

На правах рукописи

ГЕРМАНОВА ОЛЬГА АНДРЕЕВНА

**НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК ФАКТОР РИСКА
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА
МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Щукин Юрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Шапошник Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Михайлов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования, декан факультета послевузовского и дополнительного образования

Канорский Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится 9 октября 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2024>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Экстрасистолия (ЭС) – самый частый вид нарушения ритма, который, по данным различных авторов, встречается до 95% людей (Бокерия О.А., 2015; Timmis A., 2017; Киселев А.И., 2020; Hoogendijk M.G., 2020). Причины развития этого нарушения ритма различны. ЭС могут быть как физиологического, так и органического происхождения (Lip G.Y.H., 2017; Katritsis D.G., 2018; Еремеев А.Г., 2018; Suba S., 2019; Драпкина О.М., 2022). Перед кардиологом всегда возникает вопрос не только о диагностике наличия факта самой ЭС, определении ее вида, но также и установлении причины и решение вопроса о необходимости ее купирования. Проблемам изучения особенностей нарушения сердечного ритма посвящено достаточно много исследований. Впервые упоминание об ЭС встречается в 1886 г. в работах Е. Marey, который описал новое возбуждение желудочков в ответ на электрическую стимуляцию. Хотя сам термин ЭС появился 20 лет спустя и связан с именем Т. Engelman. В дальнейшем исследования зарубежных и российских ученых были направлены на изучение этиологии, патогенеза, клинических проявлений данной аритмии. Так, с именем Sh. Kinoshita связано описание механизма re-entry, и эта теория действительно до сих пор. Были созданы различные классификации (Lown, Ryan и другие), причем все они датированы прошлым веком. Общепринятые на сегодняшний момент классификации ЭС, в основном, ориентированы на ЭКГ картину: установление эктопического центра, частоты встречаемости в 1 час (Шапошник И.И., 2017; Лебедев Д.С., 2020). Таким образом, редкая, одиночная ЭС остается без лечения и внимания со стороны кардиолога, даже если она относится к ранней по времени возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле. Более естественная и физиологическая, с нашей точки зрения, классификация, в зависимости от времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, предложенная ранее в наших работах, до сих пор не применяется в клинической практике (Германова О.А., 2018). То есть при решении вопроса о необходимости проведения противоаритмической терапии и профилактики возможных осложнений момент возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле никогда не учитывается. Важно отметить, что к понятию «ранняя» ЭС в настоящий момент относится исключительно ЭС по типу «R» на «T», выявленная на основании ЭКГ методов исследования, а не с точки зрения биомеханики сердца (Булгакова С.В., 2016; Абдулкадыров А.М., 2019). Кроме того, у больного с ЭС в настоящее время не выполняется исследование биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий. Такие неинвазивные методы, как цифровые апекскардиография (АКГ) и сфигмография (СГ), не входят в перечень инструментальных методов исследования при нарушениях сердечного ритма. В то же время клинические наблюдения показывают, что основные кинетические параметры магистральных сосудов при нарушениях ритма подвергаются значительным изменениям, что вносит свой вклад в патогенетические механизмы, возникающие у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. И эти данные необходимо принимать во внимание при оценке состояния каждого пациента с аритмией.

Другим нарушением ритма, имеющим широкое распространение и являющимся общепризнанным фактором риска развития тромбоэмболического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП) (Arbelo E., 2021; Шубик Ю.В., 2021). В настоящее время эта аритмия изучена достаточно хорошо, определены ее осложнения и тактика лечения при каждом варианте (Ko D., 2019; Klijn C.J., 2019; Kleindorfer D.O., 2021). Однако применяемые

на сегодняшний момент классификации не учитывают продолжительность максимального RR интервала при ФП. Клинические наблюдения при данном нарушении ритма демонстрируют значительные различия в гемодинамических показателях при различных вариантах ФП, в зависимости от продолжительности максимального RR интервала, что также необходимо принимать во внимание при анализе данных исследований каждого пациента.

Одним из приоритетов современной кардиологической науки является предупреждение развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах. Осложнения, такие как инсульты, инфаркт миокарда, окклюзии артерий нижних конечностей, могут привести к летальному исходу или инвалидизации больных (Рамазанов Г.Р., 2019; Явелов И.С., 2019; Staerk L., 2019; Kleindorfer D.O., 2021). Факторы риска этих осложнений установлены, и лечебные меры направлены на их коррекцию или исключение. В число факторов риска ЭС до сих пор не включена, не произведена оценка вероятности развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах у пациентов с вариантами данного нарушения ритма, разделенными в зависимости от времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. При этом наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у пациентов при прочих равных общепринятых факторах риска наблюдается возрастание вероятности развития ишемических сосудистых событий при ранней ЭС, систола желудочков ЭС которой возникает до пика трансмитрального кровотока (ТК) в кардиоцикле.

Другой важнейшей проблемой кардиологии сегодня, как и сто лет назад, остается атеросклероз магистральных артерий. На сегодняшний день этот вопрос многократно и всесторонне изучался, описаны теории происхождения и развития атеросклероза магистральных артерий, определены факторы риска, разработаны принципы лечения и профилактики (Estruch R., 2018; Ala-Korpela M., 2019; Сергиенко И.В., 2020; Gottesman R.F., 2023). Однако любой практикующий врач периодически встречает несоответствие, когда у пациента, на фоне нормальной липидограммы, развивается выраженное атеросклеротическое поражение и, наоборот, признаки атеросклероза не диагностируются при постоянно высоких уровнях липидов крови. В последнее время направления научных исследований посвящены, в основном, изучению дополнительных биохимических маркеров, их роли в патогенезе атероматоза. Возможно ли существование других, дополнительных факторов риска атеросклероза, помимо общепринятых? При этом изучения влияния механических факторов воздействия увеличенной пульсовой волной после длительной паузы при различных нарушениях ритма не проводилось. В понятие термина «гидравлический удар» традиционно входит колебание давления в замкнутой системе; этим фактором объясняли происхождение тонов сердца (Егоров Н.Е., 1899; Сафонов Ю.Д., 1968).

В число факторов риска атеросклероза магистральных артерий до сих пор не входят ЭС и ФП, не проанализирована роль развития факторов дополнительного механического воздействия на стенки магистральных артерий увеличенной пульсовой волной, возникающей при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения (1ПЭС) или после максимальной продолжительности RR интервала при ФП.

Попытки моделирования внутриартериальной гемодинамики *in vitro* осуществлялись еще в начале XX века. Однако, изучив особенности нативных артерий, от таких экспериментов многие исследователи отказались, решив, что имеются значительные расхождения между возможностями физического моделирования процессов и реальной

живой биологической системой. Своеобразное возрождение метода произошло в начале XXI века, когда было запатентовано несколько установок, предназначенных для наблюдения за кровообращением *in vitro* (Маряхина В.С., 2012). Однако предложенные модели обладали рядом недостатков - невозможностью применения ее при стенозах, эндопротезах и нарушениях ритма. При этом эксперимент, по нашему мнению, является одним из важнейших доказательств клинических закономерностей, наряду с методами статистики. Создание физических полезных моделей в значительной степени позволит подтвердить результаты клинических работ в кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии и объяснить наблюдаемые закономерности с физической точки зрения.

Таким образом, в настоящее время тематика работ по изучению таких нарушений ритма, как ЭС и ФП, в основном, затрагивает электрофизиологические механизмы. При этом не проанализированы основные изменения внутриартериальной гемодинамики при аритмиях, а также не показана их возможная роль в патогенезе атеросклероза магистральных артерий. А в число факторов риска артериальной тромбоэмболии входит ФП, однако нет ее градации по максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Не установлена взаимосвязь ЭС с развитием ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.

Все вышеперечисленные несоответствия и противоречия вызвали интерес и привели к нашему пониманию необходимости выполнения данного исследования.

Цель исследования: Разработать тактику ведения пациентов с экстрасистолией и фибрилляцией предсердий с учетом риска развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.

Задачи исследования:

1. Изучить основные параметры гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий - общей сонной артерии (ОСА), задней артерии голени - при различных вариантах ЭС, в зависимости от момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

2. Проанализировать основные параметры гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий - ОСА, задней артерии голени - при различных вариантах постоянной формы ФП, разделенной по максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ.

3. Разработать классификацию ЭС, основанную на времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, и дополнить классификацию ФП, с учетом максимальной продолжительности интервала RR на ЭКГ и различием в риске развития тромбоэмболических осложнений.

4. Определить влияние ЭС на развитие ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, инфаркта миокарда (ИМ), случаев эмболии в других сосудистых регионах).

5. Разработать модель прогнозирования осложнений у пациентов с ЭС. Создать компьютерную программу-калькулятор с применением разработанной модели.

6. Создать «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» для экспериментального изучения гемодинамических явлений при различных условиях функционирования сердечно-сосудистой системы.

7. Изучить особенности внутриартериальной гемодинамики при нарушениях сердечного ритма (ЭС с различным моментом возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле и ФП с различной продолжительностью максимального RR интервала на ЭКГ) с помощью разработанных устройств.

8. Сформулировать понятие о феномене «гидравлического удара» при нарушениях сердечного ритма, определить его роль при ЭС и ФП в прогрессировании атеросклероза магистральных артерий.

9. Разработать оптимальный алгоритм прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС и ФП для определения тактики ведения пациентов.

Научная новизна

1. Показана негативная роль 1ПЭС и пульсовой волны 1ПЭС в создании дополнительного механического растяжения стенки магистральных артерий. Определено возрастание основных параметров гемодинамики в 1ПЭС: ЛСК и объемного кровотока на артериях эластического (ОСА) и эласто-мышечного типов (задняя артерия голени), а также систолического артериального давления (АД).

2. Впервые предложена оригинальная классификация ЭС на основе ее функционального значения и разделенная по принципу времени возникновения систолы желудочков внеочередного сокращения в кардиоцикле.

3. Разработаны и проанализированы модели по оценке риска развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС. Среди разработанных моделей выбрана наиболее точная, названная «Экс-прогноз».

4. На основании наиболее точной разработанной модели «Экс-прогноз», создана программа-калькулятор для персонального компьютера – для оценки осложнений в течение 1 года у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки.

5. Предложено понятие феномена «гидравлического удара» в артериальной системе, описаны его особенности, потенциальная опасность, воздействие на стенку магистральных артерий, его участие в процессе формирования и прогрессирования атером как дополнительного фактора риска атеросклероза магистральных артерий. Доказано значение феномена «гидравлического удара» в формировании нестабильной атеромы. Установлена взаимосвязь феномена «гидравлического удара» и формирования артериальных тромбоэмболических осложнений.

6. Дополнена классификация ФП на основе функционального значения максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ. Впервые показано различие в опасности развития отдаленных осложнений при ФП при различной максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.

7. Выявлены наиболее неблагоприятные нарушения сердечного ритма с точки зрения развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральные ишемические события, ИМ, случаи эмболии в других сосудистых регионах): ФП с максимальной продолжительностью RR интервала на ЭКГ от 1,5 секунд и более; ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК в кардиоцикле.

8. Впервые разработаны, созданы и применены на практике полезные модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ на полезную модель RU202780U1) и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1) для

широкого спектра экспериментальных работ по изучению внутриартериальной гемодинамики при различных условиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования, изучены особенности гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ЭС и ФП. Показана угроза 1ПЭС при ЭС, систола желудочков ЭС которой возникает до пика ТК, а также первого сокращения после длительного RR интервала ЭКГ при ФП.

Расширен взгляд на патофизиологию магистральных артерий при различных видах ЭС и ФП. Показана ведущая роль феномена «гидравлического удара» при прохождении пульсовой волны 1ПЭС, а также после длительного RR интервала на ЭКГ при ФП, в развитии гемодинамических изменений в магистральных артериях.

Предложена оригинальная, естественная, функциональная классификация ЭС, основанная на гемодинамике, биомеханике сердца и кинетике магистральных артерий. Данная классификация является универсальной и может применяться в клинической практике, в дополнение к существующим классификациям, отражает риск развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС, а также определяет целесообразность принятия решения о необходимости медикаментозной коррекции, направленной на улучшение прогноза и нивелировании возможных осложнений для каждого пациента. Обоснована необходимость уточнения момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле для определения градации ЭС согласно предложенной нами классификации. Создана шкала прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС. Разработанная оригинальная компьютерная программа на основе шкалы прогнозирования позволяет быстро и точно оценить риск развития ишемических сосудистых событий (инсультов, ИМ, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки и может использоваться врачами-кардиологами, терапевтами в ежедневной клинической практике, проста и быстра в применении, подходит к любой современной операционной системе, занимает мало места на жестком диске, может быть скопирована на флеш-карту или отправлена по электронной почте.

Предложена оригинальная, функциональная классификация ФП, в дополнение к существующей, основанная на максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ. Данная классификация является универсальной и может применяться в клинической практике врачами-кардиологами, терапевтами и наиболее полно отражает риск развития отдаленных осложнений у каждого конкретного пациента.

Созданы, разработаны и внедрены в экспериментальную доклиническую практику универсальные физические модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения», а также «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», которые могут применяться в широком спектре экспериментальных работ, связанных с биофизикой, нормальной и патологической физиологией, экспериментальной кардиологией, сосудистой хирургией.

Дополнено и расширено понимание о формировании патогенетических и патофизиологических процессов прогрессирования атеросклероза магистральных артерий у человека, отмечена важная роль механических факторов феномена «гидравлического удара» при прохождении пульсовой волны 1ПЭС у больных с ЭС, а также первого желудочкового

сокращения после длительного RR интервала при ФП; описаны другие гемодинамические ситуации, при которых может возникать данный феномен.

Предложены алгоритмы ведения пациентов с ФП и ЭС. Выводы, полученные в ходе исследования, могут быть использованы семейными врачами, врачами общей практики, кардиологами и терапевтами поликлиник, а также в отделениях терапии, кардиологии, сосудистой хирургии. Экспериментальная часть работы может быть использована специалистами по биофизике, нормальной и патологической физиологии, в доклинических исследованиях в кардиологии, сосудистой хирургии.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы строится на анализе имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы, тематикой которых является изучение нарушений сердечного ритма, во взаимосвязи их с возможным развитием отдаленных осложнений и развитием и прогрессированием атеросклероза. Анализ и обобщение имеющихся данных позволили сформулировать цель и задачи исследования, на основании чего был разработан дизайн, выбран объект исследования и актуальные методы диагностики.

Объект исследования – пациенты с нарушением сердечного ритма (ЭС в количестве 700 и более в сутки или постоянной формой ФП). Предметом исследования в работе стало изучение особенностей гемодинамики биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма, анализ отдаленных осложнений, а также взаимосвязь аритмий с прогрессированием атеросклероза. Эксперименты, выполненные с применением физической модели, дополняют клиническую часть работы.

В методологии дизайна диссертационного исследования применялись принципы доказательной медицины. Использованные методы статистической обработки полученных данных способствовали реализации поставленной цели и задач. Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc® Statistical Software version 20.118, GraphPad Prism for Windows, version 10.1.0 и свободной программной среды R.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первое постэкстрасистолическое сокращение характеризуется возрастанием основных параметров гемодинамики магистральных артерий. Максимальное увеличение параметров наблюдается при экстрасистолии, систола желудочков экстрасистолического сокращения которых возникает до пика трансмитрального кровотока (пика Е на эхокардиограмме).

2. Исходя из влияния на гемодинамику и различия в развитии ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, инфаркта миокарда, случаев эмболии в других сосудистых регионах), целесообразно дополнительно классифицировать экстрасистолию по времени возникновения ее систолы желудочков в кардиоцикле: экстрасистолия с систолой желудочков до пика трансмитрального кровотока; экстрасистолия с систолой желудочков после пика трансмитрального кровотока.

3. С учетом влияния на гемодинамику и различия в развитии отдаленных осложнений, целесообразно дополнительно классифицировать фибрилляцию предсердий в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ: фибрилляция предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала менее 1,5 секунд; фибрилляция предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 и более секунд.

4. Экстрасистолия и фибрилляция предсердий являются дополнительными факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий.

5. Алгоритм рациональной тактики ведения пациентов при экстрасистолии включает в себя определение количества экстрасистол в сутки и уточнение момента возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле, с учетом дополнительного риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, с их определением по разработанной шкале прогнозирования «Экс-прогноз». Алгоритм рациональной тактики ведения пациентов при постоянной форме фибрилляции предсердий включает в себя определение максимального RR интервала ЭКГ, с дальнейшим уточнением риска развития осложнений.

