9,3
Сопутствующая патология (n)		
Идиопатическая ФП (n=18)	17	1*
ГБ (n=60)	45	15*
ИБС (n=35)	15	20
Ревматические пороки сердца (n=8)	3	5

*- $p < 0,05$ vs группа эффективного контроля.

3. Анализ ВРС у больных пароксизмальной и постоянной формой ФП, как способ улучшения контроля заболевания: методика оценки показателей, взаимосвязь с наличием структурных изменений сердца, клиническое значение

3.1. Особенности ВРС у больных с различными формами ФП в условиях ортостатической пробы

При проведении ортостатической пробы ВРС исследована у 176 больных с различными формами ФП, клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5. Группу больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП составили 52 пациента, у которых в результате лечения, проводившегося на догоспитальном и госпитальном этапе, был восстановлен СР. У 124 человек сохранялась постоянная форма ФП. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим характеристикам.

При анализе параметров ВРС у пациентов с постоянной формой ФП отмечены достоверно более высокие ($p < 0,05$) фоновые показатели общей мощности спектра ТР, а также всех его составляющих - VLF, LF, HF, по сравнению с больными пароксизмальной/персистирующей формой ФП. При этом в наибольшей степени увеличен показатель HF - более чем в 2 раза, тогда как показателям VLF и LF были выше в 1,7 и в 1,4 раза соответственно (таблица 6).

Клиническая характеристика больных ФП, прошедших ортостатическую пробу с анализом показателей ВРС

Показатель	Пароксизмальная/ персистирующая ФП (n=52) (1)	Постоянная ФП (n=124) (2)	p 1 vs 2
Возраст, лет (M±δ)	58,8±9,6	61,2±11,0	0,89
Мужчины, n (%)	31 (59,6)	78 (62,9)	0,682
ГБ, n (%)	27 (51,9)	63 (50,8)	0,893
ИБС, n (%)	14 (26,9)	40 (32,3)	0,484
Идиопатическая ФП, n (%)	8 (15,4)	13 (10,5)	0,361
Ревматизм, n (%)	3 (5,8)	8 (6,4)	0,865
ХСН, n (%)			
1 стадия	22 (42,3)	77 (62,1)	0,016
2А стадия	10 (19,2)	47 (37,9)	0,016
Сахарный диабет, n (%)	7 (13,5)	19 (15,3)	0,825

При выполнении ортостатической пробы у пациентов с пароксизмальной ФП отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение TP за счет пропорционального уменьшения составляющих HF и LF. При этом их доля в общем спектре, а также соотношение LF/HF при проведении ортостатической пробы не изменялась. Из временных показателей отмечено уменьшение RRNN ($p < 0,05$) и, как следствие, уменьшение SDNN, что связано с увеличением ЧЖС в ортостатической пробе; в то же время коэффициент вариации (SDNN/RRNN) существенно не менялся.

У пациентов с постоянной формой ФП, так же, как у лиц с пароксизмальной ФП, отмечено уменьшение показателя TP, но при этом выявлены достоверные изменения структуры спектра в виде абсолютного и относительного снижения HF. При этом отмечено достоверное увеличение доли LF% и VLF% и увеличение соотношения LF/HF ($p < 0,05$). Среди показателей временного анализа у всех больных ФП отмечено уменьшение RRNN и SDNN за счет роста ЧЖС во время ортостатической пробы. Однако если при пароксизмальной ФП показатели RRNN и SDNN уменьшились на 18,9%, то при постоянной форме - только на 10,1% (таблица б).

Таким образом, между группами больных с постоянной и пароксизмальной/персистирующей формой ФП выявлены существенные различия в показателях ВРС, как фоновых, так и при ортостатической пробе.

Таблица 6

Показатели ВРС у больных пароксизмальной/персистирующей и постоянной формой ФП, прошедших ортостатическую пробу, Ме (25-75%)

Показатель	Пароксизмальная/персистирующая ФП (n=52)		Постоянная ФП (n=124)	
	Фон	Ортостатическая проба	Фон	Ортостатическая проба
TP, мс ²	13427,5 (6971,0-21816,0)	9111,0 (3874,0-32782,0)**	25517,5 (16377,0-36323,0)*	19525,0(12004,0-32782,0) **
VLF, мс ²	1100,5 (642,0-2208,0)	1131,0 (422,0-1984,0)	1882,0 (1380,0-3041,5) *	2339,0 (1260,0-3552,0)
LF, мс ²	4413,0 (642,0-2208,0)	2265,0 (937,0-4755,0) **	6532,0(4362,5-10435,5) *	6034,0 (3109,0-9300,0)
HF, мс ²	7727,0 (4083,0)	5715,0(2201,0-10196,0)**	16196,5(10358,5-23505,5) *	11783,5 (7441,0-19653,0) **
LF/HF	0,44 (0,37-0,58)	0,44 (0,4-0,51)	0,41 (0,34-0,50) *	0,46 (0,40-0,52) **
% VLF	10,5 (8,0-12,0)	12,0 (9,0-15,0)	8,0 (6,0-11,0) *	11,0 (9,0-13,0) **
% LF	27,5 (25,0-33,0)	27,0 (25,0-30,0)	26,0 (23,0-31,0)	28,0 (26,0-31,0) **
% HF	62,0 (55,0-66,0)	62,0 (57,0-63,0)	65,0 (61,0-68,5) *	61,0 (58,0-64,0) **
RRNN, мс	574,5 (446,0-660,0)	465,0 (401,0-568,0)**	749,5(650,5-895,0) *	696,5 (581,0-837,0) **
SDNN, мс	127,0 (87,0-159,0)	103,0 (64,0-134,0)**	178,5(142,5-216,0) *	160,5 (122,0-203,0) **
SDNN/RRNN	0,22 (0,183-0,25)	0,199 (0,161-0,25)	0,23(0,20-0,27)	0,23 (0,20-0,26)

* - p<0,05 vs пароксизмальная/персистирующая ФП

** - p<0,05 vs фоновые показатели в той же группе

3.2. Прогнозирование раннего восстановления СР при пароксизмах ФП на основе показателей ВРС

Выявленные фоновые различия показателей ВРС на фоне ФП у больных с пароксизмальной и постоянной формой этого заболевания (таблица 6) позволили разработать модель прогнозирования раннего восстановления СР по результатам 5-минутной регистрации ЭКГ в покое.

В качестве метода математического моделирования был выбран метод «дерево решений». Обучающая выборка включала 85 пациентов с ФП, среди которых у 22 в дальнейшем наблюдалось восстановление СР – спонтанное или в результате лечебных мероприятий, а у 63 чел. сохранилась постоянная форма ФП.

Первоначально методом дисперсионного анализа была оценена значимость (ранг) включенных факторов. Установлено, что среди спектральных показателей ВРС наиболее значимыми для оценки вероятности восстановления СР являются TP, HF, LF, VLF, среди временных - SDNN и SDNN/RRNN. Эти факторы и были включены в прогностическую модель.

Далее на основе алгоритма C&RT (Classification And Regression Tree) произведено построение «дерева решений» с помощью соответствующего модуля пакета интеллектуального анализа данных (Data Mining) программы Statistica 10.

На основе построенной модели создана компьютерная программа ДИСК_3, позволяющая отнести пациента к одной из двух групп: с высокой вероятностью восстановления СР или более вероятным сохранением ФП.

Апробация программы ДИСК_3 была проведена у 87 больных пароксизмальной формой ФП, точность прогнозирования восстановления СР составила 79,3%.