Степень достоверности и апробация исследования

Достоверность диссертационного исследования, его результатов и выводов, являются убедительными по достаточному объему материала, а также всестороннему изучению имеющихся литературных данных по тематике работы, актуальными методами исследования и современными методами статистической обработки данных. При интерпретации полученных результатов применялись принципы доказательной медицины.

Основные результаты исследования доложены автором в виде устных и постерных докладов на международных конференциях на английском языке: Европейских конгрессах: ESC congress (онлайн, 2021; Барселона, 2022); EACVI congress (Милан, 2018; Вена, 2019, 2020; Берлин, 2021); Acute cardiovascular care (ACCA, Милан, 2018; Малага, 2019, 2020, 2021; Марсель, 2022); Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (EAS congress 2020, 2021, 2022, 2023, 2024); Международном конгрессе по психиатрии “International Twinned Congress 2023” (Монс, 2023); Всемирном конгрессе по неврологии WCN (Монреаль, 2023); на итальянском языке: на Итальянском национальном конгрессе кардиологов (Римини, 2021); Международном конгрессе «Acute heart failure and the vulnerable phase» (Милан, 2024); на всероссийских научных конференциях с международным участием: Российском национальном конгрессе терапевтов (2014, 2015, 2016, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); Санкт-петербургском аритмологическом форуме (2018, 2022); Всероссийском съезде аритмологов (2017, 2021); Съезде терапевтов Приволжского ФО (онлайн, 2021); региональной конференции РНМОТ (Уфа, 2022); Всероссийской конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020, 2022, 2023); форуме «Жигулевская Долина» (Самара, 2022); Всероссийской образовательной интернет-сессии (онлайн, 2023); XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2024).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр пропедевтической терапии с курсом кардиологии, госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, факультетской терапии, внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ (протокол №6 от 03.04.2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационного исследования используются в преподавании на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ студентам 3 курса Института клинической медицины, ординаторам 1 и 2 года обучения по

специальности «Терапия», в рамках образовательного контента, создаваемого Международным научно-образовательным центром кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации СамГМУ, для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, а также применяется в отделении в отделении кардиологии Клиник СамГМУ и в практической деятельности врачей МЦ «Самарский» (ООО «Арника»). Материалы исследования вошли в реализуемый в СамГМУ проект «Разработка методов персонифицированного лечения сердечно-сосудистых заболеваний посредством мультимаркерной стратегии» МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации.

Личное участие автора

Автором обозначены цель и задачи исследования, создан дизайн научного исследования, выбраны методы для реализации цели и задач работы. Собран и проанализирован материал, отобраны данные для создания компьютерных программ. Автор принимал непосредственное участие в создании и разработке оригинальных полезных моделей - «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», выполнял самостоятельно экспериментальную часть работы с использованием данных устройств по изучению внутриартериальной гемодинамики при ЭС и ФП.

Автор принимал личное участие в проведении диагностических и клинических обследований пациентов, принимавших участие в исследовании, разработал протокол обследования, оформил базу данных пациентов, провел статистическую обработку данных, проанализировал полученные результаты.

Соответствие заявленному паспорту специальности

Пункты направления научных положений диссертационного исследования соответствуют паспорту специальности: 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а именно: 6. Атеросклероз; 7. Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда; 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательской работы кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии СамГМУ в рамках темы НИОКТР «Междисциплинарный подход в профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний» (номер государственного учета АААА-А20-120060890050-7).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 65 печатных работ, из них 28 статей, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (K1, K2) для публикации по диссертациям, 3 в зарубежных журналах из перечня SCOPUS, 2 в зарубежных журналах из перечня Web of Science, 10 в других журналах. Получены 4 патента РФ (1 - на изобретение «Способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений у пациентов с аритмиями высокого риска» (№2744312), 3 - на полезную модель «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (RU202780U1), «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (RU216921U1), «Устройство для моделирования кровообращения в области трифуркации артериального сосуда» (RU221187U1)), 4 свидетельства о регистрации программы ЭВМ («Программа для оценки риска тромбоэмболических осложнений» (№2020617246), «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в течение 1 года при нарушениях сердечного ритма»

(№2022684268), «Калькулятор - шкала оценки риска ишемических сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки» (№2023688346), «Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией ≥ 700 в сутки» (№2024614580)). Подана 1 заявка в Роспатент «Способ прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсультов, инфарктов миокарда, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки с помощью шкалы Экс-ПРО», проводится экспертиза по существу.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена на 263 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 основных глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, а также главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, приложения. Список литературы включает 354 отечественных и зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования состоял из трех основных этапов.

I этап. Клинический I этап - анализ исходных данных изучаемой когорты 780 больных, распределение их по группам. Анализ данных у контрольной группы (106 человек).

Критерии включения в основную группу: мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; ЭС 700 и более в сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ или ФП постоянной формы; госпитализация на обследование или лечение в Клиники СамГМУ; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии включения в группу контроля:* мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; отсутствие ФП и ЭС менее 700 в сутки. *Критерии не включения:* устойчивая АГ с уровнем АД, превышающим 160 и 100 мм рт.ст.; наследственная гиперхолестеринемия; хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин.; ХСН NYHA III ф.кл. и выше; хронические очаги инфекции; выявленные признаки внутрисердечного тромбоза; ХОБЛ более, чем легкой степени тяжести; гематологические заболевания, ассоциированные с синдромом гиперкоагуляции; ИМ, ОНМК, ТИА в анамнезе давностью менее 1 года; аневризма аорты или верхушки ЛЖ; искусственные клапаны сердца; клапанная форма ФП; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей более I стадии по Фонтейну-Покровскому; гемодинамически значимые стенозы каротидной бифуркации; КМП.

II этап. Клинический проспективный этап – наблюдение в течение 1 года за больными. Контрольные визиты: 6 месяцев, 12 месяцев от момента начала наблюдения.

Комбинированные конечные точки: развившиеся ишемические сосудистые эпизоды в различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральные ишемические события, ИМ, случаи эмболии в других сосудистых регионах.

III этап. Экспериментальный этап - проведение серии экспериментов с использованием полезных моделей - «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии».

Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения 780 больных с ЭС и ФП, которые были отобраны согласно вышеописанным критериям включения и

невключения. Группу контроля составили 106 пациентов, без ФП и с ЭС менее 700 в сутки. Работа выполнена на базе Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, в отделениях кардиологии, функциональной диагностики и факультетской хирургии. Все больные, вошедшие в исследование (886 человек) были госпитализированы в плановом порядке с целью верификации ИБС, уточнения функционального класса стабильной стенокардии напряжения и определения целесообразности проведения хирургической коррекции атеросклеротического поражения коронарных артерий в случае его обнаружения (ЧКВ и стентирования или операции аорто-коронарного шунтирования).

Пациенты основной группы (780 человек) были разделены на две группы в зависимости от выявленных у них нарушений ритма: 1 группа (634 человека) – пациенты с ЭС ≥ 700 в сутки; 2 группа (146 человек) – пациенты с постоянной формой ФП.

Пациенты 1 группы были разделены на две подгруппы 1А и 1Б по выявленному варианту ЭС, разделенную в зависимости от момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, вне зависимости от локализации эктопического центра. Так, в 1А подгруппу (192 человека) мы включили больных с «ранним» вариантом ЭС, при которой систола желудочков ЭС возникала до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле. К 1Б подгруппе были отнесены пациенты с «поздним» вариантом ЭС (442 человека), при которой систола желудочков ЭС возникала после пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле. Группы по количеству больных несколько отличались, поскольку выделенный нами «ранний» вариант ЭС является более редким. Деление на подгруппы во 2 группе проводилось в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ при ФП. Так, во 2А подгруппу вошли пациенты с постоянной формой ФП, при которой максимальная продолжительность RR интервала была менее 1,5 с. (74 человека). Во 2Б подгруппу (72 человека) мы включили больных с постоянной формой ФП, с продолжительностью максимального RR интервала от 1,5 с. и более (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Распределение пациентов по группам

Всем 886 пациентам проводилось стационарное обследование и лечение в течение 3-10 суток. Среди 780 пациентов основной группы, принявших участие в исследовании, было 400 (51,3%) мужчин и 380 (48,7%) женщин. Возраст больных колебался от 36 до 82 лет. При сборе анамнеза обращали внимание на наличие и тяжесть сопутствующей патологии, традиционные факторы риска артериальных тромботических осложнений и атеросклероза (АГ, привычные интоксикации, наследственность, СД), а также верифицированные ИИ, ТИА, ИМ, дистальные артериальные эмболии в анамнезе. На этапе отбора больных для исследования мы постарались минимизировать традиционные факторы риска атеросклероза и кардиоцеребральных осложнений (наследственная гиперхолестеринемия, гематологические заболевания, внутрисердечный тромбоз, протезированные клапаны, аневризмы сердца и аорты и другие). По сопутствующей патологии и тяжести клинических проявлений анализируемой патологии пациенты 1А, 1Б подгрупп были равнозначны (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
Возраст, медиана, лет, (Q1; Q3) ¹		64 (59; 69)	64 (58; 68)	62 (55; 67)	H=5,755 p=0,056
Пол, n (%) ²	ж	94 (49,0)	216 (48,9)	52 (49,1)	$\chi^2 = 0,001$ df = 2,000 p = 0,999
	м	98 (51,0)	226 (51,1)	54 (50,9)	
Курение, n (%) ²	Да	39 (20,3)	97 (22,0)	22 (20,8)	$\chi^2 = 0,239$ df = 2,000 p = 0,887
Артериальная гипертензия, n (%) ²	1 степени	78 (40,6)	174 (39,4)	44 (41,5)	$\chi^2 = 1,358$ df = 4,000 p = 0,852
	2 степени	98 (51,0)	224 (50,7)	55 (51,9)	
	Нет	16 (8,3)	44 (10,0)	7 (6,6)	
ИМТ, медиана, (Q1, Q3) ¹		27 (24; 31)	27 (23; 31)	27 (23; 30)	H=0,033 p=0,983
ХОБЛ, n (%) ²	Да	36 (18,8)	88 (19,9)	17 (16,0)	$\chi^2 = 0,847$ df = 2,000 p = 0,655
СД 2 типа, n (%) ²	Да	20 (10,4)	48 (10,9)	18 (17,0)	$\chi^2 = 3,486$ df = 2,000 p = 0,175
ХБП, n (%) ²	1 стадии	26 (13,5)	57 (12,9)	15 (14,2)	$\chi^2 = 0,192$ df = 4,000 p = 0,996
	2 стадии	17 (8,9)	41 (9,3)	9 (8,5)	
	Нет	149 (77,6)	344 (77,8)	82 (77,4)	
ХСН: NYHA I, n (%) ²	Да	115 (59,9)	238 (53,9)	61 (57,6)	$\chi^2 = 2,116$ df = 2,000 p = 0,347
ХСН: NYHA II, n (%) ²	Да	77 (40,1)	204 (46,2)	45 (42,5)	$\chi^2 = 2,116$ df = 2,000 p = 0,348

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
Стабильная стенокардия напряжения, n (%) ²	I ФК	95 (49,5)	220 (49,8)	54 (50,9)	$\chi^2 = 0,452$ df = 4,000 p = 0,978
	II ФК	65 (33,9)	154 (34,8)	34 (32,1)	
	Нет	32 (16,7)	68 (15,4)	18 (17,0)	
ИМ в анамнезе, n (%) ²	Да	38 (19,8)	87 (19,7)	21 (19,8)	$\chi^2 = 0,676$ df = 4,000 p = 0,954
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) ²	Да	13 (6,8)	34 (7,7)	7 (6,6)	$\chi^2 = 0,256$ df = 2,000 p = 0,880
Дистальные эмболии в анамнезе, n (%) ²	Да	1 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,9)	$\chi^2 = 0,182$ df = 2,000 p = 0,913

¹ Критерий Краскела-Уоллиса; ² χ^2 -тест Пирсона

Аналогично мы провели сравнение параметров сопутствующей патологии для больных 2А и 2Б подгрупп с контрольной группой (Таблица 2).

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов 2А, 2Б подгрупп и контрольной группы

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
Возраст, лет, среднее (SD) ¹		63,6 (7,2)	63,9 (7,4)	61,7 (8,1)	F=2,302 p=0,102
Пол, n (%) ²	ж	36 (48,7)	34 (47,2)	52 (49,1)	$\chi^2 = 0,060$ df = 2,000 p = 0,970
	м	38 (51,4)	38 (52,8)	54 (50,9)	
Курение, n (%) ²	Да	15 (20,3)	15 (20,8)	22 (20,8)	$\chi^2 = 0,009$ df = 2,000 p = 0,996
Артериальная гипертензия, n (%) ²	1 степени	31 (41,9)	29 (40,3)	44 (41,5)	$\chi^2 = 0,507$ df = 4,000 p = 0,973
	2 степени	39 (52,7)	37 (51,4)	55 (51,9)	
	Нет	4 (5,4)	6 (8,3)	7 (6,6)	
ИМТ, медиана (Q1, Q3) ³		28 (23,3; 31)	28 (25; 31,3)	27 (23,3; 30)	H=1,789 p=0,409
ХОБЛ, n (%) ²	Да	15 (20,3)	14 (19,4)	17 (16,0)	$\chi^2 = 0,619$ df = 2,000 p = 0,734
СД 2 типа, n (%) ²	Да	8 (10,8)	8 (11,1)	18 (17,0)	$\chi^2 = 1,911$ df = 2,000 p = 0,385
ХБП, n (%) ²	Нет	56 (75,7)	57 (79,2)	82 (77,4)	$\chi^2 = 0,471$ df = 4,000 p = 0,976
	1 стадии	10 (13,5)	9 (12,5)	15 (14,2)	
	2 стадии	8 (10,8)	6 (8,3)	9 (8,5)	

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
ХСН: NYHAI, n (%) ²	Да	43 (58,1)	39 (54,2)	61 (57,6)	$\chi^2 = 0,279$ df = 2,000 p = 0,870
ХСН: NYHAII, n (%) ²	Да	31 (41,9)	33 (45,8)	45 (42,5)	
Стабильная стенокардия напряжения, n (%) ²	Нет	12 (16,2)	10 (13,9)	18 (17,0)	$\chi^2 = 1,041$ df = 4,000 p = 0,904
	I ФК	35 (47,3)	34 (47,2)	54 (50,9)	
	II ФК	27 (36,5)	28 (38,9)	34 (32,1)	
ИМ в анамнезе, n (%) ²	Да	15 (20,3)	14 (19,4)	21 (19,8)	$\chi^2 = 0,016$ df = 2,000 p = 0,992
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) ²	Да	5 (6,8)	4 (5,6)	7 (6,6)	$\chi^2 = 0,108$ df = 2,000 p = 0,947
Дистальные эмболии в анамнезе, n (%) ²	Да	1 (1,4)	0 (0)	1 (0,9)	$\chi^2 = 0,899$ df = 2,000 p = 0,638

¹ 1-факторная ANOVA; ² χ^2 -тест Пирсона; ³ Критерий Краскела-Уоллиса

Всем больным проводились обязательные лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы и тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина и его клиренса, глюкозы, АЛАТ, АСАТ, билирубина, фибриногена, протромбинового времени, антитромбина III, АЧТВ, МВ-КФК, ПТИ, МНО, тропонина Т, миоглобина, липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, индекс атерогенности, триглицериды). Выполнялись ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. При этом по основным показателям крови пациенты были равнозначны, включая показатели липидного спектра ($p > 0,05$).

Таким образом, по основным показателям коморбидности исходно подгруппы пациентов статистически достоверно не отличались. Основное различие между подгруппами 1А и 1Б заключалось именно в характеристике диагностированной ЭС - моменте возникновения систолы желудочков ЭС по отношению к кардиоциклу (до или после пика ТК), а между подгруппами 2А и 2Б – в максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ при ФП.

Проводились инструментальные методы исследования: трансторакальная или чреспищеводная ЭхоКГ; коронарная ангиография; стресс – ЭхоКГ с добутамином, физической нагрузкой или чреспищеводной стимуляцией; суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; УЗДГ БЦС; УЗДГ артерий нижних конечностей; УЗДГ почечных артерий и абдоминального отдела аорты; цифровые АКГ и СГ магистральных артерий (общей сонной, задней артерии голени). По показаниям - УЗИ почек, КТ надпочечников, КТ головного мозга, панциребральная ангиография, УЗИ щитовидной железы. Исходно подгруппы 1 и 2 групп при сравнении параметров инструментальных данных исследований по основным показателям были равнозначны.

На втором этапе исследования выяснялась частота развившихся ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах во всех выделенных группах и в группе контроля путем опроса через 6 и 12 месяцев от начала исследования или ознакомления с данными историй болезни в случае повторной госпитализации. Полученные данные вносились в таблицы и осуществлялся анализ развития вышеперечисленных осложнений в каждой из групп.

На третьем этапе для доказательства и обоснования полученных нами клинических закономерностей мы выполнили экспериментальную часть работы: провели серию экспериментов с «Устройством для моделирования внутриартериального кровообращения», «Устройством для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патенты РФ RU202780U1, RU216921U1).

Все пациенты, вошедшие в исследование, поступали на плановое стационарное лечение в отделения кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Клиник СамГМУ. Общий период пребывания в стационаре составил 3-10 дней. Многие пациенты с хроническими заболеваниями уже имели назначения, сделанные на амбулаторном этапе. Проводилась их коррекция и дополнение в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского общества кардиологов. Важно отметить, что на первом этапе исследования такие методы, как суточное мониторирование ЭКГ по Холтер, УЗДГ магистральных артерий, ЭхоКГ, цифровые АКГ и СГ, проводились либо в отсутствие противоаритмической терапии, либо на фоне терапии, назначенной амбулаторно на догоспитальном этапе.

Среди всех пациентов 1 группы в подгруппах А и Б регистрировалась как наджелудочковая, так и желудочковая ЭС. В связи с этим с ЭС в основном были назначены препараты группы β -адреноблокаторов (бисопролол 2,5-10 мг в сутки), причем в основном данные препараты были назначены в перечне комплексной терапии ИБС (98 пациентам 1А подгруппы, 228 1Б подгруппы, а также 76 группы контроля). Поскольку среди рекомендованных препаратов при ЭС на первом месте находятся именно β -адреноблокаторы (Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., 2021), противоаритмические препараты других групп назначались реже и с учетом симптомности проявлений ЭС (пропафенон - 4 пациентам 1А подгруппы, 8 - 1Б подгруппы). Катетерная абляция не проводилась ни одному из пациентов, вошедших в исследование. Часть больных 2 группы для коррекции средней ЧСС при ФП получала селективные β -адреноблокаторы (соталол в индивидуальной дозировке) (26 пациентов 2А подгруппы, 23 - 2Б подгруппы). Для коррекции липидного профиля все пациенты, вошедшие в исследование, уже на амбулаторном этапе получали статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) или этиловые эфиры омега-3 жирных кислот в терапевтических дозировках. При этом на фоне проводимой терапии показатели липидограмм в подгруппах были равнозначны. Лечение данными препаратами было продолжено в стационаре и после выписки. Часть пациентов 1 и контрольной групп на амбулаторном этапе получала антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки) (101 пациент 1А подгруппы, 269 - 1Б подгруппы, 68 - контрольной группы), а все пациенты 2 группы – пероральные антикоагулянты (ривароксабан, или апиксабан, или дабигатран) в соответствующих дозировках. Коронарная ангиография была проведена всем 886 пациентам. 36, 92, 12, 10, 24 пациентам 1А, 1Б, 2А и 2Б подгрупп и контрольной группы соответственно было выполнено ЧКВ и стентирование коронарных артерий в плановом порядке. При этом уже на 2-7 сутки после реваскуляризации миокарда часть больных, симптомных по ЭС, стали

отмечать улучшение и нивелирование субъективных ощущений перебоев в сердце. Во всех случаях использовались стенты с лекарственным покрытием. После ЧКВ и стентирования, в соответствии с клиническими рекомендациями, больные получали тройную или двойную антитромботическую терапию. У пациентов 1А и 1Б подгрупп оценивали риск кровотечения. В случае низкого риска (по шкале PRECISE-DAPT < 25) двойная антитромботическая терапия (клопидогрел 75 мг/сутки и ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки) назначалась в течение 6 месяцев после ЧКВ со стентированием, далее пациенты принимали препараты ацетилсалициловой кислоты. В случае высокого риска кровотечения, двойная антитромботическая терапия проводилась 1-3 месяца после ЧКВ со стентированием, а далее проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой. У пациентов 2А и 2Б подгрупп также был оценен риск развития кровотечения (по шкале HAS-BLED); в течение 1 месяца после ЧКВ со стентированием проводилась тройная антитромботическая терапия (пероральный антикоагулянт+ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки). Далее, в случае низкого риска кровотечения, двойная антитромботическая терапия назначалась до достижения периода 12 месяцев после вмешательства, а затем оставляли пероральный антикоагулянт для постоянного приема. В случае высокого риска кровотечения, двойную антитромботическую терапию прекращали раньше, через 6 месяцев после ЧКВ и стентирования, а далее переходили на постоянный прием перорального антикоагулянта. При этом при расспросе пациентов через 1 год от начала исследования, приверженность к пероральным антикоагулянтам была высокой. Для коррекции АД назначались сартаны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, стимуляторы α_2 -адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов. В комплексной терапии ИБС, в зависимости от показаний, также применялись нитраты. На этапе стационарного лечения были достигнуты целевые цифры АД у пациентов с АГ.

При анализе полученных данных применялись принципы доказательной медицины. При выборе статистических методов мы учитывали тот факт, что при больших размерах выборок теорема о средних соблюдается даже при несоответствии распределения оцениваемых параметров нормальному распределению. При анализе каждый параметр оценивался на его соответствие нормальному распределению. После выявления нормального распределения признака в группах применялись методы параметрической статистики: характеристика количественных переменных производилась в виде среднего значения и стандартного отклонения, а межгрупповые сравнения проводились при помощи однофакторного дисперсионного анализа с указанием значений критерия F, степеней свободы (df) и статистической значимости модели (p). При нарушении нормальности распределения, количественные показатели характеризовались медианами и квартилями 1 и 3 (Q1 и Q3), а межгрупповые сравнения проводились методом Краскела-Уоллиса, с указанием значения статистики H и значения p, с последующим вычислением попарных различий методом Steel-Dwass-Critchlow-Fligner при необходимости. Категориальные переменные характеризовались путем указания частот и процентов. При анализе попарных сравнений проводилась поправка на множественность сравнений по методу Данна, с приведением результатов в виде столбчатых диаграмм средних значений, 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), либо медиан с межквартильным размахом и указанием значений p для достоверных различий между группами. Распределение категориальных признаков между группами оценивалось путем создания таблиц сопряженности частот и последующей их оценки с помощью χ^2 -теста для случаев, когда частота в любой из ячеек

таблицы превышала 5, либо с помощью точного критерия Фишера во всех остальных случаях.

Для решения задач, поставленных перед II этапом исследования, при анализе вероятности формирования ишемических сосудистых событий через 1 год в подгруппах 1А, 1Б по сравнению с контрольной группой, рассчитывалось отношение шансов развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при различных вариантах ЭС, разделенной по моменту возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Для моделирования целевой переменной "Любые осложнения" использовались следующие модели: дерево решений (Decision Tree); случайный лес (Bootstrap Forest); градиентный бустинг (Boosted Tree); нейронный бустинг (Neural Boosted); метод опорных векторов (Support Vector Machines); пошаговый отбор признаков (Fit Stepwise); логистическая регрессия (Nominal Logistic); лассо регрессия (Generalized Regression Lasso); пошаговый метод отбора (Generalized Regression Forward Selection); усеченный пошаговый метод отбора (Generalized Regression Pruned Forward Selection); эластичная сеть (Generalized Regression Elastic Net); гребневая регрессия (Generalized Regression Ridge). Для оценки качества моделей и их сравнения использовалась кросс-валидация с 30 повторениями (trials). На каждой итерации исходные данные случайным образом разбивались на 5 фолдов (folds). Один из фолдов использовался как тестовый (проверочный), а остальные 4 фолда - как обучающие данные для построения модели. Затем рассчитывались метрики качества (R-квадрат, средняя абсолютная ошибка и др.) на тестовых данных. Эта процедура повторялась 30 раз, каждый раз с разным разбиением данных на 5 фолдов. Кроме того, для каждой модели рассчитывались следующие значения метрик: TP (True Positives) - Истинно положительные; FN (False Negatives) - Ложно отрицательные; FP (False Positives) - Ложно положительные; TN (True Negatives) - Истинно отрицательные; Sensitivity (Sens) – Чувствительность; Specificity (Spec) – Специфичность; Accuracy (Acc) - Общая точность; F1 - F-мера; MCC - Коэффициент Мэтьюса; Profit – Выигрыш.

Для определения лучшей модели выбирался оптимальный порог отсека для классификации. Для этого рассматривались графики выигрышей, в зависимости от порога отсека для обнаружения того порога отсека, который соответствует максимальным значениям выигрыша. После этого сравнивались метрики выигрыша, TP, FP, TN, FP среди всех моделей. Ввиду неравенства групп с наличием или отсутствием отдаленных осложнений, выбиралась модель, которая соответствовала максимальным значениям выигрыша, максимальным значениям TP и минимальным значениям FN для наличия отдаленных осложнений. Для создания нового инструмента оценки риска отдаленных осложнений использованы показатели лучшей модели, важность которых превышает 10% с присвоением балла кратного целому десятку процента (например, важности признака 15% будет соответствовать 1 балл, важности переменной 57% - 5 баллов). Поиск порогового значения и оценка предсказательной силы нового инструмента производилась с помощью анализа ROC-кривых. Идентификация оптимального порога отсека производилась в соответствии с обнаружением того порога, которому соответствовало максимальное значение индекса Юдена. Для оценки предсказательной способности рассчитывались значения чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного отношения правдоподобия, отношения шансов и предсказательной ценности позитивного и негативного результатов.

Для любых статистических тестов критерием статистической значимости являлось значение $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc® Statistical Software version 20.118 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022), GraphPad Prism for Windows, version 10.1.0 (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com) и свободной программной среды R (<https://cran.rstudio.com/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели вычисление основных параметров гемодинамики у пациентов 1А, 1Б подгрупп и группы контроля. В 1ПЭС происходило достоверное возрастание анализируемых параметров гемодинамики: ЛСК, объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени, причем максимальный прирост наблюдался в 1ПЭС при ЭС с систолой желудочков до пика ТК (у пациентов 1А подгруппы) (Таблица 3).

Таблица 3 - ЛСК, объемный кровоток в 1ПЭС в 1А и 1Б подгруппах и группе контроля

Параметр / группа	Артерия	1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	p
ЛСК, см/с, медиана (Q1; Q3) ¹	Общая сонная артерия	108,0 (82,8; 126,0)	89,0 (75,0; 102,0)	61,0 (52,3; 74,8)	H=239,380 p<0,001
	Задняя артерия голени	63,0 (52,0; 70,3)	54,0 (46,0; 63,0)	39,5 (30,0; 48,8)	H=187,833 p<0,001
Объемный кровоток, мл/мин, медиана (Q1; Q3) ¹	Общая сонная артерия	507,5 (489,0; 522,3)	420,0 (408,3; 432,0)	318,5 (306,3; 335,0)	H=566,521 p<0,001
	Задняя артерия голени	45,0 (38,0; 52,0)	37,0 (31,0; 42,0)	29,0 (24,0; 34,0)	H=239,191 p<0,001

Примечание. Каждый параметр различается попарно между группами при $p < 0,001$; ¹ Критерий Краскела-Уоллиса

Таким образом, 1ПЭС обладало особыми гемодинамическими характеристиками, а именно сопровождалось: 1) увеличением ЛСК на ОСА и задней артерии голени на 77% и 59,5% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 45,9% и 36,7% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля; 2) возрастанием объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени на 59,3% и 55,2% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 31,9% и 27,6% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля.

Кроме того, при измерении АД на плечевой артерии методом Короткова в случае наличия частой ЭС, при прохождении волны 1ПЭС регистрировалось его повышение: максимальный прирост происходил при ЭС до пика ТК в сравнении с группой контроля ($F=2111,699$; $p < 0,001$). Систолическое АД повышалось в среднем на 50,8% в 1А подгруппе и на 30,5% в 1Б подгруппе по сравнению с систолическим АД на фоне правильного сердечного ритма. То есть мы наблюдали формирование транзиторной вторичной гемодинамической АГ; при этом, чем чаще ЭС, тем больший процент времени систолическое АД будет повышенным (например, при бигеминии, АД повышено в 50% времени – каждый раз при прохождении волны сокращения, следующего за ЭС). Помимо непрямого изменения АД методом Короткова, мы производили прямое измерение внутриартериального давления в аорте внутрисосудистыми датчиками давления у 12 больных с различными видами ЭС. Измерения продемонстрировали возрастание внутрисосудистого давления в среднем на 49% при ранней ЭС при прохождении волны 1ПЭС по сравнению с регулярной пульсовой волной.

В дополнение к проанализированным гемодинамическим параметрам, мы вычислили основные данные биомеханики сердца и кинетики тех же магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) с помощью методов цифровой АКГ, СГ - при различных вариантах ЭС у пациентов 1А, 1Б подгрупп, а также для регулярного сердечного сокращения у пациентов контрольной группы. При сравнении данных параметров в 1ПЭС у больных 1А, 1Б подгруппы с параметрами при правильном ритме (группа контроля) была выявлена четкая тенденция к приросту всех параметров кинетики магистральных артерий: скорости, ускорения, мощности и работы в 1ПЭС, особенно у пациентов 1А подгруппы – с ранней ЭС – с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика трансмитрального кровотока. Наиболее интегральный показатель – работа – представлен на Рисунке 2.

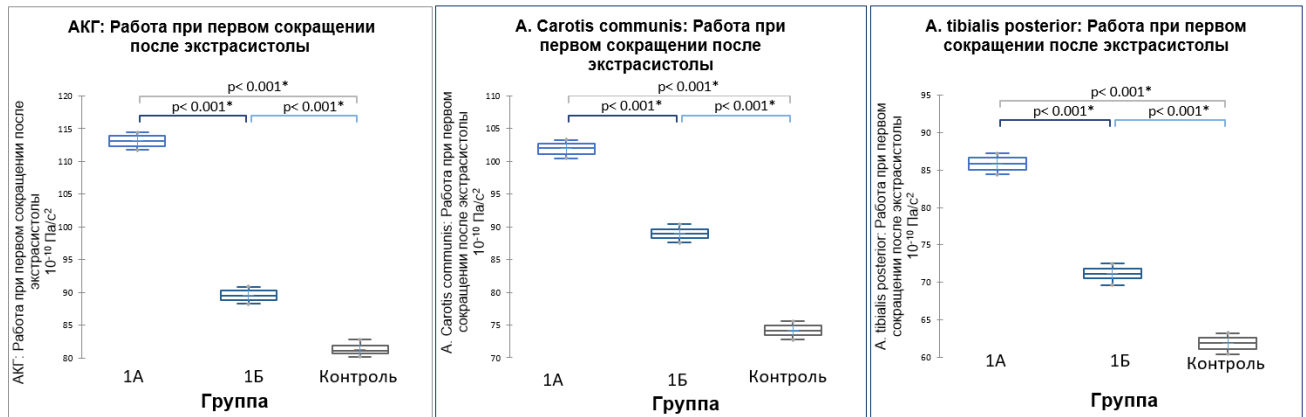


Рисунок 2 - Показатель суммарной работы по данным цифровых АКГ, СГ ОСА и СГ задней артерии голени ($p < 0,001$) у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы, 10^{-10} Па/с^2 . Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Таким образом, для изменения основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) определяющее значение имеет момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле и способность 1ПЭС восстановить результирующий адекватный кровоток. Именно время возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле определяет объем сердечного выброса и характер 1ПЭС, а также степень его гемодинамического эффекта.

Экспериментальная часть работы подтвердила выявленные нами клинические закономерности. Целью первого эксперимента было моделирование и изучение особенностей внутриартериальной гемодинамики при имитации в интактном артериальном сосуде правильного сердечного ритма и ЭС, с различным временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле (до или после пика ТК).