3.3. Связь показателей ВРС, оцениваемых по суточной записи ЭКГ, с эффективностью контроля ЧЖС и наличием структурных изменений сердца

У 124 больных постоянной формой ФП исследована связь эффективности контроля ЧЖС с показателями временного анализа ВРС: SDNN, SDANNindex, SDNNindex, RMSSD, pNN50%, а также с показателями геометрического анализа: HRV-index и TINN по данным суточной записи ЭКГ (таблица 7). Эффективность контроля ЧЖС оценивали в соответствии с разработанными ранее критериями, представленными в разделе 2. Выявлены различия между группами больных с эффективным и неэффективным контролем ЧЖС по показателям RR средний, SDNN день, SDNNi, RMSSD, pNN50% и TINN. Группа неэффективного контроля, наряду с более высокой ЧЖС (т.е. меньшей величиной RR), отличалась достоверно

Показатели ВРС у больных постоянной ФП с эффективным и неэффективным контролем ЧЖС

Показатели	Me (25-75%)		
	В целом (n=124)	Эффективный контроль (n=80)	Неэффективный контроль (n=44)
RR средний, мс	772 (694,0-889,0)	856,0 (760,0-907,0)	660,0 (610,0-839,0)*
SDNN (мс)			
сутки	226,8 (186,8-266,1)	237,4 (204,3-263,6)	196,6 (175,2-279,1)
день	213,1 (169,5-247,0)	217,9(184,7-247,7)	178,5 (153,1-250,1)*
ночь	241,5 (195,7-286,6)	259,8(215,1-287,9)	211,6 (166,6-304,6)
SDNNindex , мс	203,9 (163,1-241,1)	212,9 (178,5-241,4)	165,3 (140,2-244,5)*
SDANNindex	103,1 (75,1-133,7)	101,3 (75,8-133,9)	105,4 (75,1-147,2)
RMSSD	275,8 (226,4-334,6)	297,8 (248,0-337,8)	239,7 (200,7-332,3)*
pNN50%	80,5 (77,1-84,1)	81,6 (78,9-85,1)	76,7 (70,4-80,8)*
HRV-index	39,0 (31,0-49,0)	40 (32-50)	35 (24-48)
TINN	680,0 (555,0-844,0)	707 (555-875)	602 (461-762)*

* - p<0,05 vs группа эффективного контроля ЧЖС

более низкими показателями SDNNindex, а также RMSSD и pNN50%, т.е. большей «монотонностью» желудочкового ритма, а также, более низкими значениями показателя TINN.

Проведен анализ временных параметров ВРС в зависимости от выраженности структурных изменений сердца и эффективности контроля ЧЖС, при этом группа с наличием структурных изменений сердца составила в общей сложности 37 чел. (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, пороки сердца), группа без наличия таковых - 87 чел. (ГБ, идиопатическая форма ФП) (таблица 8).

В группе неэффективного контроля ЧЖС не наблюдалось различий в показателях ВРС между больными с наличием и отсутствием структурных изменений сердца.

У пациентов с эффективным контролем ЧЖС и наличием структурных изменений сердца наблюдались более высокие показатели HRV-index и TINN, чем при отсутствии таких изменений, остальные показатели ВРС не различались.

В целом, у пациентов с эффективным и неэффективным контролем ЧЖС, независимо от наличия структурных изменений, наиболее значимые различия демонстрировал показатель pNN50%, среднее значение которого было выше при эффективном, чем при неэффективном контроле, и составляло, соответственно - 81,6 (78,9-85,1) и 76,7 (70,4-80,8), $p < 0,001$.

3.4. Создание математической модели для прогнозирования эффективности контроля ЧЖС у больных постоянной формой ФП на основании параметров ВРС и ЭХОКГ

Для оценки связи ряда параметров ЭХОКГ с эффективностью контроля ЧЖС использован метод факторного анализа. В анализ включены поперечный размер и площадь ЛП, размеры ЛЖ (КДР и КСР), ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, а также показатели ВРС на фоне ФП, по данным 5-минутной и суточной записи ЭКГ.

Выделены т.н. латентные факторы, имеющие наибольшую значимость (максимальную факторную нагрузку). Среди структурных показателей в состав указанных факторов вошли:

фактор F1 - размеры ЛЖ (КСР ЛЖ и ФВ),

фактор F2 - размеры ЛП (поперечный размер и площадь),

Фактор F3 - параметры ВРС (5-минутная запись ЭКГ) - показатели TP, VLF, LF, HF, RRmax, RRNN и SDNN,

фактор F4 – параметры LF/HF, %LF, %HF,

фактор F5 - объединяет показатели HRV-index, TINN и RRсредний,

фактор F6 - объединяет все остальные временные показатели, кроме SDANNi.

Таблица 8

Показатели ВРС у больных ФП с различной эффективностью контроля ЧЖС в зависимости от наличия структурных изменений сердца

Показатели	Эффективный контроль		Неэффективный контроль	
	Без структурных изменений (n=65)	Наличие структурных изменений, (n=17)	Без структурных изменений (n=22)	Наличие структурных изменений, (n=20)
RRсредний	813,5(737,0-876,0)	864,0(777,0-986,0)	666,5(608,0-839,0) *	654,0(627,0-1145)
SDNN				
сут	228,1 (201,0-260,5)	240,2 (225,8-272,4)	191,8 (154,9-268,6)	201,8 (183,5-293,0)
день	217,7 (184,3-238,9)	221,1 (215,1-255,7)	176,6 (143,1-240,8)	203,8 (157,7-281,7)
ночь	243,8 (212,2-280,9)	244,6 (231,7-291,0)	197,1 (161,2-289,7)	242,4 (184,5-332,7)
SDNNindex	207,9 (178,3-237,5)	221,0 (199,3-241,4)	160,3 (133,3-218,6)*	193,0 (149,7-250,9)
SDANNindex	101,3 (74,6-134,2)	106,6 (85,5-121,7)	97,8 (78,4-125,5)	112,4 (67,8-154,8)
RMSSD	285,7 (244,2-330,6)	303,6 (274,5-336,9)	236,5 (184,3-313,2) *	268,2(206,8-337,4)
pNN50%	81,2 (78,5-83,8)	84,0 (79,2-85,1)	76,8 (70,8-80,8)*	76,8(70,3-83,7)#
HRV-index	39 (31,0-46,0)	45,5 (37-60)*	33 (25,0-41,5)	44 (28-63)
TINN	680 (555-789)	742 (672-961)*	570 (461-703)	727 (461-992)

* - p<0,05 vs группа эффективного контроля, без структурных изменений ЛЖ

- p<0,05 vs группа эффективного контроля, со структурными изменениями ЛЖ

Для проведения дискриминантного анализа вычислялись линейные дискриминантные функции и расстояние Махаланобиса до центроидов групп.

При использовании регрессионного анализа вычислялось количественное значение признака эффективности лечения (У)

$$Y=65,41406 +0,04575\times F1- 0,42531\times F2-0,00107\times F3 + 0,03647\times F4-0,00076\times F5 -0,00384\times F6$$

В качестве порогового значения признака У был выбран показатель 50%. При значении признака $Y \geq 50\%$ контроль ЧЖС оценивался как эффективный, при значении $<50\%$ - как неэффективный. При использовании данного способа прогнозирования доля правильных оценок при прогнозировании эффективности контроля ЧЖС составила 88%.

Данная математическая модель реализована в виде программы для ЭВМ СПЭЛ-ФП («Система прогнозирования эффективности лечения постоянной формы фибрилляции предсердий»), (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016660235).