Для создания условий функционирования полезной модели, приближенных к реальному артериальному сосуду, мы заполняли замкнутый контур «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» водным раствором глицерина, по вязкости соответствующим цельной крови человека. Мы использовали основную трубку ротаметра без применения диафрагм. К концам трубки ротаметра присоединяли гибкие силиконовые шланги и создавали замкнутый контур. Для запуска циркуляции жидкости по замкнутому контуру подключали его к электрическому насосу, соединенному с аккумулятором 12 Вольт. В образованном замкнутом контуре проводили циркуляцию жидкости прерывистым потоком с меняющейся скоростью. Переменная скорость жидкости имитировала ток крови внутри артерии при правильном сердечном ритме и ЭС,

отличающейся временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Внутри трубки путем введения со стороны двухходового штуцера устанавливали пьезокристаллический датчик давления для контроля и определения колебаний давления внутри ротаметра в момент прохождения пульсовых волн и в интервалах между ними. Данные с датчика давления передавались на осциллоскоп и сохранялись на компьютере. С входного конца трубки через клапан двухходового штуцера вводили в трубку индикатор - шелковую нить - длиной 25 мм. Проводили наблюдение за движением свободного конца шелковой нити при правильном ритме и ЭС, отличающейся временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Так, при правильном ритме колебания нити соответствовали прохождению пульсовых волн, отмечалось колебательное движение, которое воздействовало на стенку сосуда. Возрастание механического воздействия волны давления на стенку трубки происходило при имитации прохождения волны 1ПЭС при всех вариантах ЭС, однако было обратно пропорционально времени возникновения ЭС в кардиоцикле. Так, при имитации «ранней» ЭС - с систолой желудочков ЭС, возникающих до пика ТК, интенсивность механического воздействия волны давления на стенку трубки ротаметра в 1ПЭС была максимальной (Рисунок 3, Таблица 4).

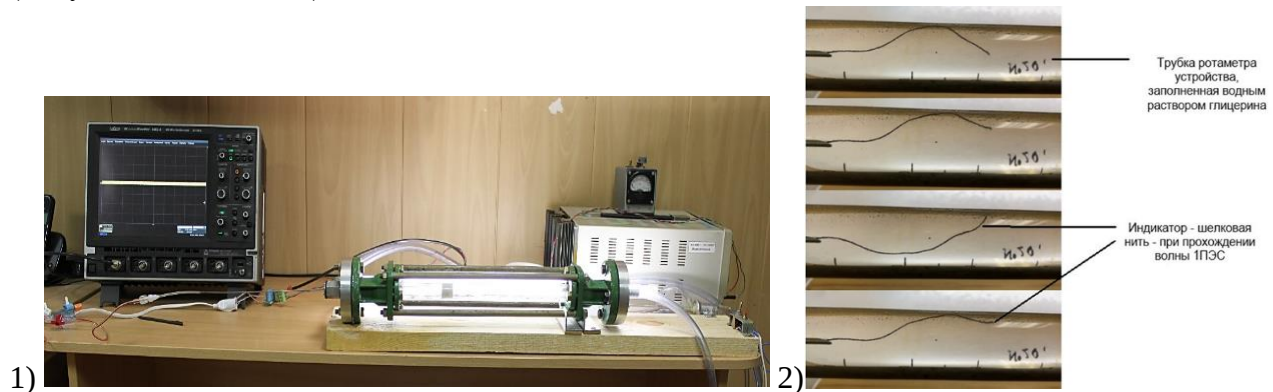


Рисунок 3 - Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения. Общий вид (1) и основная трубка ротаметра устройства, внутрь введена нить (2). Индикатор – шелковая нить в движении в разные моменты времени

Таблица 4 - Смещение индикатора – шелковой нити при имитации регулярной пульсовой волны и 1 ПЭС

Колебание индикатора – шелковой нити относительно вертикальной плоскости, тип эксперимента	Число экспериментов	Q1	Медиана	Q3	Среднее	SD
Колебание нити, регулярная волна, мм	40	3,75	5,00	6,25	4,93	1,54
Колебание нити, 1ПЭС при ранней ЭС, мм	40	8,75	10,00	11,00	9,80	1,76
Колебание нити, 1ПЭС при поздней ЭС, мм	40	6,75	7,00	9,00	7,55	1,63

Для еще более объективной оценки гемодинамических изменений внутри трубки ротаметра мы применяли пьезокристаллический датчик давления, который фиксировали рост давления внутри трубки в момент прохождения волны 1ПЭС в 1,6 раза по сравнению с правильным ритмом (Рисунок 4).

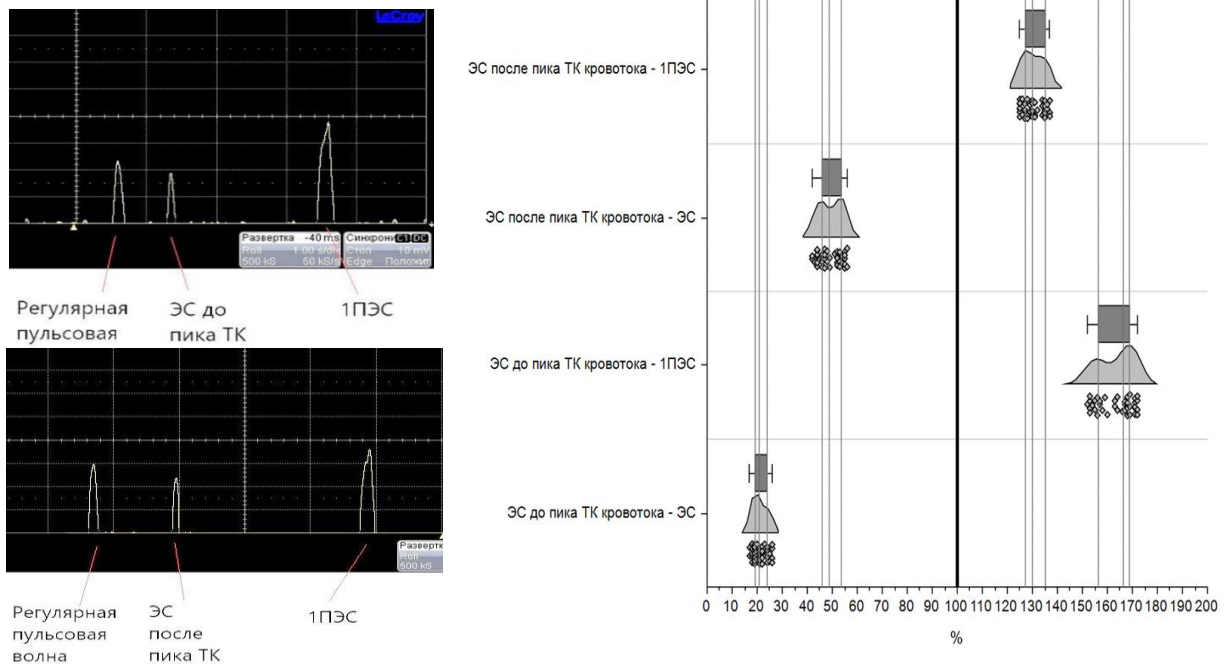


Рисунок 4 - Колебание давления внутри трубки ротаметра при имитации пульсовой волны при ранней ЭС - с систолой желудочков ЭС до пика ТК и после пика ТК (данные записи осциллографа, полученные с помощью пьезокристаллического датчика давления)

На втором этапе исследования мы проводили наблюдение за пациентами в течение 1 года на предмет развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах. При этом все пациенты после выписки находились на стандартной медикаментозной терапии, назначенной согласно актуальным рекомендациям, разработанными Российским и Европейским обществом кардиологов. Анализ осложнений в 1 группе в течение 1 года, продемонстрировал, что частота их развития достоверно выше в 1А в сравнении с 1Б подгруппой и группой контроля (Таблица 5).

Таблица 5 - Отдаленные осложнения в течение 1 года в подгруппах 1А и 1Б и группе контроля

Осложнение		Группа			p, точный критерий Фишера
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
ИМ в течение 1 года, n (%)	Есть	11 (5,7)	12 (2,7)	2 (1,9)	0,131
	Нет	181 (94,3)	430 (97,3)	104 (98,1)	
ОНМК в течение 1 года, n (%)	Есть	18 (9,4)	17 (3,9)	1 (0,9)	0,002
	Нет	174 (90,6)	425 (96,2)	105 (99,1)	
Дистальные эмболии в течение 1 года, n (%)	Есть	7 (3,7)	1 (0,2)	0 (0)	0,001
	Нет	185 (96,4)	441 (99,8)	106 (100,0)	
Любое осложнение в течение 1 года, n (%)	Есть	36 (18,8)	30 (6,8)	3 (2,8)	<0,001
	Нет	156 (81,3)	412 (93,2)	103 (97,2)	

При наличии у пациентов «ранней» ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=7,923 (2,377; 26,406); $z=3,370$; $p<0,001$. При наличии у пациентов «поздней» ЭС с систолой желудочков ЭС после пика ТК в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=2,500 (0,748; 8,353); $z=1,489$; $p=0,137$. При наличии любой ЭС в количестве 700 и более в сутки общее ОШ=3,989 (1,231; 12,930); $z=2,306$; $p=0,021$. То есть вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в

различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ЭС от 700 и более в сутки, при прочих равных факторах риска, в 3,989 раз выше, чем при ЭС менее 700 в сутки, а особенно она высока у пациентов с «ранней» ЭС – с систолой желудочков до пика ТК в кардиоцикле.

Таким образом, мы предлагаем рассматривать ЭС как *дополнительный фактор риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) на фоне мультифокального атеросклероза*. Риск значительно возрастает, если у пациентов имеется ЭС, систола желудочков которой возникает до пика ТК. Риск увеличивается у пациента с признаками нестабильности атеросклеротических бляшек. Разрешающим моментом в развитии осложнений при ЭС, с нашей точки зрения, является резкое изменение гемодинамики и дополнительная деформация артерии при прохождении увеличенной пульсовой волны 1ПЭС в области сформированной атеромы.

Для создания инструмента прогнозирования ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС мы применяли следующее. При моделировании целевой переменной "Любые осложнения" использовались модели: дерево решений (Decision Tree); случайный лес (Bootstrap Forest); градиентный бустинг (Boosted Tree); нейронный бустинг (Neural Boosted); метод опорных векторов (Support Vector Machines); пошаговый отбор признаков (Fit Stepwise); логистическая регрессия (Nominal Logistic); лассо регрессия (Generalized Regression Lasso); пошаговый метод отбора (Generalized Regression Forward Selection); усеченный пошаговый метод отбора (Generalized Regression Pruned Forward Selection); эластичная сеть (Generalized Regression Elastic Net); гребневая регрессия (Generalized Regression Ridge).

Далее качество моделей оценивалось и сравнивалось между собой с помощью кросс-валидации с 30 повторениями (trials). На каждой итерации исходные данные случайным образом разбивались на 5 фолдов (folds). Один из фолдов использовался как тестовый (проверочный), а остальные 4 фолда - как обучающие данные для построения модели. Затем рассчитывались метрики качества (R-квадрат, средняя абсолютная ошибка и др.) на тестовых данных. Эта процедура повторялась 30 раз, каждый раз с разным разбиением данных на 5 фолдов. Кроме того, для каждой модели рассчитывались следующие значения метрик: TP (True Positives) - Истинно положительные; FN (False Negatives) - Ложно отрицательные; FP (False Positives) - Ложно положительные; TN (True Negatives) - Истинно отрицательные; Sensitivity (Sens) – Чувствительность; Specificity (Spec) – Специфичность; Accuracy (Acc) - Общая точность; F1 - F-мера; MCC - Коэффициент Мэтьюса; Profit – Выигрыш.

Для определения лучшей модели выбирался оптимальный порог отсечения для классификации. Для этого рассматривались графики выигрышей, в зависимости от порога отсечения для обнаружения того порога отсечения, который соответствует максимальным значениям выигрыша. После этого сравнивались метрики выигрыша, TP, FP, TN, FP среди всех моделей. Выбиралась модель, которая соответствовала максимальным значениям выигрыша, максимальным значениям TP и минимальным значениям FN для наличия отдаленных осложнений при ЭС.

На рисунке 5 приведена зависимость среднего выигрыша от величины порога отсечения для классификации наличия отдаленных осложнений. Оптимальным порогом отсечения, для которого регистрируются максимальные значения выигрыша, является 0,08.

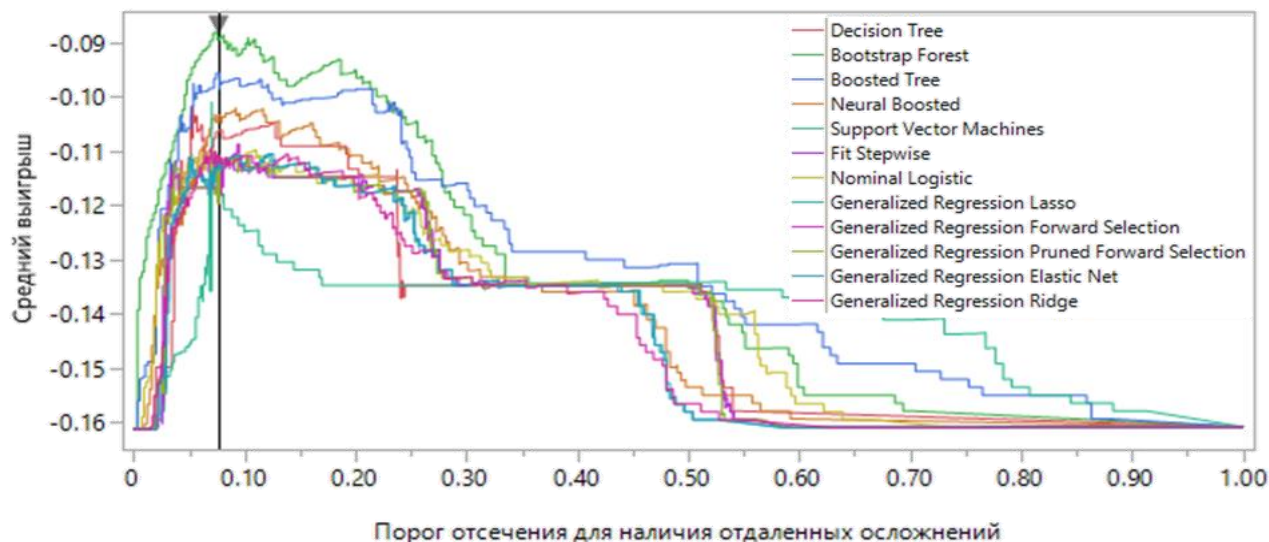


Рисунок 5 – Зависимость среднего выигрыша от величины порога отсечения для классификации наличия отдаленных осложнений при ЭС

По результатам скрининга моделей, для каждой получено 30 значений метрик качества на независимых тестовых выборках. В таблице 6 представлены усредненные по 30 итерациям кросс-валидации значения метрик.

Таблица 6 - Усредненные по 30 итерациям с 4 обучающими фолдами кросс-валидации значения метрик TP, FN, FP, TN, Чувствительность, Специфичность, Точность, F1, MCC, Выигрыш

Метод	TP	FN	FP	TN	Чувствительность	Специфичность	Точность	F1	MCC	Выигрыш
Boosted Tree	53	12	97	578	0,815	0,856	0,853	0,493	0,473	-0,097
Bootstrap Forest	64	1	150	525	0,985	0,778	0,796	0,459	0,476	-0,089
Decision Tree	46	19	99	576	0,708	0,853	0,841	0,438	0,400	-0,108
Fit Stepwise	45	20	116	559	0,692	0,828	0,816	0,398	0,357	-0,112
Generalized Regression Elastic Net	45	20	122	553	0,692	0,819	0,808	0,388	0,346	-0,112
Generalized Regression Forward Selection	46	19	134	541	0,708	0,801	0,793	0,376	0,336	-0,113
Generalized Regression Lasso	45	20	120	555	0,692	0,822	0,811	0,391	0,350	-0,112
Generalized Regression Pruned Forward Selection	45	20	116	559	0,692	0,828	0,816	0,398	0,357	-0,112
Generalized Regression Ridge	47	18	141	534	0,723	0,791	0,785	0,372	0,334	-0,112
Neural Boosted	52	13	133	542	0,800	0,803	0,803	0,416	0,394	-0,104
Nominal Logistic	46	19	134	541	0,708	0,801	0,793	0,376	0,336	-0,113
Support Vector Machines	31	34	17	658	0,477	0,975	0,931	0,549	0,519	-0,118

Наиболее высокие значения выигрыша при минимальных значениях ложнопозитивных классификаций получены для модели Bootstrap Forest. Далее будет приведена ее более подробная характеристика. Детальные метрики модели Bootstrap Forest приведены в таблицах 7, 8 и 9.

Таблица 7 - Общая характеристика результативности модели отдаленных осложнений Boosted Forest для обучающей и тестовой выборки

Мера	Обучающая выборка	Тестовая выборка
N	592	148
Энтропийный R-квадрат	0,3920	0,2430
Обобщенный R-квадрат	0,4667	0,2902
Средний -Log p	0,1880	0,1872
Среднеквадратичная ошибка	0,2408	0,2239
Средняя абсолютная ошибка	0,1208	0,1023
Доля ошибочных классификаций	0,0811	0,0473

Таблица 8 - Матрица классификаций отдаленных осложнений для модели Boosted Forest для обучающей и тестовой выборки

Выборка	Реальный исход	Предсказанный исход			
Обучающая выборка	Нет	451	86	84,0%	16,0%
Тестовая выборка	Есть	4	6	40,0%	60,0%
	Нет	115	23	83,3%	16,7%

Таблица 9 - Метрики для модели Boosted Forest классификаций отдаленных осложнений для обучающей и тестовой выборки

Выборка	TP	FN	FP	TN	Чувствительность	Специфичность	Точность	F1	MCC
Обучающая выборка	47	8	86	451	85,45%	83,99%	84,12%	0,5	0,483
Тестовая выборка	6	4	23	115	60,00%	83,33%	81,76%	0,3077	0,274

Обучающую выборку для модели Bootstrap Forest составили 55 положительных случаев (с наличием отдаленных осложнений) и 537 отрицательных случаев (без отдаленных осложнений). Из них модель правильно классифицировала 47 случаев как положительные (True Positives), а 8 случаев были классифицированы неправильно, как отрицательные (False Negatives). Таким образом, чувствительность модели на обучающей выборке составляет 85,5%. Из числа отрицательных случаев модель правильно распознала 451 (True Negatives), и неправильно - 86 случаев (False Positives). Специфичность модели на обучающей выборке, таким образом, составила 84%.

В тестовой выборке было 10 положительных случаев и 138 отрицательных случаев. Модель Bootstrap Forest неправильно классифицировала 4 из 10 положительных случаев (FN=4), что соответствует чувствительности модели, равной 60%. Модель неправильно классифицировала 20 случаев без отдаленных осложнений (FP=20), что соответствует значению специфичность модели, равной 85,5%. В целом точность модели (доля правильных предсказаний) на тестовой выборке составляет 84,5%.

Таким образом, на основании тестовой выборки, можно сделать вывод, что модель Bootstrap Forest демонстрирует достаточно высокую специфичность, но умеренную чувствительность на данных (Рисунок 6).

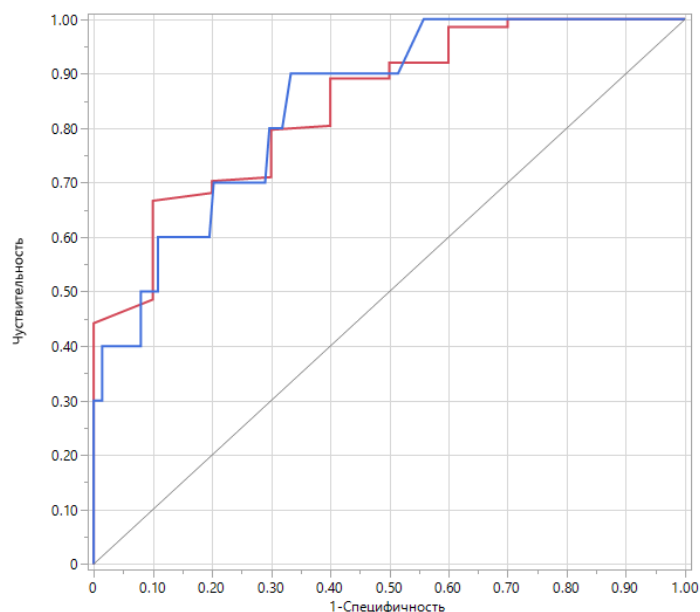


Рисунок 6 - ROC-кривые для классификации наличия (синяя линия) и отсутствия (красная линия) отдаленных осложнений в модели Boosted Forest (площадь под кривой 0,844)

В таблице 10 указаны основные предикторы развития сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС с указанием присвоенных им баллов.

Таблица 10 - Важность переменных в модели Boosted Forest классификации возникновения отдаленных осложнений

Переменная	G ²	% значимости	Присваиваемый балл
УЗДГ БЦС: Бляшка III Б	32,8664851	31,02	3
Возраст 69+	27,9293379	26,36	2
ЭС до пика ТК	12,2143062	11,53	1
УЗДГ БЦС: Гемодинамически не значимый стеноз	12,1480908	11,47	1
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	7,09140019	6,69	-
УЗДГ АНК: Гемодинамически не значимый стеноз	6,23010407	5,88	-
ЭС после пика ТК	3,08183955	2,91	-
ЭС более 700 в сутки	2,76560587	2,61	-
ОНМК, ТИА в анамнезе	1,6225726	1,53	-

При анализе профилирования в отношении непрерывной переменной Возраст получены результаты, что возраст выше 69 лет стабильно соотносился с повышением вероятности отдаленных осложнений. Таким образом, для возраста 69 и более лет назначалось значение 2 балла, а возрасту 68 лет и меньше – 0 баллов. На основании этих результатов, была создана новая шкала, оценивающая риск отдаленных артериальных сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС 700 и более в сутки, рассчитываемая на основе возраста пациентов, наличия стенозов артерий БЦС по данным УЗДГ, и наличия ЭС, систола желудочков ЭС которых возникала до пика ТК. Шкала имеет диапазон оценок от 0 до 7 баллов. Мы назвали созданную шкалу «Экс-прогноз». Результаты ее оценки представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Оценка предсказательной способности «Экс-прогноз» - шкалы оценки риска отдаленных осложнений при различных пороговых значениях ее балла

Пороговое значение балла	TP	FP	TN	FN	Чувствительность	Специфичность	Положительное отношение правдоподобия	Отрицательное отношение правдоподобия	Предсказательная ценность позитивного результата	Предсказательная ценность негативного результата	Отношение шансов	Индекс Юдена
0	61	401	274	4	93,8%	40,6%	1,58	0,15	0,132	0,986	10,420	0,344
1	53	238	437	12	81,5%	64,7%	2,31	0,29	0,182	0,973	8,110	0,463
2	47	138	537	18	72,3%	79,6%	3,54	0,35	0,254	0,968	10,161	0,519
3	40	82	593	25	61,5%	87,9%	5,07	0,44	0,328	0,960	11,571	0,494
4	22	28	647	43	33,8%	95,9%	8,16	0,69	0,440	0,938	11,822	0,297
5	10	22	653	55	15,4%	96,7%	4,72	0,87	0,313	0,922	5,397	0,121
6	7	6	669	58	10,8%	99,1%	12,12	0,90	0,538	0,920	13,457	0,099
7	0	0	675	65	0,0%	100,0%	-	1,00	-	0,912	$+\infty$	0,000

Порогу в >2 баллов (т.е. 3 и более баллов) соответствует максимальное значение индекса Юдена. При таком пороге чувствительность, показывающая способность шкалы обнаружить наличие риска, составляет 72,3%, специфичность, отражающая способность исключать отсутствие риска, равна 79,6%, а предсказательная ценность позитивного и негативного результатов составляет, соответственно, 0,254 и 0,968.

На основании разработанной нами модели прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсультов, ИМ, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки, была разработана компьютерная программа-калькулятор (свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2024614580). Общий вид диалогового окна представлен на рисунке 7.

Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолой ≥ 700 в сутки © Санара, 2024 год

Введите значения признаков (симптомов)

Наименование признака	Значение	Баллы
Возраст 69 лет и больше	Да	2
Наличие гемодинамически не значимых стенозов по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Да	1
Наличие атеросклеротической бляшки тип III Б по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Да	3
Экстрасистолия до пика трансмитрального кровотока 700 и более в сутки	Да	1

Оценка риска

3 и более балла. Риск высокий. Рекомендуется коррекция экстрасистолии, контроль за приверженностью к терапии, коррекция других факторов риска, контроль суточного мониторирования ЭКГ, контроль ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, рассмотрение вопроса о профилактике осложнений, консультация сосудистого хирурга.

=====

ВСЕГО РИСК СОСТАВЛЯЕТ БАЛЛОВ: 7

Очистить поля **Расчет риска** Напечатать О программе Выход

Рисунок 7 - Диалоговое окно программы с итоговым результатом оценки риска

Основываясь на полученных нами различиях гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ЭС, а также различии в риске развития осложнений, мы предлагаем собственную, функциональную классификацию ЭС, вне зависимости от электрического эктопического центра, в основе которой - момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Согласно этой градации, ЭС разделяется на два варианта:

- 1) ЭС, систола желудочков которых возникает до пика ТК в кардиоцикле.
- 2) ЭС, систола желудочков которых возникает после пика ТК в кардиоцикле.

Основанием для градации ЭС по данному принципу является различный вклад каждого выделенного варианта ЭС в суммарную гемодинамику.

Мы считаем целесообразным и обоснованным применение предложенной функциональной классификации ЭС в клинической практике, в дополнение к существующим. По нашему мнению, именно такая классификация ЭС является физиологичной и естественной. Уточнение типа ЭС будет, в конечном счете, определять дальнейшую тактику ведения пациента, целесообразность медикаментозного купирования нарушения ритма, а также дальнейший прогноз возможных отдаленных осложнений. При этом необходимо учитывать как качество ЭС (возникновение систолы желудочков ЭС до или после пика ТК), так и регистрируемое количество ЭС. Для прогноза развития осложнений при ЭС имеет значение, если количество ее составляет 700 и более в сутки.

Мы проанализировали основные гемодинамические параметры (ЛСК, объемный кровоток, систолическое АД), измеренные при различной максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ пациентов 2А, 2Б подгрупп и сравнили их с показателями контрольной группы при правильном сердечном ритме. В таблице 12 представлены изменения основных параметров гемодинамики - ЛСК, объемного кровотока, при распространении пульсовой волны после максимального интервала RR ЭКГ в подгруппах 2А, 2Б и группе контроля.

Таблица 12 - ЛСК, объемный кровоток при распространении пульсовой волны после максимальной продолжительности RR интервала в 2А и 2Б подгруппах и группе контроля

Параметр / группа	Артерия	2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	Статистика
ЛСК, см/с, медиана (Q1; Q3)	Общая сонная артерия	82,0 (70,8; 93,0)	100,5 (81,5; 118,0)	61,0 (52,3; 74,8)	H=118,586 p<0,001
	Задняя артерия голени	43,0 (40,0; 48,0)	63,5 (47,0; 72,3)	39,5 (30,0; 48,8)	H=91,797 p<0,001
Объемный кровоток, мл/мин., медиана (Q1; Q3)	Общая сонная артерия	391,0 (385,0; 402,8)	491,0 (482,5; 505,0)	318,5 (306,3; 335,0)	H=220,141 p<0,001
	Задняя артерия голени	35,0 (30,0; 40,0)	46,0 (41,8; 51,0)	29,0 (24,0; 34,0)	H=128,466 p<0,001

Примечание. Каждый параметр различается попарно между группами при p<0,001

При этом параметры ЛСК, объемного кровотока измеряли как для артерий эластического типа (ОСА), так и для артерий эласто-мышечного типа (задней артерии голени). Примечательно то, что в исследовании мы смогли сравнить не только показатели 2А и 2Б подгрупп с группой контроля, но также и сравнить данные между собой для каждого

индивидуума при различной максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ при ФП. Исходно пациенты сравниваемых подгрупп имели равнозначные системные проявления атеросклероза. В связи с этими фактами, такой показатель, как жесткость артериальной сосудистой стенки, оставался константным, что делало результаты сравнимыми.

При измерении АД на плечевой артерии методом Короткова при ФП, после длительной диастолы 1,5 и более секунд наблюдалось его повышение: прирост происходил в сравнении с группой контроля ($N=170,910$; $p<0,001$). Систолическое АД повышалось в среднем на 50,8% во 2Б подгруппе, по сравнению с систолическим АД на фоне правильного сердечного ритма. То есть мы наблюдали формирование транзиторной вторичной гемодинамической АГ, возникающий при длительной диастоле при ФП (1,5 и более секунд).

Таким образом, при анализе основных показателей гемодинамики (ЛСК, объемного кровотока на ОСА, задней артерии голени) при ФП были выявлены следующие закономерности: достоверное возрастание параметров ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени при прохождении пульсовой волны после длительного интервала RR на ЭКГ от 1,5 и более секунд во 2Б подгруппе при сравнении с 2А подгруппой и группой контроля; так, возрастание ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени во 2Б подгруппе составило на 64,8%, 60,8%, 54,2%, 58,6% соответственно по сравнению с регулярной пульсовой волной группы контроля.

При прохождении пульсовой волны при ФП, распространяющейся после длительного RR интервала от 1,5 секунд и более, ЛСК, по данным УЗДГ БЦС, в ОСА у части больных возрастала до 2,3 м/с, даже при отсутствии гемодинамически значимых атером. В этом смысле при прохождении такой пульсовой волны развивается своеобразная функциональная транзиторная «гемодинамически значимая» атерома, что подчеркивает особые гемодинамические характеристики данной пульсовой волны. Увеличение ЛСК, в данном случае, является дополнительным механическим травмирующим фактором при наличии уже сформированной ранее атеромы. И, если она имеет признаки нестабильности, такая пульсовая волна может привести к нарушению целостности самой бляшки, фрагментации тромботических наложений, что может стать триггером развития артериальных тромбоэмболических осложнений.

В дополнение к вышеперечисленным гемодинамическим параметрам, мы проанализировали основные данные биомеханики сердца и кинетики тех же магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) с помощью методов цифровой АКГ, СГ - при различной продолжительности максимального RR интервала на ЭКГ.

При сравнении с группой контроля данных параметров у больных 2А, 2Б подгрупп, вычисленных при максимальной продолжительности RR интервала, была выявлена четкая тенденция к приросту всех параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий: скорости, ускорения, мощности и работы, преимущественно у больных 2Б подгруппы.

На рисунке 8 представлен наиболее интегральный параметр цифровых АКГ и СГ – работа.

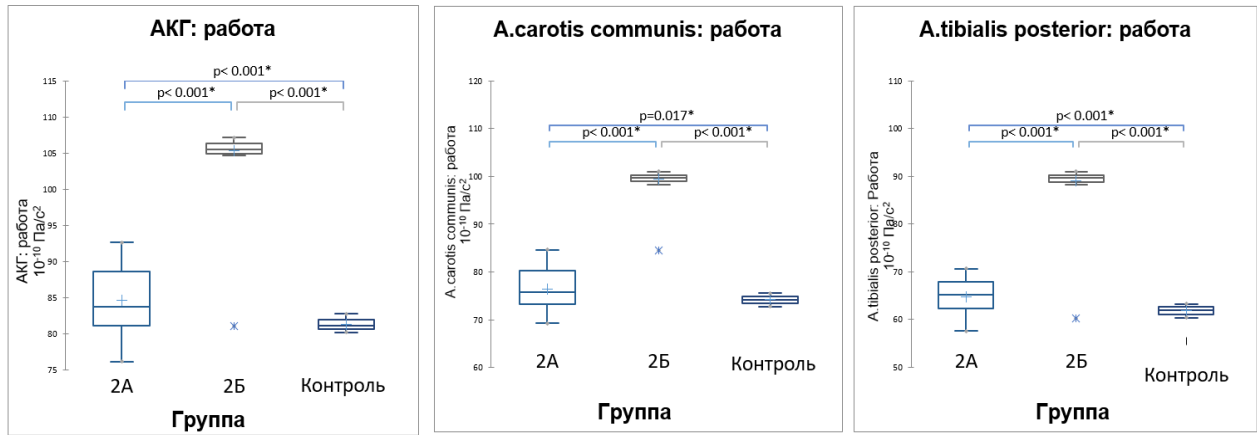


Рисунок 8 - Показатель работы по данным цифровых АКГ и СГ у пациентов 2А, 2В подгрупп – в сравнении с показателями у контрольной группы (10^{-10} Па/с^2). Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Полученные результаты были подтверждены в эксперименте. Второй эксперимент с использованием «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» мы проводили по аналогии с первым. Подготовительный этап полностью соответствовал первому эксперименту. Отличие заключалось в том, что вместо движения крови при ЭС мы имитировали ФП. ФП отличалась максимальной продолжительностью RR интервала: менее 1,5 секунд; 1,5 и более секунд. Степень механического воздействия индикатора – шелковой нити - на стенку трубки ротаметра оценивали при прохождении пульсовой волны после паузы между пульсовыми волнами со следующей закономерностью: чем длиннее была пауза, тем большее механическое воздействие происходило. Так, при имитации ФП интенсивность механического воздействия на стенку ротаметра была максимальной в случае, когда пауза между желудочковыми сокращениями превышала 1,5 секунды ($9,70 \pm 2,52 \text{ мм}$). Пьезокристаллический датчик давления фиксировал рост давления внутри трубки в момент прохождения волны после длительной паузы между сокращением желудочков $\geq 1,5$ секунд на 56% (рисунок 9).