При сопоставлении прогноза эффективности лечения, сделанного на основании представленной математической модели, и достигнутых показателей контроля ЧЖС на фоне лечения точность метода составила 74,6%.

Для оценки предсказательной ценности модели использован метод ROC-анализа. Построение ROC-кривой и расчеты проводились с помощью программы DEDUCTOR STUDIO ACADEMIC (рисунок 2).

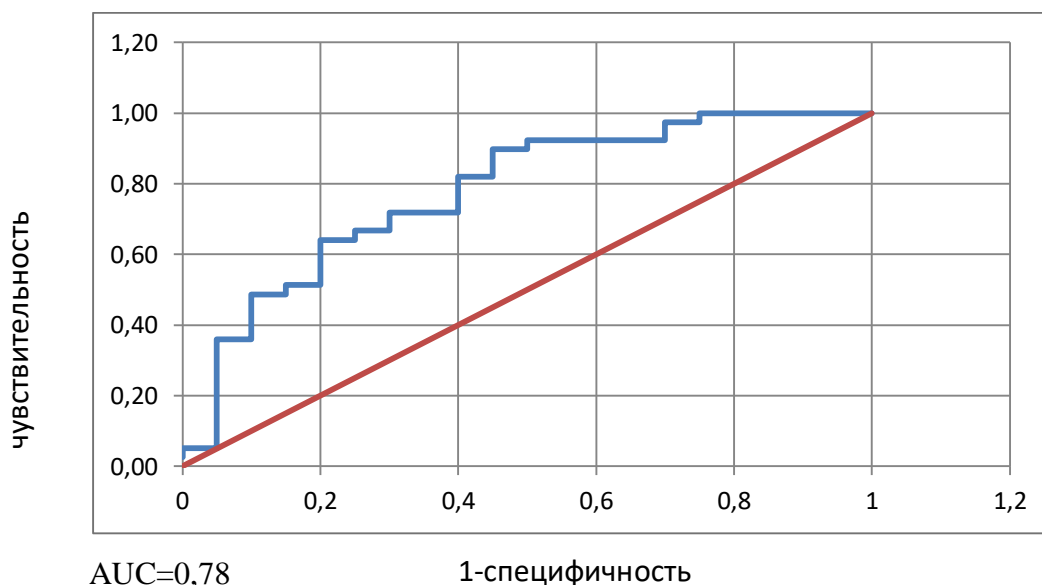


Рис.2 ROC-кривая для прогнозирования эффективности контроля ЧЖС при постоянной ФП.

Площадь под ROC-кривой (AUC), рассчитанная методом трапеций, составила 0,77692, что соответствует хорошему качеству модели.

Максимальная суммарная чувствительность (89,7%) и специфичность (55,0%) модели достигается при пороге отсечения, равном 0,46.

Клиническое значение разработанной модели заключается в том, что она позволяет врачу выбрать эффективную тактику пульсурежающей терапии у пациентов с постоянной формой ФП.

4. Влияние усовершенствованной программы ТО на информированность, приверженность лечению, эффективность контроля ФП и КЖ пациентов

До начала занятий в «Школе для пациентов с ФП» низкая информированность о заболевании была отмечена у 69,4%, низкая приверженность лечению - у 93,2% пациентов. Средний уровень информированности составил $4,4 \pm 2,2$ балла в соответствии с принятой шкалой оценки. Не было связи между уровнем информированности о заболевании и полом пациента, возрастом, образованием, формой ФП; связь с социальным статусом пациентов и длительностью аритмического анамнеза была слабой ($r=0,22$ и $r=0,23$; соответственно, $p<0,05$).

Повторное обследование проводилось через 6 мес. и 3 года. В группе ТО обследование через 6 мес. прошли 115 чел., в группе контроля 70 чел. Через 3 года в группе ТО обследование прошли 93 чел., в группе контроля 59 чел.

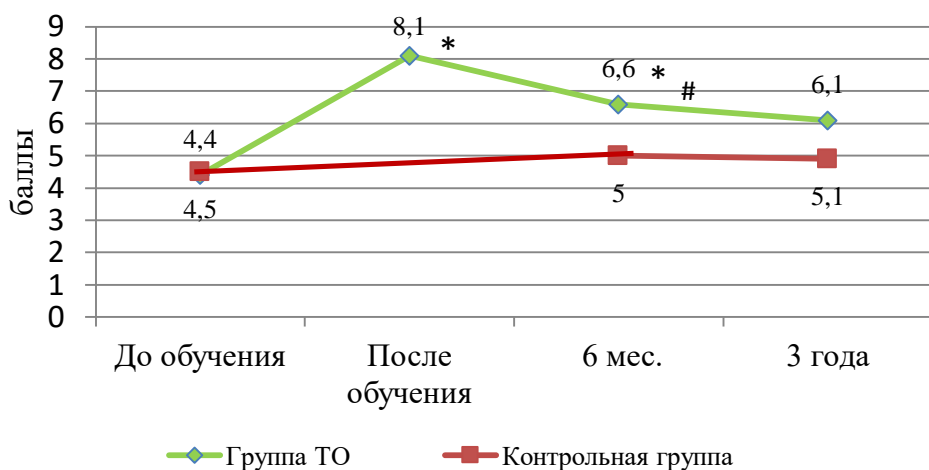
Через 6 мес. и 3 года среди пациентов, прошедших ТО, и пациентов контрольной группы был исследован уровень информированности о заболевании, приверженность навыкам самоконтроля и лекарственной терапии, а также эффективность контроля ФП, отдаленные исходы заболевания и показатели КЖ.

4.1. ТО и информированность пациентов о заболевании, приверженность лечению и навыкам самоконтроля

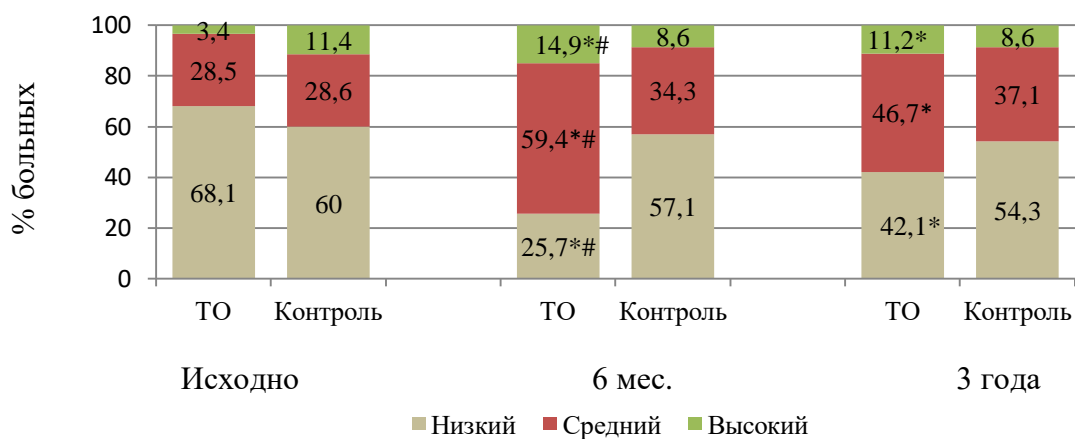
В группе ТО через 6 мес. после завершения занятий в «Школе» был выявлен достоверный рост уровня информированности пациентов о заболевании по сравнению как с исходным уровнем, так и с группой контроля (рисунок 3).

Наиболее значимым результатом ТО явилось увеличение доли пациентов с высоким и средним уровнем информированности о заболевании, что в совокупности составляло 93,7% сразу после обучения, и 74,3% - через 6 мес. ($p<0,05$) В контрольной группе улучшения информированности не наблюдалось (рисунок 4).