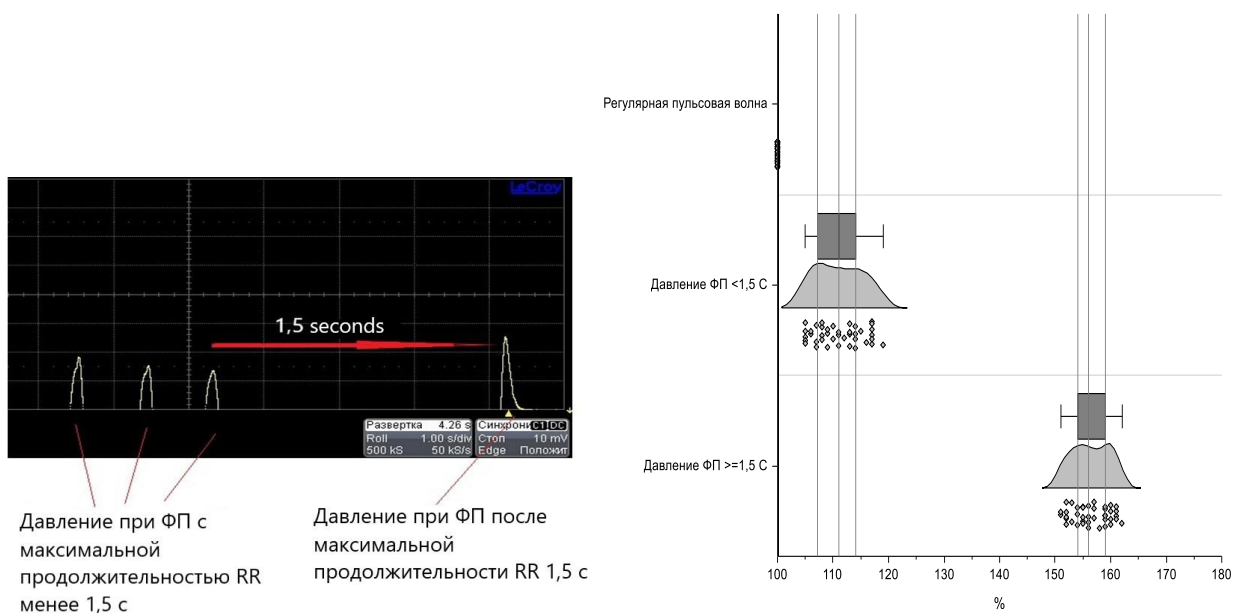


Рисунок 9 - Динамика изменения давления внутри трубки ротаметра, при имитации ФП с различной продолжительностью интервала RR с имитацией регулярной пульсовой волны (в %)

Мы проанализировали полученные данные по отдаленным осложнениям у больных 2А и 2Б подгрупп и сравнили их с контрольной группой. Самая частая встречаемость осложнений регистрировалась в подгруппе 2Б (Таблица 13).

Таблица 13 - Отдаленные осложнения в течение 1 года в 2А, 2Б подгруппах и группе контроля

Осложнение		Группа			p, точный критерий Фишера
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
ИМ в течение 1 года, n (%)	Есть	2 (2,7)	4 (5,6)	2 (1,9)	0,348
	Нет	72 (97,3)	68 (94,4)	104 (98,1)	
ОНМК в течение 1 года, n (%)	Есть	2 (2,7)	8 (11,1)	1 (0,9)	0,005
	Нет	72 (97,3)	64 (88,9)	105 (99,1)	
Дистальные эмболии в течение 1 года, n (%)	Есть	1 (1,4)	2 (2,8)	0 (0)	0,119
	Нет	73 (98,7)	70 (97,2)	106 (100)	
Любое осложнение в течение 1 года, n (%)	Есть	5 (6,8)	14 (19,4)	3 (2,8)	<0,001
	Нет	69 (93,2)	58 (80,6)	103 (97,2)	

При наличии у пациентов ФП с максимальной продолжительностью RR интервала $\geq 1,5$ секунд на ЭКГ, ОШ=8,287 (2,287; 30,040); $z=3,219$; $p=0,001$ в сравнении с группой контроля.

Таким образом, фактором риска отдаленных осложнений является не только сам факт наличия у больного постоянной формы ФП, но также имеет значение, какой именно вариант по продолжительности максимального RR интервала на ЭКГ диагностирован у больного. Наиболее неблагоприятным, с точки зрения отдаленных осложнений, является ФП с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 секунды и более.

Учитывая описанные особенности различия показателей гемодинамики, биомеханики сердца, кинетики магистральных артерий, различия в прогнозе при ФП, мы считаем целесообразным предложить, в дополнение к уже имеющейся, функциональную классификацию ФП, в зависимости от максимальной длительности RR интервала ЭКГ.

Мы выделяем:

- 1) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ менее 1,5 секунд.
- 2) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

Основанием для такого разделения является различный вклад каждого варианта ФП в суммарную гемодинамику и различие в прогнозе развития отдаленных осложнений. Применение предложенной нами функциональной классификации ФП целесообразно в клинической практике, в дополнение к уже имеющимся классификациям. При этом уточнение варианта ФП позволит оптимизировать дальнейшую тактику ведения каждого пациента, определить целесообразность купирования аритмии, а также с более высокой точностью прогнозировать возможное развитие отдаленных осложнений, с учетом всех факторов риска.

Вышеописанные гемодинамические изменения при нарушениях сердечного ритма мы считаем целесообразным охарактеризовать понятием феномена «гидравлический удар». При этом наше определение отличается от тех, которые были описаны ранее в литературе.

Гидравлический удар – это феномен дополнительного механического воздействия на стенку артериальных сосудов, возникающий вследствие увеличения ЛСК и возрастания внутрисосудистого давления при прохождении волны ИПЭС или пульсовой волны после длительного RR интервала ЭКГ при ФП.

При этом феномен «гидравлического удара» вызывает следующие эффекты:

1. Дополнительное растяжение артерий. Увеличенная волна давления является дополнительным травмирующим фактором, преимущественно в местах деления артерий – в области бифуркаций, трифуркаций. Чем раньше систола желудочков ЭС возникает в кардиоцикле, тем большую опасность представляет волна ИПЭС, с точки зрения добавочного механического воздействия на стенку артерий. Чем длиннее RR интервал ЭКГ при ФП, тем опаснее первая пульсовая волна, идущая после паузы. Нами было установлено, что наиболее неблагоприятны паузы 1,5 и более секунд.

2. Механическое воздействие на артериальную сосудистую стенку, которое может привести к повреждению интимы, дальнейшему запуску механизмов воспаления и активации процесса нелипидогенеза. И, как следствие, - формирование атером. Этим механизмом можно объяснить наличие «слабых мест» — это области наибольшего воздействия феномена «гидравлического удара», а именно: бифуркация ОСА, дуга аорты по большому радиусу, бифуркация аорты, и далее по направлению тока крови в местах делений, по мере распределения увеличенной пульсовой волны. Именно в данных локализациях чаще всего и диагностируются атеросклеротические бляшки.

3. Возрастание внутрисосудистого давления. Общеизвестно, что высокое АД является фактором риска атеросклероза магистральных артерий. При прохождении увеличенной пульсовой волны при воздействии феномена «гидравлического удара» развивается гемодинамическая АГ. Кроме того, в экспериментальной части работы далее мы смогли продемонстрировать не только факт изменения давления внутри сосуда, но и распределение его в области уже сформированной атеромы.

4. Появление дополнительных волн, отраженных от уже имеющейся атеромы, формирование стоячих волн внутри сосуда. Это способствует дополнительной травматизации интимы, росту и увеличению площади атером. Данный эффект также подробно продемонстрирован в экспериментальной части работы.

5. Как неблагоприятный исход повторяющегося воздействия феномена «гидравлического удара» - формирование осложненной атеромы, связанный с дополнительной механической травматизацией бляшки, имеющей признаки нестабильности.

Таким образом, феномен «гидравлического удара» развивается при нарушениях сердечного ритма и участвует в формировании и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий. Существование феномена «гидравлического удара» было подтверждено также в эксперименте, когда мы моделировали внутриартериальный кровоток при ЭС и ФП.

Части пациентов, вошедших в клиническую часть работы, в течение 1 года проспективного наблюдения, двукратно выполнялось УЗДГ БЦС. Изначально при включении пациентов в исследование гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий не было.

На рисунке 10 и в таблице 14 представлены данные динамики изменения КИМ в течение 1 года у пациентов обследованных групп.

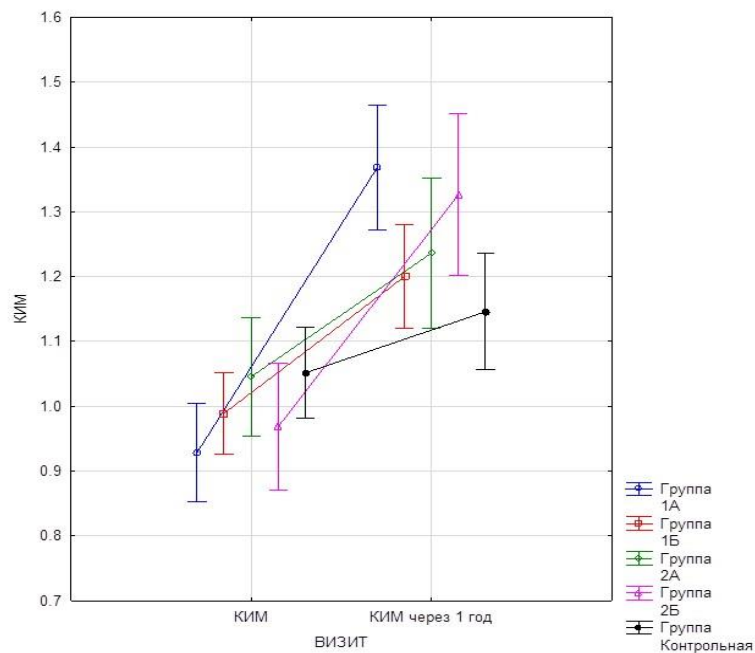


Рисунок 10 - Динамика изменения данных УЗДГ БЦС (КИМ, мм) в течение 1 года в подгруппах 1А, 1Б, 2А, 2Б и группе контроля

Таблица 14 - Динамика изменения данных УЗДГ БЦС в течение 1 года

Группа	Визит	n	Среднее (95% ДИ)	Различие динамики в сравнении с контролем (95% ДИ)	Различия рангов	z	p (Краскел-Уоллис)
1А	КИМ исходно, мм	32	0,93 (0,85; 1,00)	0,35 (0,19; 0,50)	-42,87	3,948	<0,001
	КИМ через 1 год, мм	32	1,37 (1,27; 1,47)				
1Б	КИМ исходно, мм	46	0,99 (0,93; 1,05)	0,12 (-0,03; 0,26)	-15,55	1,565	0,47
	КИМ через 1 год, мм	46	1,20 (1,12; 1,28)				
2А	КИМ исходно, мм	22	1,05 (0,95; 1,14)	0,10 (-0,08; 0,27)	-11,83	0,977	>0,99
	КИМ через 1 год, мм	22	1,24 (1,12; 1,352)				
2Б	КИМ исходно, мм	19	0,968 (0,870; 1,07)	0,26 (0,08; 0,44)	-35,89	2,827	0,02
	КИМ через 1 год, мм	19	1,33 (1,20; 1,45)				
Контроль	КИМ исходно, мм	37	1,05 (0,98; 1,12)	-	-	-	-
	КИМ через 1 год, мм	37	1,15 (1,06; 1,24)				

При сравнении данных УЗДГ БЦС через 1 год была выявлена тенденция прогрессирования атеросклероза в 1А и 2Б подгруппах по сравнению с группой контроля. Динамика изменений показателя толщины КИМ в течение 1 года при сравнении клинической группы (подгрупп 1А и 2Б) с контролем статистически значимо отличается от нуля. Причем при расспросе больных максимальное прогрессирование атером было именно у тех, кто прекратил прием противоаритмических препаратов и у кого сохранялось то же нарушение ритма, которое было диагностировано в начале исследования. При этом все пациенты анализируемых групп в обязательном порядке получали липидснижающую терапию.

В другом эксперименте с использованием «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» мы воспроизвели краевую бляшку со стенозом по диаметру 50%. Для этого внутрь ротаметра к стенке прикрепили жидкий пластик, имитирующий по форме атеросклеротическую бляшку, суживающую просвет сосуда на 50%. После высыхания пластика контур «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» был заполнен водным раствором глицерина, как в предыдущих описанных экспериментах. В трубку ротаметра попеременно вводили индикаторы - шелковую нить и краситель - канцелярскую тушь. Целью данного эксперимента было изучить внутриартериальную гемодинамику при наличии гемодинамически не значимой атеросклеротической бляшки при имитации ЭС и ФП. При прохождении волны 1ПЭС и волны после длительного интервала RR при ФП $\geq 1,5$ секунд регистрировалось появление отраженных, стоячих волн, турбулентного потока жидкости, вслед за бляшкой по ходу тока жидкости наблюдалась зона разрежения. Все эти данные являются свидетельством появления феномена «гидравлического удара» в магистральных артериальных сосудах. Увеличенная пульсовая волна 1ПЭС или после длительной паузы между кардиоциклами при ФП, при формировании феномена «гидравлического удара», оказывает максимальное механическое воздействие на проксимальную краевую зону атеромы, далее, проходя через область стеноза, вызывает появление отраженных и стоячих волн. В дистальной части атеромы возникает зона разрежения с замедлением кровотока, вплоть до обратного тока жидкости, что в реальном артериальном сосуде может создать благоприятные гемодинамические условия для формирования тромба на атероме. Следующая пульсовая волна может переместить свежий тромб дальше по ходу тока крови, что станет причиной развития артериальных тромбоэмболических осложнений в реальном артериальном сосуде (рисунок 11).



Рисунок 11 – А - Внутриартериальные гемодинамические процессы на атероме при ЭС или ФП (r! – воздействие волны давления); Б - Использование «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при имитации краевой бляшки 50%, осложненной тромбом. Момент отрыва тромба от атеромы при прохождении волны 1ПЭС

В нашем исследовании мы обоснованно полагаем, что существует дополнительный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, кроме общепринятых. К нему

относятся нарушения ритма, в частности, ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК и ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 секунды и более. Те гемодинамические изменения, которые возникают при данных аритмиях, необходимо учитывать и принимать во внимание при оценке факторов риска атеросклероза.

Выявленные патогенетические закономерности заставляют нас взглянуть на нарушения сердечного ритма несколько шире. Ведь явление феномена «гидравлического удара» является универсальным в артериальной сосудистой системе и необходимо учитывать те состояния, когда он может регистрироваться. И именно феномен «гидравлического удара» в определенный момент может стать тем самым решающим триггерным механизмом для патофизиологических изменений, приводящих к развитию, росту атеромы, а также возможным осложнениям.

В итоге проведенной работы, мы разработали оптимальный алгоритм определения тактики ведения пациентов при ЭС, с учетом ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах (Рисунок 12).