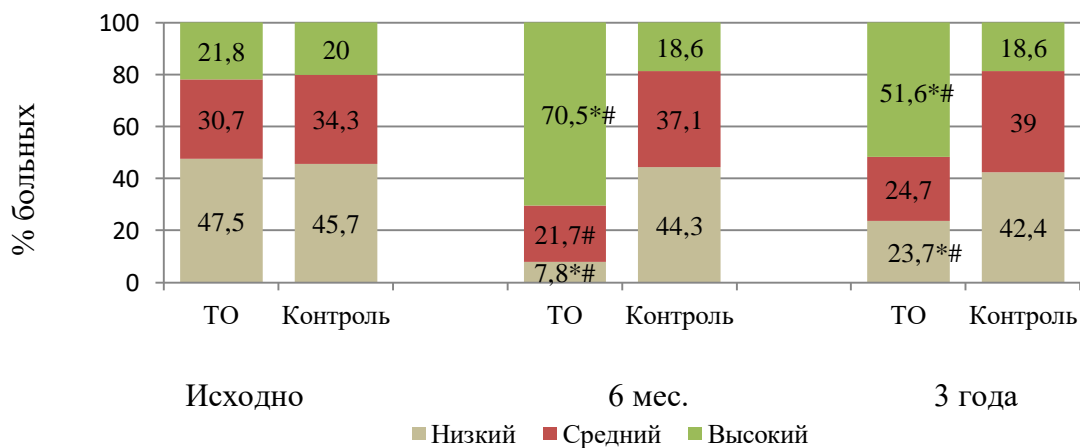
Положительная динамика отмечена также в структуре приверженности пациентов медикаментозному лечению (рисунок 5) и навыкам самоконтроля состояния (рисунок 6). В контрольной группе показатели приверженности лечению и навыкам самоконтроля значимо не изменялись.



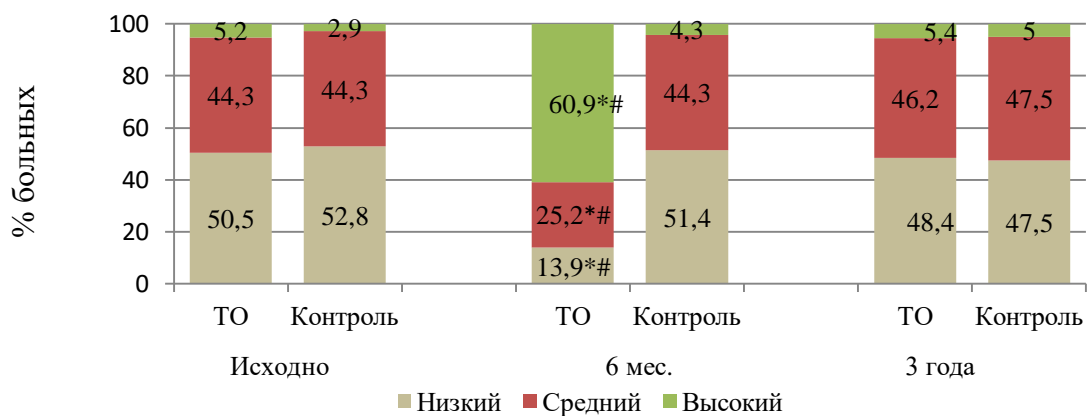
* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля
 Рис.3. Информированность пациентов с ФП о заболевании.



* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля
 Рис.4 Динамика структуры информированности о заболевании у больных ФП.



* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля
 Рис.5 Динамика структуры приверженности к медикаментозному лечению у больных ФП.



* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля

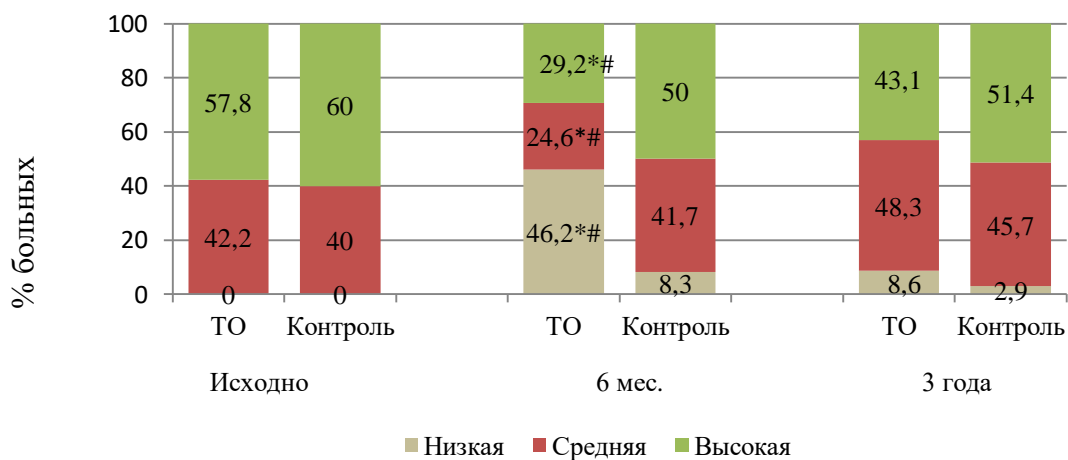
Рис.6 Динамика структуры приверженности больных ФП навыкам самоконтроля.

Из 116 пациентов группы ТО лишь у 14 человек (12%) обучение не оказало влияния на приверженность постоянному медикаментозному лечению, среди них преобладали мужчины со средним образованием, значительная часть которых имела вредные привычки (курение, употребление алкоголя чаще 1 раза в нед.).

Через 3 года, по сравнению с исходным уровнем, в обеих группах пациентов показатели информированности и приверженности навыкам самоконтроля снизились и различий между группами не наблюдалось (рисунки 3-4, 6). Однако, через 3 года в группе ТО приверженность медикаментозному лечению в целом и доля больных, эффективно контролирующих ЧЖС, оставалась выше исходных показателей ($p < 0,05$) (рисунки 5 и 8).

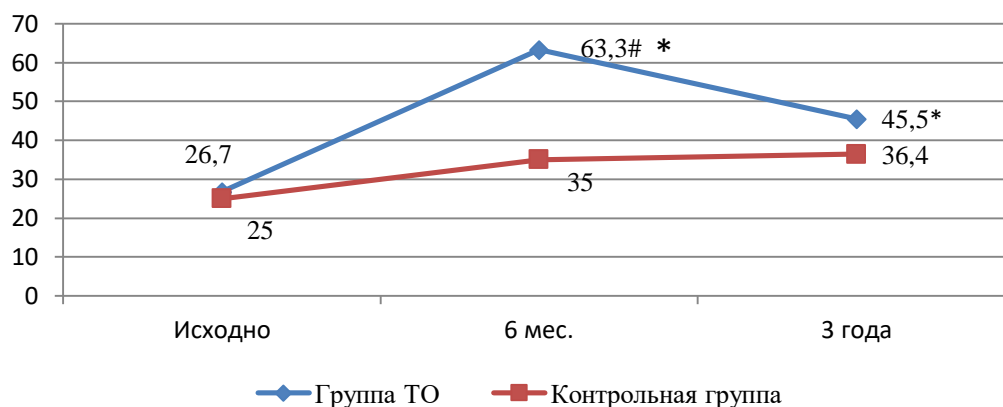
4.2. Клиническая и медико-социальная эффективность усовершенствованной программы ТО пациентов с ФП, отдаленные исходы заболевания

Через 6 мес. в основной группе отмечено уменьшение доли пациентов с частыми пароксизмами (рисунок 7), выросла доля больных с постоянной формой ФП, эффективно контролирующих ЧЖС (рисунок 8). В контрольной группе динамика была незначимой.



* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля

Рис. 7 Динамика частоты пароксизмов ФП.



* - $p < 0,05$ vs до обучения; # - $p < 0,05$ vs группа контроля

Рис.8 Динамика доли больных ФП, эффективно контролируемых ЧЖС.

Через 6 мес. в группе ТО отмечено достоверное уменьшение среднего числа обращений за всеми видами медицинской помощи по поводу пароксизмов или ухудшения состояния при ФП. В контрольной группе обращаемость за медицинской помощью оставалась без изменений. Через 3 года различий в частоте обращений за медицинской помощью пациентов группы ТО и контрольной группы не наблюдалось (таблица 9).

Таблица 9

Динамика обращаемости за медицинской помощью по поводу ФП

Показатель	Обращения за медицинской помощью, всего (n) и на 1 больного					
	Группа ТО			Контрольная группа		
	n	$M \pm \sigma$	Me (25-75%)	n	$M \pm \sigma$	Me (25-75%)
Амбулаторные визиты:						
исходно (до обучения)§	68	$0,59 \pm 0,71$	1 (0-2)	63	$0,9 \pm 1,4$	1 (0-2)
6 мес.	33	$0,28 \pm 0,35^{* \#}$	0 (0-1)*#	61	$0,87 \pm 1,1$	1 (0-2)
3 года	71	$0,76 \pm 1,3$	1 (0-2)	58	$0,98 \pm 1,3$	1 (0-2)
Случаи вызовов СМП:						
исходно (до обучения)§	87	$0,75 \pm 1,2$	2 (1-4)	75	$1,07 \pm 1,2$	2 (1-4)
6 мес.	5	$0,05 \pm 0,1^{* \#}$	1 (0-2)*#	75	$1,07 \pm 1,2$	2 (1-4)
3 года	56	$0,6 \pm 0,8$	2 (1-3)	65	$1,1 \pm 1,3$	2 (1-4)
Случаи госпитализации:						
исходно (до обучения)§	58	$0,5 \pm 0,6$	1 (0-3)	52	$0,74 \pm 0,95$	1 (0-3)
6 мес.	13	$0,11 \pm 0,18^{* \#}$	0 (0-1)*#	49	$0,7 \pm 0,87$	1 (0-3)
3 года	37	$0,53 \pm 0,61$	1 (0-3)	47	$0,8 \pm 1,0$	1 (0-3)

* - $p < 0,05$ vs до обучения;

- $p < 0,05$ vs группа контроля в соответствующий период наблюдения

§ - за период 6 мес. до начала обучения

Изучено влияние усовершенствованной программы ТО на отдаленные исходы заболевания (рисунок 9). В качестве конечных точек оценивались: смерть от всех причин, несмертельное ОНМК, несмертельный острый инфаркт миокарда (ОИМ), госпитализации по поводу ФП и комбинированная конечная точка, включающая все вышеописанные. Отмечено достоверное положительное влияние ТО на частоту госпитализаций по поводу ухудшения течения ФП (ОР 2,105, 95% ДИ 1,504-2,877), а также на комбинированную конечную точку (ОР 1,534, 95% ДИ 1,201-1,960).

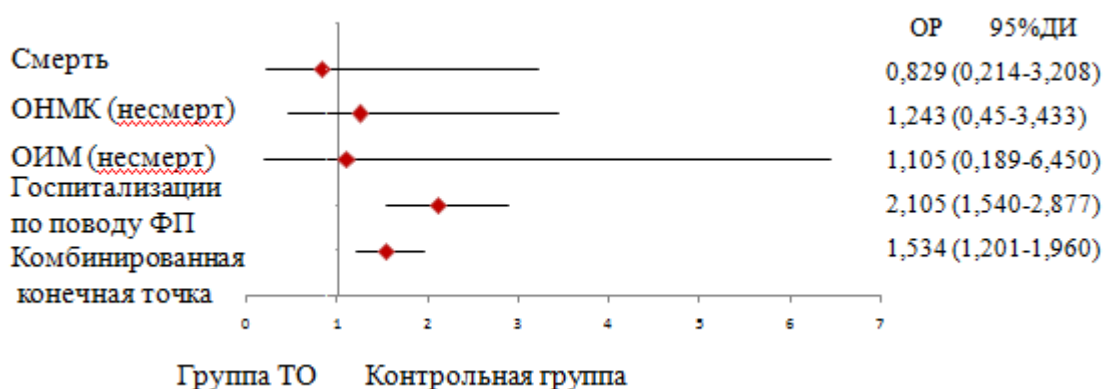


Рис.9 Влияние ТО на отдаленные исходы заболевания.

4.3 КЖ больных ФП, прошедших усовершенствованную программу ТО

Исходно в основной и контрольной группе средние значения показателей психического и физического компонента были умеренно снижены и не различались (таблица 10). У пациентов обеих групп выявлено наличие отчетливых ограничений преимущественно ролевых функций, о чем свидетельствуют низкие значения КЖ по шкалам RP и RE (таблица 11, 12), что обусловлено влиянием аритмии на повседневную активность, и одновременно с этим, относительно высокие показатели по шкале PF.

Из шкал эмоционального состояния самые низкие показатели отмечены по шкале VT (48,9±2,2 балла), по сравнению с шкалами MH и SF (соответственно 58,4±2,2 и 61,9±3,0 балла).

Через 6 мес. в группе ТО зарегистрировано достоверное улучшение КЖ больных по большинству шкал опросника SF-36 (таблица 10). Помимо этого, в группе ТО увеличилась доля лиц с высоким уровнем RP и RE ($p < 0,05$; $p < 0,05$). В контрольной группе достоверной динамики этих показателей не отмечено.

Среди составляющих физического компонента здоровья через 6 мес. максимальная положительная динамика была выявлена по шкалам BP и PF. Среди шкал КЖ, отражающих

психический компонент здоровья, в наибольшей степени увеличились средние значения шкалы SF. В контрольной группе динамика показателей КЖ отсутствовала.

Таблица 10

Динамика показателей КЖ пациентов группы ТО и контрольной группы

Шкала по SF-36	Группы больных	Исходно	6 мес.	3 года
PF (физическое функционирование)	ТО	60,8±3,1	74,3±2,9*	62,2±3,3
	Контрольная	61,7±3,7	62,8±3,5#	60,9±3,2
BP (интенсивность боли)	ТО	54,5±3,3	73,9±3,3*	56,6±3,5
	Контрольная	53,8±3,6	54,1±3,3#	55,8±3,7
GH (общее состояние здоровья)	ТО	46,5±2,2	52,4±2,8*	47,8±2,6
	Контрольная	47,1±2,3	46,9±2,7	45,2±2,6
VT (жизненная активность)	ТО	48,9±2,2	54,5±2,5	52,1±2,6
	Контрольная	49,1±2,3	50,7±2,4	48,8±2,5
SF (социальное функционирование)	ТО	61,9±3,0	76,1±2,8*	62,7±2,6
	Контрольная	60,7±3,4	61,8±3,1#	63,2±2,9
MH (психическое здоровье)	ТО	58,4±2,2	63,8±2,1*	59,9±2,5
	Контрольная	58,9±2,3	60,8±2,2	61,8±2,6

* - $p < 0,05$ vs исходные показатели внутри группы;