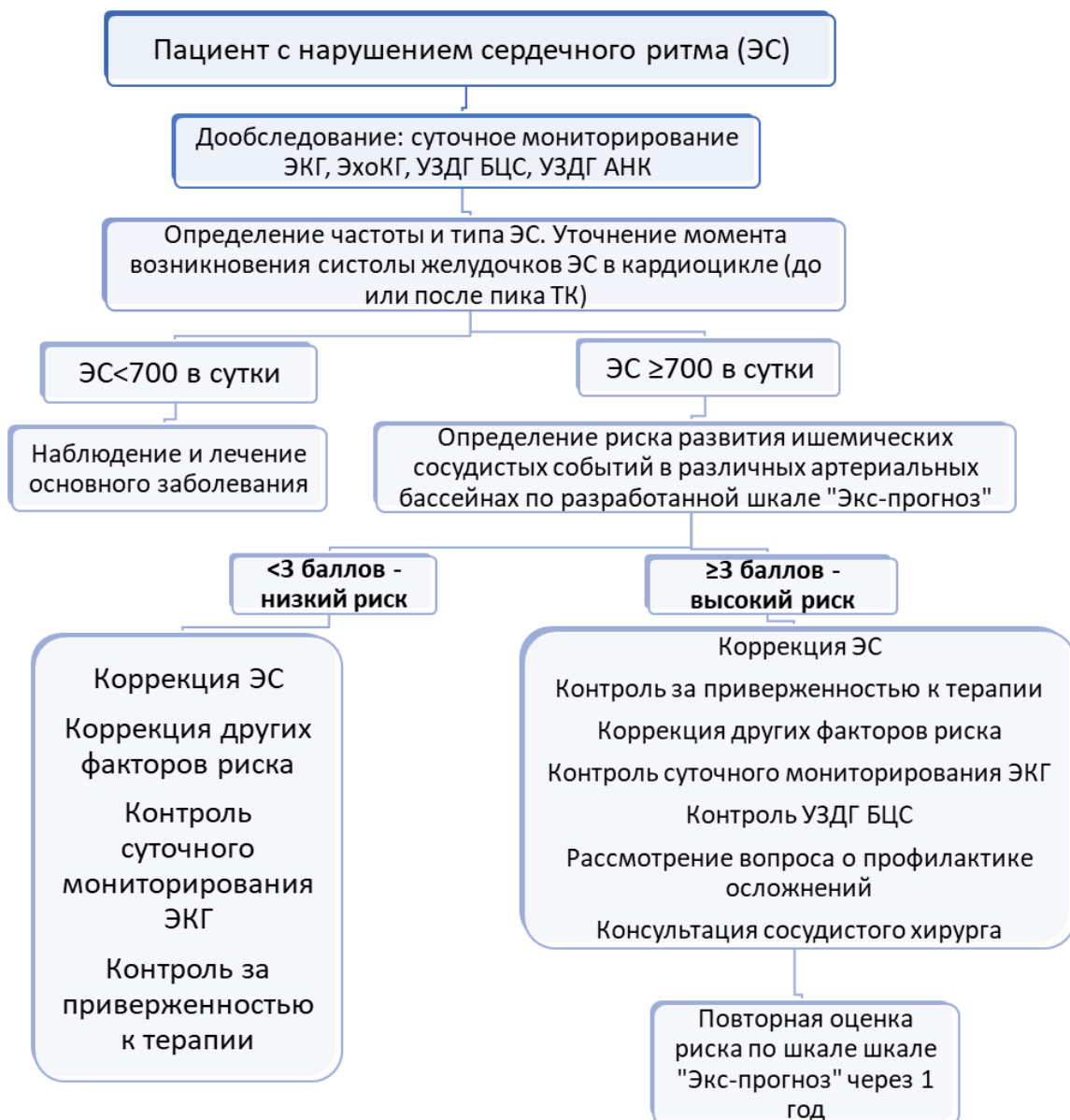


Рисунок 12 –Алгоритм тактики ведения пациентов при ЭС

Таким образом, при наличии у больного ЭС более 700 в сутки, необходимо уточнить момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле – до или после пика ТК - то есть определить ее вариант, согласно предложенной нами функциональной классификации. Далее, в случае наличия «ранней» ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК, поскольку пациент имеет дополнительный риск развития ишемических событий в различных артериальных бассейнах, рекомендована коррекция ЭС и других факторов риска, в соответствии в клиническими рекомендациями, контроль суточного мониторирования ЭКГ, а также рассмотрение вопроса о возможной профилактике этих осложнений. В случае наличия у пациента «поздней» ЭС с систолой желудочков после пика ТК, рекомендована коррекция ЭС и других факторов риска, контроль суточного мониторирования ЭКГ.

Предложенный нами алгоритм удобен для применения в клинической практике в каждом конкретном случае.

Аналогичный алгоритм был составлен нами для ФП (рисунок 13).

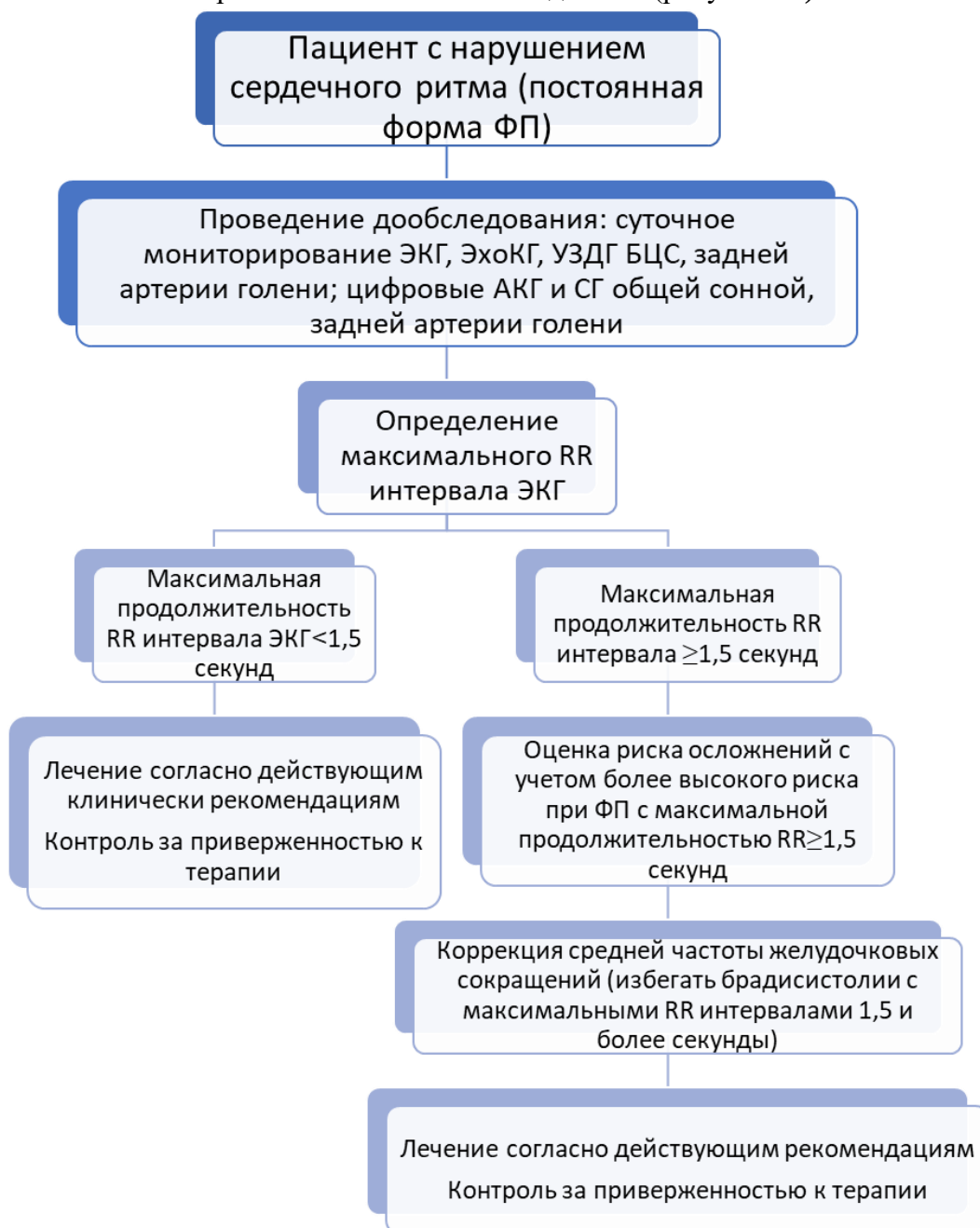


Рисунок 13 –Алгоритм тактики ведения пациентов при постоянной форме ФП

Таким образом, предложенный нами алгоритм для постоянной ФП позволяет наиболее объективно оценить риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений и коррекцию средней частоты желудочковых сокращений для того, чтобы избежать возникновения наиболее неблагоприятного варианта ФП – с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

Выводы

1. При «ранней» экстрасистолии, систола желудочков экстрасистолического сокращения которой возникает до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле (пик Е на эхокардиограмме), в первом постэкстрасистолическом сокращении наблюдается достоверное большее возрастание основных параметров гемодинамики по сравнению с «поздней» экстрасистолией, систола желудочков экстрасистолы которой возникает после пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле, а также по сравнению с регулярным сокращением. Так, прирост ЛСК на общей сонной артерии и задней артерии голени относительно регулярного сокращения составил: 77% и 59,5% соответственно; объемного кровотока - 59,3% и 55,2% соответственно; систолического АД в среднем на 50,8% (с формированием транзиторной вторичной гемодинамической АГ). Увеличение наиболее интегрального параметра – работы – по данным цифровых апекскардиографии и сфигмографии общей сонной и задней артерии голени - в среднем составило 39,6%, 37,5%, 38,6% соответственно.

2. При фибрилляции предсердий в первом сокращении желудочков после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ $\geq 1,5$ секунд наблюдается достоверное возрастание основных параметров гемодинамики (линейной скорости кровотока и объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени, систолического артериального давления), биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы), по сравнению с фибрилляцией предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала на ЭКГ $< 1,5$ секунд и регулярной пульсовой волной при правильном сердечном ритме. Так, возрастание наиболее интегрального параметра – работы, по данным цифровых апекскардиографии, сфигмографии общей сонной и задней артерии голени в первом сокращении желудочков после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ $\geq 1,5$ секунд, – происходило на 30,1%, 34,4%, 44,7% соответственно.

3. На основании полученных и описанных нами гемодинамических эффектов, экстрасистолию целесообразно дополнительно классифицировать на экстрасистолию, систола желудочков которой возникает до пика трансмитрального кровотока (пика Е на эхокардиограмме) в кардиоцикле, и экстрасистолию, систола желудочков которой возникает после пика трансмитрального кровотока (пика Е на эхокардиограмме) в кардиоцикле.

4. С учетом влияния на суммарную гемодинамику и различие в прогнозе развития отдаленных осложнений, считаем целесообразным, в дополнение к уже имеющейся, использовать классификацию фибрилляции предсердий, в зависимости от максимальной длительности RR интервала ЭКГ, согласно которой выделяют: фибрилляцию предсердий с максимальной продолжительностью интервала RR ЭКГ менее 1,5 секунд; фибрилляцию предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

5. Наибольший риск развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах представляет «ранняя» экстрасистолия - с систолой желудочков до пика трансмитрального кровотока (пика Е на эхокардиограмме) в кардиоцикле, вне

зависимости от эктопии, если ее количество составляет 700 и более в сутки. При наличии у пациентов «ранней» экстрасистолии с систолой желудочков экстрасистолы до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=7,923 (2,377; 26,406); $z=3,370$; $p<0,001$. При наличии у пациентов «поздней» экстрасистолии с систолой желудочков экстрасистолы после пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=2,500 (0,748; 8,353); $z=1,489$; $p=0,137$. При наличии любой экстрасистолии в количестве 700 в сутки общее ОШ=3,989 (1,231; 12,930); $z=2,306$; $p=0,021$.

6. Разработана модель прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при экстрасистолии «Экс-прогноз». В итоговую шкалу включены следующие факторы: наличие бляшки III Б по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (3 балла); возраст пациента 69 лет и старше (2 балла); наличие экстрасистолии до пика трансмитрального кровотока 700 и более в сутки (1 балл); гемодинамически не значимый стеноз по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (1 балл). При сумме баллов <3 риск оценивается как низкий; ≥ 3 – высокий. На основании разработанной модели, создана компьютерная программа-калькулятор, которая позволяет определять персонифицированный риск развития осложнений в каждом конкретном клиническом случае.

7. Созданы, запатентованы и внедрены в экспериментальную клиническую практику полезные модели «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ на полезную модель RU202780U1) и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1). Данные модели позволяют проводить широкий спектр экспериментальных работ в кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, медицинской физике, физиологии.

8. С помощью разработанных «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», экспериментально изучены особенности внутриартериальной гемодинамики при различных нарушениях ритма: экстрасистолии с различным временем возникновения систолы желудочков экстрасистолы в кардиоцикле и фибрилляции предсердий с различной с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ. Полученные результаты подтвердили закономерности, выявленные в клинической части работы.

9. Гидравлический удар – это феномен дополнительного механического воздействия на стенку артериальных сосудов, возникающий при прохождении увеличенной пульсовой волны первого постэкстрасистолического сокращения экстрасистолии, систола желудочков которой возникает до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле, или после длительного RR интервала (от 1,5 и более секунд) при фибрилляции предсердий. Феномен «гидравлического удара» развивается при нарушениях сердечного ритма и участвует в формировании и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий и развитии артериальных тромбозов.

10. Разработаны алгоритмы врачебной тактики ведения пациентов с экстрасистолией и фибрилляцией предсердий. Так, при экстрасистолии особое значение имеет не только определение количества экстрасистол в сутки, но и уточнение ее варианта, в зависимости от момента возникновения систолы желудочков в кардиоцикле (до или после пика трансмитрального кровотока). Целесообразно оценить риск ишемических сосудистых

эпизодов в различных артериальных бассейнах при экстрасистолии, согласно разработанной нами шкале «Экс-прогноз», после чего, с учетом значения риска, выбирается тактика ведения пациента.

При фибрилляции предсердий необходимо определение максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. В случае диагностики RR интервалов от 1,5 и более секунд, с учетом более высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, рекомендуется рассмотрение вопроса о коррекции частоты сердечных сокращений. Также рекомендовано обратить особое внимание на приверженность больных к терапии антикоагулянтами.

Практические рекомендации

1. При обследовании больных с нарушениями сердечного ритма целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтер, ЭхоКГ (с определением пика Е трансмитрального кровотока), УЗДГ магистральных артерий (общей сонной, задней артерии голени) для уточнения варианта ЭС в случае ее наличия, согласно предложенной нами градации или диагностики максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ при ФП.

2. В клинической практике рекомендовано применение предложенной функциональной классификации ЭС, основанной на моменте возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Это в большей степени будет отражать прогноз для каждого больного, а также необходимость медикаментозной коррекции и профилактики осложнений.

3. Целесообразно применение разработанной нами модели прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС «Экс-прогноз» в клинической практике для персональной оценки риска возможных осложнений.

4. Для расчета риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС рекомендуется применение компьютерной программы-калькулятора на основе шкалы «Экс-прогноз».

5. Считаем рациональным использование предложенного дополнения к классификации ФП, основанного на максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Таким образом, появится возможность более детального прогноза развития артериальных тромбоэмболических осложнений у каждого больного.

6. В случае, если у пациента с ФП при обследовании выявлен вариант с паузами между кардиоциклами 1,5 секунды и более, рекомендовано обратить особое внимание на приверженность к приему антикоагулянтов; при необходимости скорректировать антиаритмическую терапию, учитывая более высокую вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при данном варианте ФП.

7. Разработанные нами полезные модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» - предлагаются к применению физиологами, патофизиологами, биофизиками, сосудистыми хирургами, кардиологами для изучения работы артериальной части системы кровообращения в различных условиях функционирования при выполнении экспериментальной части научных работ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение целесообразности назначения пациенту с ЭС антиагрегантной и антикоагулянтной терапии для профилактики развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, в том числе тромбоэмболического генеза, в дозировках, аналогичных

рекомендованным при ФП, учитывая высокий риск развития данной патологии при варианте ЭС до пика ТК, а также частой ЭС.

Кроме того, в многообещающем является изучение взаимосвязи развития венозных тромбозов, а также тромбоэмболии легочной артерии с нарушениями сердечного ритма. При этом традиционно в литературе описывают развитие нарушений сердечного ритма на фоне ТЭЛА, а не наоборот. Мы полагаем, что возможно доказать существование другой взаимосвязи: на фоне изменения гемодинамики при аритмиях создаются благоприятные условия для формирования венозного тромбоза.

Также считаем целесообразным расширение области применения «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения», «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» и изучение особенностей гемодинамики при различных ситуациях: при отхождении сосуда под прямым углом (имитация устья почечной артерии), в области трифуркации, при имитации имплантированного внутрисосудистого стента, для изучения гемодинамики при рестенозе. Эти эксперименты принесут практическую пользу и могут стать подтверждением клинических работ не только кардиологов, но и сосудистых хирургов. Кроме того, возможности применения предложенного устройства включают моделирование особенностей гемодинамики при венозном кровотоке, что позволит экспериментально изучить взаимосвязь нарушений сердечного ритма с развитием венозных тромбозов.

Список публикаций по теме исследования

1. Германов А.В. Гемодинамика, кинетика магистральных артерий при экстрасистолии и фибрилляция предсердий как фактор риска тромбоэмболических осложнений [тезисы] / А.В. Германов, Ю.В. Щукин, О.А. Германова [и др.] // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиология 2016: вызовы и пути решения. – 2016. – С.46.

2. Германова О.А. Функциональная классификация экстрасистолии [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Ю.В. Щукин [и др.] // Материалы российского национального конгресса терапевтов. – 2016. - С.46.

3. Германова О.А. Вторичная артериальная гипертензия при экстрасистолии / О.А. Германова, А.В. Германов, Н.Н. Крюков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 1-2. – С. 54-56. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

4. Германова О.А. Экстрасистолическая аритмия как фактор риска тромбоэмболических осложнений / О.А. Германова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 1-2. – С. 57-59. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

5. Германова О.А. Функциональная классификация экстрасистолии [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Н.Н. Крюков [и др.] // Материалы сборника тезисов VII Всероссийского съезда аритмологов. – 2017.- С.12-13.

6. Германова О.А. Функциональное значение экстрасистолии [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Н.Н. Крюков [и др.] // Материалы сборника тезисов VII Всероссийского съезда аритмологов. – 2017. - С.12.

7. Германова О.А. Вторичная гемодинамическая артериальная гипертензия при экстрасистолии [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Н.Н. Крюков // Материалы сборника тезисов VII Всероссийского съезда аритмологов. – 2017. – С. 11.

8. Германов А.В. Классификация экстрасистолической аритмии в зависимости от функционального значения / А.В. Германов, О.А. Германова, В.А. Германов [и др.] //

Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2018. – №5. – С. 69-75. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

9. Германов А.В. Тромбоэмболические осложнения некардиогенного характера при фибрилляции предсердий / А.В. Германов, О.А. Германова, О.В. Терешина [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5-6. – С. 93-99. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

10. Германова О.А. Прогнозирование тромбоэмболических осложнений при экстрасистолии / О.А. Германова, А.В. Германов, В.А. Германов [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2018. – №5. – С. 65-69. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

11. Германова О.А. Экстрасистолия: гемодинамические аспекты и биомеханика магистральных артерий / О.А. Германова, А.В. Германов, В.А. Германов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – №5-6. – С. 85-92. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

12. Германова О.А. Анатомо-функциональный анализ роли экстрасистолии как фактора риска развития атеросклероза / О.А. Германова, А.В. Германов, В.А. Германов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26, №4. – С. 11-14.

13. Германова О.А. Экстрасистолическая аритмия: биомеханика, гемодинамика, классификации [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов // Материалы VII всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2018.- С.109-110.

14. Германова О.А. Экстрасистолическая аритмия: биомеханика, классификация, гемодинамика, осложнения [тезисы] / О.А. Германова, Н.Н. Крюков, А.В. Германов // Материалы II Санкт-Петербургского аритмологического форума. – 2018. - С.98.

15. Germanova O.A. Extrasystolic arrhythmia: functional importance of different types [abstracts] / O.A. Germanova // ACCA Congress. – 2018. - P. 299.

16. Germanova O.A. Is extrasystolic arrhythmia the risk factor of arterial thromboembolism? [abstracts] / O.A. Germanova, N.N. Kryukov, A.V. Germanov // ACCA Congress. – 2018. – P. 495.

17. Германова О.А. Аритмии как фактор риска развития атеросклероза магистральных артерий / О.А. Германова, В.А. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2019. – №4. – С. 126-136.

18. Германова О.А. Влияние гидравлического эффекта гемодинамики при экстрасистолии на морфологию магистральных артерий / О.А. Германова, В.А. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2019. – Т. 27, №3. – С. 24-31.

19. Germanova O. Functional classification of extrasystolic arrhythmia [abstracts] / O. Germanova, A. Germanov // EACVI Congress. – 2019. - P. 969.

20. Germanova O. Non-cardiac sources of thromboembolic complications in atrial fibrillation [abstracts] / O. Germanova, A. Germanov // EACVI Congress. – 2019. - P. 1426.

21. Germanova O.A. Prognosis of arterial thromboembolic complications in patients with extrasystolic arrhythmia [abstracts] / O.A. Germanova, A.V. Germanov // ACCA Congress. – 2019. – P. 645.

22. Германова О.А. Аритмии как фактор риска атеросклероза [тезисы] / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2019. - С.298.

23. Германова О.А. Аритмии как фактор риска тромбоэмболических осложнений [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, В.А. Германов // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2019. – С.55.

24. Германова О.А. Кардиocereбральные осложнения: прогнозирование на основе дополнительных ЭКГ-признаков фибрилляции предсердий [электронный ресурс] / О.А. Германова, А.В. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30344> (дата обращения 10.04.2024). (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

25. Германова О.А. Моделирование гидравлического удара как одного из ведущих факторов риска атеросклероза магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма / О.А. Германова, В.А. Германов, Ю.В. Щукин [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5-6. – С. 43-48. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

26. Германова, О.А. Фибрилляция предсердий и атеросклероз магистральных артерий: есть ли взаимосвязь? / О.А. Германова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2020.- №2. – С.123-128.

27. Германова О.А. Физическое моделирование внутриартериального кровообращения с использованием экспериментального стенда / О.А. Германова, В.А. Германов, Ю.В. Щукин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2020. – №6. – С.133-139.

28. Германов А.В. Фибрилляция предсердий: функциональная классификация / А.В. Германов, О.А. Германова, В.А. Германов [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2020. – № 2 (44). – С. 167-173.

29. Германова О.А. Биомеханика сердца и кинетика магистральных артерий при нарушениях ритма [тезисы] / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, В.А. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. "Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения". – 2020. – С.65.

30. Германова О.А. Фибрилляция предсердий: функциональная классификация [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Ю.В. Щукин [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. "Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения". – 2020. – С.144.

31. Германова О.А. Моделирование рестенозов магистральных артерий после внутрисосудистого стентирования / О.А. Германова, В.А. Германов, Ю.В. Щукин [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т. 6, №1. – С. 45-49. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ).

32. Germanova O. Atrial Fibrillation: is it an additional risk factor of atherosclerosis? / O. Germanova, G. Galati, V. Germanov [et al.] // J Angiol Vasc Surg. – 2021. – V. 6. – P. 65-70.

33. Германова О.А. Моделирование внутриартериальной гемодинамики при атеросклерозе магистральных артерий [тезисы] / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2021. – С.733.

34. Германова О.А. Синдром гидравлического удара при различных нарушениях ритма [тезисы] / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2021. – С.91.

35. Германова О.А. Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения: возможности применения в экспериментальной практике [тезисы] / О.А.

Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2021. – С.750.

36. Galati G. Hemodynamic arterial changes in heart failure. A proposed new paradigm of heart and vessels failure [abstracts] / G. Galati, O. Germanova, R.V. Iozzo et al. // European Journal of Heart Failure. – 2021. – V. 23, №S2. – P. 34.

37. Galati G. Hemodynamic arterial changes in heart failure. A proposed new paradigm of heart and vessels failure. The Copernical revolution? [abstracts] / G. Galati, O. Germanova, R.V. Iozzo et al. // European Heart journal. – 2021. – V. 41 (1).

38. Germanova O. Atrial fibrillation: Is it an additional risk factor of atherosclerosis? [abstracts] / O. Germanova, Y. Shchukin, V. Germanov [et al.] // EAS congress. – 2021. – V.331. – E.196.

39. Germanova O. Device for modeling of intra-arterial circulation: application in experimental cardiology [abstracts] / O. Germanova, V A. Germanov, G. Galati // Eur Heart J. – 2021. – V. 42 (1).

40. Germanova O.A. Extrasystolic arrhythmia as a risk factor of atherosclerosis [abstracts] / O.A. Germanova, V.A. Germanov, G. Galati [et al.] // European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2021. – V. 20, № 1. – P. 148.

41. Germanova O. Modeling of main arteries hemodynamics in atherosclerosis [abstracts] / O. Germanova, V. Germanov, A. Germanov [et al.] // EAS congress. – 2021. – V.331. – E.108.

42. Germanova O. Heart failure: the influence of different types on the main arteries kinetics [abstracts] / O. Germanova, G. Galati, Y.V. Shchukin [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2021. – V. 10, № 1.

43. Germanova O. Modeling of intra-arterial hemodynamics in main arteries atherosclerosis [abstracts] / O. Germanova, G. Galati, A. Germanov [et al.] //Eur J of Cardiovascular Imaging. – 2021. – №23(1).

44. Germanova O.A. Symptomatic arterial hypertension in extrasystolic arrhythmia [abstracts] / O.A. Germanova, A.V. Germanov, G. Galati // European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2021. – V. 20, № 1. – P. 147.

45. Германова О.А. Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений / О.А. Германова, А.В. Германов, Ю.В. Щукин // Российский кардиологический журнал. - 2022. – Т.27. - №7. – С.54-59. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ K1, SCOPUS).

46. Galati G. Hemodynamic Arterial Changes in Heart Failure: A Proposed new Paradigm of “Heart and Vessels Failure (HVF)” / G. Galati, O. Germanova, R.V. Iozzo [et al.] // Minerva Cardiology and Angiology. – 2022. – №70(3). – P. 310-320. (Издание из перечня SCOPUS).

47. Germanova O. Extrasystolic arrhythmia: is it an additional risk factor of atherosclerosis? / O. Germanova, Y. Shchukin, V. Germanov [et al.] // Minerva Cardiol Angiol. – 2022. – № 70. – P. 32-39. (Издание из перечня SCOPUS).

48. Germanova O. Modeling of restenosis on implanted intra-arterial stent in experimental cardiology / O. Germanova, M. Fedorina, V. Germanov [et al.] // Archiv EuroMedica. - 2022. - №12 (5). - P.e1. (Издание из перечня WoS).

49. Германова О.А. Криптогенный инсульт при фибрилляции предсердий без внутрисердечного тромба: возможные механизмы / О.А. Германова, А.В. Германов, Д.

Галати [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. - №12(2). – С.80-89.

50. Germanova O. Cryptogenic stroke in the context of pandemic-related stress: the role of arterial hemodynamics / O. Germanova, D. Smirnova, A. Usenova [et al.] // *Psychiatria Danubina*. - 2022. - Vol. 34, Suppl. 8. – P. 256-261. **(Издание из перечня SCOPUS)**.

51. Германова О.А. Криптогенный инсульт: возможные причины [тезисы] / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.] // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2022. - С.59.

52. Германова О.А. Моделирование гемодинамически не значимого атеросклероза при экстрасистолии [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Ю.В. Щукин // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – 2022. - С.662.

53. Germanova O. Atrial fibrillation: the difference in thromboembolic events prognosis [abstracts] / O. Germanova, G. Galati, A.V. Germanov // *ESC Acute cardiovascular Care*. – 2022. - P. 20030.

54. Germanova O. Cryptogenic stroke and extrasystolic arrhythmia: is there any correlation? [abstracts] / O. Germanova, A.V. Germanov, G. Galati // *Eur Heart J*. – 2022. – V.43(2).

55. Germanova O. Regular heart rhythm restoration after a period of asystole: modeling in experimental cardiology [abstracts] / O. Germanova, A.V. Germanov, M.A. Fedorina [et al.] // *ESC Acute cardiovascular Care*. – 2022. – P. 2100.

56. Germanova O.A. Modeling of hemodynamically significant atherosclerotic stenosis of main arteries in experimental cardiology [abstracts] / O.A. Germanova, G. Galati, A.V. Germanov // *EAS congress*. – 2022. – P.438.

57. Germanova O.A. Cryptogenic stroke: the riddle with possible solution [abstracts] / O.A. Germanova, G. Galati, A.V. Germanov // *EAS congress*. – 2022. – P.437.

58. Германова О.А. Нарушения сердечного ритма как фактор риска артериальных сосудистых осложнений / О.А. Германова, Ю.В. Щукин // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33131> (дата обращения: 10.04.2024). **(Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ K2)**.

59. Germanova O. Atrial fibrillation: a new independent risk factor for thromboembolic events - hemodynamics and vascular consequence of long ventricular pauses / O. Germanova, G. Galati, A. Germanov [et al.] // *Minerva Cardiology and Angiology*. – 2023. - №71(2). - P. 175-181. **(Издание из перечня SCOPUS)**.

60. Germanova O. Atheroma progression: physical modeling in experimental cardiology / O. Germanova, Yu. Shchukin, A. Usenova, [et al.] // *Archiv EuroMedica*. - 2023. - Vol. 13. - № 2. **(Издание из перечня WoS)**.

61. Germanova O. Ischemic stroke in patients with extrasystolic arrhythmia: case series / O. A. Germanova, A. V. Germanov, A. Gradinar [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2023. - Vol. 35, Suppl. 2. – P. 402-407. **(Издание из перечня SCOPUS)**.

62. Германова О.А. Применение «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» в эксперименте [тезисы] / О.А. Германова, А.В. Германов, Л.Д. Кунц [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023. – Т. 24 (6, приложение). – С.207.

63. Германова О.А. Применение "Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии" в экспериментальной кардиологии / О.А. Германова,

А.В. Германов // 12-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2023. - №28(8S). – С.103.

64. Германова О.А. Изучение внутриартериальной гемодинамики с применением оригинального «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» О.А. Германова, Ю.В. Щукин // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33321> (дата обращения: 10.04.2024). (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ K2).

65. Германова О.А. Нарушения сердечного ритма как предиктор прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий / О.А. Германова, Ю.В. Щукин // Медицинский альманах. - 2024. - № 1 (78). – с. 37-45. (Издание из перечня ВАК Минобрнауки РФ K1).

Патенты и свидетельства

1. Изобретение «Способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений при аритмиях высокого риска»: пат. RU 2744312 C1 Рос. Федерация: опубл. 05.03.2021 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, А.В. Германов.

2. Полезная модель «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения»: пат. RU 202780 U1 Рос. Федерация: опубл. 05.03.2021 / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.].

3. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ «Оценка тромбоэмболических осложнений в течение 1 года у пациентов с нарушениями ритма»: № 2020617246 Рос. Федерация: опубл. 02.07.2020 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, А.В. Германов.

4. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в течение 1 года при нарушениях сердечного ритма»: № 2022684268 Рос. Федерация: опубл. 13.12.2022 / О.А. Германова, А.В. Германов.

5. Полезная модель «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии»: пат. RU 216921 U1 Рос. Федерация: опубл. 09.03.2023 / О.А. Германова, В.А. Германов, М.А. Федорина, А.В. Германов, А.Е. Бурмистров [и др.].

6. Полезная модель: «Устройство для моделирования кровообращения в области трифуркации артериального сосуда»: пат. RU 221187 U1 Рос. Федерация: опубл. 24.10.2023 / О.А. Германова, В.А. Германов, М.А. Федорина [и др.].

7. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор «Экс-ПРО» - шкала оценки риска ишемических сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолой в количестве 700 и более в сутки» №2023688346 Рос. Федерация: опубл. 21.12.2023 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин.

8. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолой ≥ 700 в сутки» №2024614580 Рос. Федерация: опубл. 27.02.2024 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, Т.С. Сюняков.

9. Изобретение «Способ прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсультов, инфарктов миокарда, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолой в количестве 700 и более в сутки с помощью шкалы «Экс-ПРО» регистрационный номер 2023127974 от 31.10.2023 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, Т.С. Сюняков.

Список сокращений и обозначений

1ПЭС – первое постэкстрасистолическое сокращение
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКГ – апекскардиография
АЛАТ - аланинаминотрансфераза
АНК – артерии нижних конечностей
АСАТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
БЦС – брахиоцефальные сосуды
ГБ – гипертоническая болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс интима-медиа
КМП - кардиомиопатия
КТ – компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
ЛСК – линейная скорость кровотока
МНО – международное нормализованное отношение
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПТИ – протромбиновый индекс
С. – секунда
СГ – сфигмография
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТК – трансмитральный кровоток
УЗГД – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭС - экстрасистолия
ЭхоКГ – эхокардиография