- $p < 0,05$ vs группа ТО в соответствующий период наблюдения

Таблица 11

Динамика показателей КЖ по шкале RP физически-ролевого функционирования у больных ФП

Баллы по шкале RP	Группы больных	% больных		
		Исходно	6 мес.	3 года
0-25	ТО	70,5	47,3*	55,2*
	Контрольная	61,6	60,3	59
50	ТО	11,5	5,3	7,5
	Контрольная	12,8	10,3	7,8
75-100	ТО	18,1	47,4*	37,3*
	Контрольная	25,6	29,4#	33,2

* - $p < 0,05$ vs исходные показатели внутри группы;

- $p < 0,05$ vs группа ТО в соответствующий период наблюдения

Динамика показателей КЖ по шкале RE эмоционально-ролевого функционирования у больных ФП

Баллы по шкале RE	Группы больных	% больных		
		Исходно	6 мес.	3 года
0-33,3	ТО	65,6	40,3*	52,5*
	Контрольная	64,3	61,5#	59,6
66,6-100	ТО	34,4	59,7*	47,5*
	Контрольная	35,7	38,5#	40,4

* - $p < 0,05$ vs исходные показатели внутри группы;

- $p < 0,05$ vs группа ТО в соответствующий период наблюдения

Через 3 года после обучения достоверных различий в показателях КЖ по отдельным шкалам в основной и контрольной группах не выявлено, однако доля лиц с высоким уровнем RP и RE в основной группе оставалась выше исходного уровня ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Таким образом, КЖ пациентов с ФП, исходно сниженное за счет как физического, так и психического компонентов здоровья, в результате ТО улучшилось по всем шкалам опросника SF-36, с сохранением достигнутого эффекта в течение 6 мес.

Заключение

Проведен анализ оказания медицинской помощи больным ФП в г.Иваново, показано доминирование ФП среди других НРС как на этапе СМП, так и на этапе специализированного кардиологического стационара. Полученные данные позволили обосновать пути улучшения контроля ФП.

Предложены критерии «нормосистолии» при постоянной форме ФП, ассоциированные с минимальной клинической симптоматикой по шкале ЕНРА (ЧЖС в дневные часы 60-100 в минуту и в ночные часы 50-80 в минуту), позволяющие количественно оценить продолжительность достигнутой на фоне лечения «нормосистолии», а также выделить группы пациентов, нуждающихся в коррекции пульсурежающей терапии.

На основании выявленных различий показателей ВРС при постоянной и пароксизмальной форме ФП разработан способ прогнозирования восстановления СР при пароксизмах ФП.

Предложен способ прогнозирования достижения эффективного медикаментозного контроля ЧЖС при постоянной форме ФП на фоне лечения с помощью комплексного анализа данных ЭХОКГ и параметров ВРС на фоне ФП.

Разработана усовершенствованная программа ТО больных ФП с акцентом на освоение навыков самоконтроля заболевания, показана ее долгосрочная клиническая и медико-социальная эффективность, влияние на КЖ пациентов.

Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей – терапевтов и кардиологов, оказывающих медицинскую помощь больным ФП.

Выводы

1. В структуре нарушений ритма сердца на этапе неотложной помощи в г.Иваново доминирует фибрилляция предсердий, составляя 76,3% вызовов скорой медицинской помощи. Тактика контроля частоты желудочковых сокращений используется у 46,0%, контроля ритма – у 38,5% больных.

2. Показатели средней частоты желудочковых сокращений по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных постоянной формой фибрилляции предсердий, ассоциированные с минимальной клинической симптоматикой по шкале EHRA (средняя ЧЖС 60-100 в минуту в дневные часы и 50-80 в минуту – в ночные часы) могут быть использованы в качестве параметров эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у этой категории пациентов.

3. Различия показателей variability ритма сердца при постоянной и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий проявляются в виде более высокой общей мощности спектра TP и его высокочастотной составляющей HF при постоянной форме фибрилляции предсердий по сравнению с пароксизмальной ($p < 0,05$). В наибольшей степени увеличен показатель HF (более чем в 2 раза), по сравнению с показателями VLF и LF (соответственно в 1,7 и в 1,4 раза).

4. Реакция показателей variability ритма сердца на ортостаз у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий характеризуется достоверным ($p < 0,05$) снижением доли HF и увеличением доли LF и VLF и соотношения LF/HF, а у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий - пропорциональным снижением HF и LF без изменения их соотношения. При пароксизмальной форме фибрилляции предсердий отмечается более выраженное снижение SDNN в ортостазе (18,9%) по сравнению с постоянной формой фибрилляции предсердий (10,1%), $p < 0,05$.

5. Выявленные различия в параметрах variability ритма сердца, определенных на фоне пароксизма фибрилляции предсердий, в зависимости от его исхода, позволяют предсказать восстановление синусового ритма с точностью до 79,3% (чувствительность 82,7%, специфичность - 74,3%).

6. Больные постоянной формой фибрилляции предсердий и эффективным контролем частоты желудочковых сокращений имеют более высокие значения pNN50% - 81,6 (78,9-85,1),

по сравнению с лицами с неэффективным контролем частоты желудочковых сокращений - 76,7 (70,4-80,8), $p < 0,001$, независимо от наличия органических изменений в сердце.

7. Комплексный анализ показателей эхокардиограммы и параметров variability ритма сердца у больных постоянной формой фибрилляции предсердий позволяет предсказать эффективность контроля частоты желудочковых сокращений с точностью до 74,6% (чувствительность 89,7%, специфичность – 55,0%).

8. Усовершенствованная программа терапевтического обучения приводит к повышению приверженности пациентов медикаментозному лечению и самоконтролю заболевания, что, в свою очередь, снижает потребность в медицинской помощи. Достигнутый эффект сохраняется на протяжении 6 месяцев после обучения, в дальнейшем различия с контрольной группой нивелируются.

9. Внедрение терапевтического обучения пациентов с фибрилляцией предсердий приводит к снижению риска (OR=2,105; 95%ДИ 1,540-2,877; $p < 0,05$) госпитализаций по поводу данного нарушения ритма сердца в течение 3 лет наблюдения.

10. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий исходно снижено за счет как физического, так и психического компонентов здоровья. Терапевтическое обучение способствует повышению качества жизни пациентов по всем шкалам опросника SF-36, наибольшая положительная динамика отмечена по шкалам физического (с $60,8 \pm 3,1$ до $74,3 \pm 2,9$ баллов, $p < 0,05$) и социального функционирования (с $61,9 \pm 3,0$ до $76,1 \pm 2,8$ баллов, $p < 0,05$) с сохранением достигнутого эффекта на протяжении 6 месяцев.

Практические рекомендации

- Предлагается оценивать эффективность контроля частоты желудочковых сокращений у больных постоянной формой фибрилляции предсердий в течение суток с помощью определения продолжительности нормосистолии по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Для этого выполняется расчет средней частоты желудочковых сокращений за каждый час исследования и сопоставляется с предложенными критериями нормосистолии (средняя частота желудочковых сокращений 60-100 в минуту в дневные часы и 50-80 в минуту – в ночные часы).
- Для прогнозирования раннего восстановления синусового ритма у больных с пароксизмом фибрилляции предсердий рекомендуется выполнить 5-минутную запись электрокардиограммы и применить разработанный способ математического моделирования, реализованный в виде зарегистрированной компьютерной программы ДИСК_3. Предложенный способ предсказания восстановления синусового ритма дает дополнительную информацию для выбора тактики ведения больных с пароксизмом фибрилляции предсердий.

- Для прогнозирования достижения эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у больных постоянной формой фибрилляции предсердий предлагается выполнить эхокардиограмму и оценить показатели суточной variability ритма сердца по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы с последующим применением компьютерной программы СПЭЛ-ФП. Использование данной прогностической модели позволяет врачу обосновать тактику пульсурежающей терапии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий.
- При обучении больных фибрилляцией предсердий рекомендуется использование усовершенствованной программы, что позволяет не только повысить приверженность медикаментозному лечению, но и научить пациентов методам самоконтроля, что, в свою очередь, улучшает качество жизни и снижает потребность в медицинской помощи.
- При организации обучающих программ для пациентов с фибрилляцией предсердий следует обращать особое внимание на группы лиц с наличием вредных привычек (мужчин, злоупотребляющих алкоголем, курящих) и пациентов с декомпенсированной сопутствующей патологией. Эти пациенты нуждаются в дифференцированном подходе к обучению с целью повышения приверженности лечению.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК:

1. **Муромкина, А.В.** Методика и эффективность обучения в «Школе для пациентов с фибрилляцией предсердий» / А.В.Муромкина, Ю.В.Интякова, О.А.Назарова // Вестник аритмологии. – 2008. – №.52 – С.37-40.
2. **Муромкина, А.В.** Диагностическое значение Холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А.В.Муромкина, О.А.Назарова, С.В.Романчук // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т.15, №2. – С.45-46.
3. Баллод, Б.А. Информационная система прогнозирования восстановления ритма у больных с фибрилляцией предсердий (ДИСК_3) / Б.А.Баллод, **А.В.Муромкина**, Д.Е.Ковалев // Вестник ИГЭУ. – 2010. – Вып.3 - С.97-100.
4. **Муромкина, А.В.** Роль Холтеровского мониторирования ЭКГ в оценке эффективности лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А.В.Муромкина, О.А.Назарова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2013. – Т.18, №3. – С.30-34.
5. **Муромкина, А.В.** Клиническая и медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных фибрилляцией предсердий / А.В.Муромкина, О.А.Назарова, Ю.В.Интякова // Кардиосоматика. – 2013. - №4. – С.10-13.

6. **Муромкина, А.В.** Врожденный порок сердца (аномалия Эбштейна), впервые диагностированный в пожилом возрасте / А.В.Муромкина, Е.А.Шутемова, М.В.Келеш, О.А.Васильева, Н.В.Задворнова// Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т.18, №4. – С.45-50.
7. **Муромкина, А.В.** Информированность врачей первичного звена здравоохранения о тактике ведения больных фибрилляцией предсердий / А.В.Муромкина, О.А.Назарова, С.Е.Мясоедова, С.В.Романчук // Кардиосоматика. – 2015. - №3. – С.53-55.
8. **Муромкина, А.В.** Прогнозирование восстановления синусового ритма при пароксизме фибрилляции предсердий / А.В.Муромкина, Б.А.Баллод, О.А.Назарова, О.М.Драпкина // Кардиология. – 2016. – №5. – С.47-50.
9. **Муромкина, А.В.** Анализ информированности врачей о ведении больных фибрилляцией предсердий в амбулаторных условиях /А.В.Муромкина, О.А.Назарова, С.Е.Мясоедова, С.В.Романчук // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016 – Т.21, №1. – С.77-78.
10. **Муромкина, А.В.** Анализ оказания медицинской помощи больным фибрилляцией предсердий в г.Иванове /А.В.Муромкина, О.А.Назарова, О.А.Качкина, Е.Ю.Черевко // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016 – Т.21, №2. – С.59-60.
11. **Муромкина, А.В.** Нерегулярность желудочкового ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий – можно ли оценить и использовать в клинике? /А.В.Муромкина, О.А.Назарова, О.М.Драпкина, Б.А.Баллод // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018 – Т.23. – №1. – С.21-25.

Патенты и программы для ЭВМ:

12. Способ прогнозирования восстановления синусового ритма у больных фибрилляцией предсердий : пат. 2485880 РФ МПК⁵¹ А61В 5/00/ **Муромкина А. В.**, Баллод Б. А., Назарова О. А. ; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. – №2010150209/14 ; заявл. 12.07.2010 ; опубл. 27.06.2013, Бюл. № 18. – 6 с.
13. Способ оценки эффективности контроля частоты желудочковых сокращений у больных постоянной формой фибрилляции предсердий : пат. 2600489 РФ МПК⁵¹ А61В 5/0402 / Назарова О. А., **Муромкина А. В.** ; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России – №2015106402 ; заявл. 25.02.2015 ; опубл. 29.09.2016, Бюл. № 26. – 1 с.
14. Обработка данных, полученных с помощью опросника для оценки качества жизни SF-36 : св. о гос. регистрации программы для ЭВМ /**А.В.Муромкина**; М.; Фед.служба по интел. собственности, патентам и товарным знакам. – №11911. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 08.12.2008.

15. Диагностическая система прогнозирования восстановления ритма при фибрилляции предсердий на основе анализа вариабельности ритма сердца (ДИСК_3): свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2010612460 / Б.А.Баллод, А.В.Муромкина ; заявитель и правообладатель ГОУ ВПО «Ивановский государственный энергетический университет имени В.И.Ленина» (ИГЭУ) – № 2010610733 ; заявл. 15.02.2010; опубл. 07.04. 2010, Реестр программ для ЭВМ.– 1 с.
16. Система прогнозирования эффективности лечения постоянной формы фибрилляции предсердий (СПЭЛ-ФП): свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2016660235 / А.В.Муромкина, Б.А.Баллод, Н.А.Разов; заявитель и правообладатель Муромкина Анна Владимировна – № 2016617414; заявл. 11.07.2016; опубл. 08.09.2016, Реестр программ для ЭВМ. – 1 с.

Статьи в рецензируемых научных журналах, не входящих в Перечень ВАК

17. **Муромкина, А.В.** Терапевтическое обучение больных с фибрилляцией предсердий / А.В.Муромкина, Ю.В.Интякова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2007. – Т.12, №3-4. – С.52-53.
18. **Муромкина, А.В.** Качество жизни больных с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий/ А.В.Муромкина, Л.А.Егорова, С.В.Романчук// Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. - Т.13, №3-4.- С.63-65.
19. **Муромкина, А.В.** Диагностические возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий /А.В.Муромкина //Интернет-журнал «Функциональная диагностика». – 2014.– №29. – С.7-10.–Режим доступа: <https://fdproblog.wordpress.com/2014/07/24/-интернет-журналфункциональная-диа-2/>
20. **Муромкина, А.В.** Терапевтическое обучение пациентов с фибрилляцией предсердий как эффективный метод немедикаментозного лечения аритмии /А.В.Муромкина //Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия : сб. матер.междунар. науч. конф. Россия. Москва, 26-28 июня 2014 г. – Киров : МЦНИП, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM): ISBN 978-5-00090-024-6.–С.91-97.

Методические рекомендации и монографии

21. Школа для пациентов с фибрилляцией предсердий. Программа занятий: методические рекомендации / Ю.В.Интякова, О.А.Назарова, **А.В.Муромкина**. – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2009. – 28с.
22. Интякова, Ю.В. Обучение больных фибрилляцией предсердий. – Гл.5 Ю.В.Интякова, **А.В.Муромкина**// Терапевтическое обучение пациентов с социально значимыми

заболеваниями: монография /под ред. О.А. Назаровой. – Иваново: ИПК «ПреСто», 2011. – 140с. – С.63-82.

Тезисы

23. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А. Диагностические возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий/ Клиническая электрокардиология : матер. 2-го Рос. конгр., 9-го Конгр. Рос. общ-ва холтеровского мониторирования и неинвазив. электрофизиологии (РОХМиНЭ). Суздаль, 14–15 мая 2008 г. // Функциональная диагностика. – 2008. – № 2. – Спец. вып. – С. 27
24. **Муромкина А.В.** Контроль частоты желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне лечения / Тезисы 10-го юбилейного конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 3-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология». Санкт-Петербург, 28–29 апреля 2009 г // Вестник аритмологии. – 2009. – Прил. А. – С. 121
25. **Муромкина А.В.** Оценка эффективности контроля частоты желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ / Тезисы 3-го Всероссийского съезда аритмологов. Москва, 8–10 июня 2009 г. // Анналы аритмологии. – 2009. – № 2, прил. – С. 96
26. **Муромкина А.В.**, Фомин Ф.Ю. Анализ вариабельности желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий / Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы». Москва, 6–8 октября 2009 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009;. № 8(6), прил. 1. – С. 244
27. Назарова О.А., Интякова Ю.В., **Муромкина А.В.** Терапевтическое обучение пациентов с фибрилляцией предсердий / Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы». Москва, 6–8 октября 2009 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8(6), прил. 1. – С. 247
28. **Муромкина А.В.**, Фомин Ф.Ю., Назарова О.А., Романчук С.В. Вариабельность желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий / Тезисы международного конгресса «Кардиостим 2010». Санкт-Петербург, 18–20 февраля 2010 г. // Вестник аритмологии. – 2010. – Прил. А. – С. 124
29. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Романчук С.В., Шутемова Е.А. Значение метода Холтеровского мониторирования ЭКГ для контроля лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий /Тезисы 11-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 4-го Всероссийского

- конгресса «Клиническая электрокардиология». Великий Новгород, 28–29 апреля 2010 г. // Вестник аритмологии. – 2010. – Прил. Б. – С. 132
30. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А. Возможности метода variability ритма сердца для прогнозирования течения фибрилляции предсердий /Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010». – Москва, 24–26 февраля 2010. – С. 87
 31. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Романчук С.В. Анализ информированности терапевтов по вопросам ведения больных с фибрилляцией предсердий / Материалы XII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2011». – Москва, 15–17 февраля 2011. – С. 70–71
 32. **Muromkina A.V.**, Nazarova O.A., Romanchuk S.V. ECG Holter monitoring method to monitor treatment and to identify the risk of sudden cardiac death in patients with chronic atrial fibrillation/ Тезисы 14-го Конгресса Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии (ISHNE 2011), 12-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). Москва, 26–28 апреля 2011 г. // ISHNE : Book of abstracts. – М., 2011. – P. 52
 33. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Романчук С.В., Бородавина Е.В. Медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных фибрилляцией предсердий /Материалы XIII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2012». – Москва, 28 февраля – 1 марта 2012. – С. 112
 34. **Муромкина А.В.** Прогностическое значение метода variability ритма сердца для определения исхода электрической кардиоверсии при персистирующей форме фибрилляции предсердий /Материалы I международного образовательного форума «Российские дни сердца». Москва, 4–6 апреля 2013 г. // Российский кардиологический журн. – 2013. – № 2, прил. 2. – С. 88
 35. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Мясоедова С.Е. Уровень информированности терапевтов по вопросам ведения больных с фибрилляцией предсердий / Материалы II международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 4–6 июня 2014 г. // Российский кардиологический журн. – 2014. – № 5, прил. 1. – С. 84–85
 36. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Орлов Р.Б., Шавардина Е.С. Реабилитация больных фибрилляцией предсердий в условиях кардиологического стационара / Актуальные проблемы медицинской реабилитации больных : сб. матер. II межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 17–18 ноября, 2014 г. – С. 107–108
 37. **Муромкина А.В.**, Фомин Ф.Ю., Баллод Б.А. Прогнозирование эффективности контроля числа желудочковых сокращений при лечении больных с постоянной формой фибрилляции

- предсердий / Сборник тезисов 16-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 8-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 1-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Казань, 22–23 апреля 2015. – С. 58–59
38. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А. Роль variability ритма сердца в прогнозировании восстановления синусового ритма при пароксизмах фибрилляции предсердий / Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : сб. матер. III межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 23–24 ноября 2015 г. – С. 128–129
39. **Муромкина А.В.**, Драпкина О.М., Назарова О.А. Прогнозирование восстановления синусового ритма при пароксизмах фибрилляции предсердий на основе анализа variability ритма сердца /Тезисы XII международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург, 18–20 февраля 2016 г. // Вестник аритмологии. – 2016. – Прил. А. – С. 39
40. **Муромкина А.В.**, Баллод Б.А., Назарова О.А., Фомин Ф.Ю. Модель прогнозирования восстановления синусового ритма при пароксизме фибрилляции предсердий / Сборник тезисов 17-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 9-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология, II Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. Сочи, 27–28 апреля 2016 г. – С. 15
41. **Муромкина А.В.**, Белова О.А., Качкина О.А., Назарова О.А. Анализ тактики неотложной медицинской помощи при фибрилляции предсердий /Кардиология 2016: вызовы и пути решения : матер. конгр. – Екатеринбург, 20–23 сентября 2016. – С. 441
42. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А. Реабилитация пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторных условиях / Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: сб. матер. IV Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 28–29 ноября 2016. – С. 77–78
43. **Муромкина А.В.**, Назарова О.А., Драпкина О.М. Прогнозирование исхода пароксизма фибрилляции предсердий / IX Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2016». – Москва, 23–25 ноября 2016. – С. 27–28
44. **Муромкина А.В.** Возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки эффективности контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий / Сборник тезисов 18-го конгресса РОХМиНЭ, 10-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология». – Н. Новгород, 2017. – С. 110–111

45. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А. Информированность пациентов с фибрилляцией предсердий о заболевании и их приверженность медикаментозному лечению /Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: сб. матер. V Межрегион. науч.- практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 27–28 ноября 2017. – С. 174–176
46. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А. Способ оценки нерегулярности желудочкового ритма на фоне фибрилляции предсердий /Материалы VII Международного форума кардиологов и терапевтов. Москва, 21–23 марта 2018 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (март). – С. 207–208
47. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А. Возможности оценки нерегулярности желудочкового ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий /Сборник тезисов 19-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 11-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», IV Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Ростов-на-Дону, 25–26 апреля 2018. – С. 78–79
48. **Муромкина А.В.** Анализ информированности врачей первичного звена о тактике ведения больных фибрилляцией предсердий /Кардиология 2018: новые технологии в практику здравоохранения : матер. конгр. – Москва, 25–28 сентября 2018. – С. 70
49. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А., Драпкина О.М. Клинические и инструментальные критерии эффективности контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий / Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: сб. матер. VI Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 26–27 ноября 2018. – С. 70–73
50. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А. Возможности метода вариабельности ритма сердца для оценки и прогнозирования эффективности контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме фибрилляции предсердий / Сборник тезисов 20-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 12-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология» и 5-й Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. Москва, 24–25 апреля 2019 // Российский кардиологический журн. – 2019. – № 24, доп. вып. (апрель). – С. 7–8
51. **Муромкина А.В.,** Назарова О.А. Способ оценки эффективности контроля частоты желудочковых сокращений у больных постоянной формой фибрилляции предсердий/Российский национальный конгресс кардиологов 2019 : матер. конгр. – Екатеринбург, 24–26 сентября, 2019. – С. 104