

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23473

(13) С1

(46) 2021.08.30

(51) МПК

A 61B 5/316 (2021.01)

A 61B 8/02 (2006.01)

A 61B 10/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО
РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С МАЛЫМИ
АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА**

(21) Номер заявки: а 20170241

(22) 2017.06.26

(43) 2019.02.28

(71) Заявители: Томчик Наталья Валентиновна; Ляликов Сергей Александрович; Луканская Ирина Эдуардовна; Кизелевич Алиция Ипполитовна (ВУ)

(72) Авторы: Томчик Наталья Валентиновна; Ляликов Сергей Александрович; Луканская Ирина Эдуардовна; Кизелевич Алиция Ипполитовна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Томчик Наталья Валентиновна; Ляликов Сергей Александрович; Луканская Ирина Эдуардовна; Кизелевич Алиция Ипполитовна (ВУ)

(56) БАБКИНА А.В. Аритмический синдром у детей и подростков с малыми аномалиями сердца. Автореферат диссертации. Воронеж, 2008, с. 5-22.

СУРОВА О.В. Малые аномалии развития сердца и их значение в генезе нарушений сердечного ритма у детей и подростков. Автореферат диссертации. Архангельск, 2005, с. 4-17.

ТОМЧИК Н.В. и др. Актуальные вопросы перинатологии. Сборник научных трудов областной юбилейной научно-практической конференции. Гродно, 2015, с. 457-460.

RU 2519758 С1, 2014.

(57)

Способ раннего выявления риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с малыми аномалиями сердца, заключающийся в том, что выполняют антропометрическое, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, устанавливают особенности акушерского анамнеза, течения перинатального периода и наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, после чего рассчитывают показатели y_1 , y_2 и y_3 по формулам:

$$y_1 = 0,9151 \cdot x_1 + 0,3320 \cdot x_2 - 2,6643 \cdot x_3 + 0,6802 \cdot x_4 + 0,4564 \cdot x_5 + 1,3166 \cdot x_6 - 3,9412 \cdot x_7 - 0,1250 \cdot x_8 + 0,3644 \cdot x_9 + 0,5973 \cdot x_{10} + 0,0906 \cdot x_{11} - 0,0356 \cdot x_{12} + 0,0499 \cdot x_{13} - 0,3162 \cdot x_{14} + 26,3398 \cdot x_{15} - 61,732 \cdot x_{16} + 0,0079 \cdot x_{17} - 0,0238 \cdot x_{18} - 0,0874 \cdot x_{19} - 0,0160 \cdot x_{20} - 0,0185 \cdot x_{21} - 0,3498 \cdot x_{22} + 0,2916 \cdot x_{23} + 120,6530,$$

$$y_2 = -1,2159 \cdot x_1 + 2,6721 \cdot x_3 - 0,3527 \cdot x_{24} + 0,1486 \cdot x_{21} + 0,4437 \cdot x_{22} - 113,004,$$

$$y_3 = 0,2386 \cdot x_{24} + 0,6457 \cdot x_6 - 1,4371 \cdot x_9 - 0,5241 \cdot x_{10} - 0,2140 \cdot x_{25} + 1,5335 \cdot x_{14} - 0,0200 \cdot x_{17} + 0,0127 \cdot x_{21} - 22,3051,$$

где $x_1 = 1$, если пол мужской, $x_1 = 2$, если пол женский,

x_2 - возраст, лет,

x_3 - площадь поверхности тела, м²,

$x_4 = 0$ при отсутствии по отцовской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_4 = 1$ при их наличии,

$x_5 = 0$ при отсутствии по материнской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_5 = 1$ при их наличии,

$x_6 = 0$ при отсутствии патологии беременности, $x_6 = 1$ при ее наличии,

$x_7 = 0$ в случае срочных родов, $x_7 = 1$ в случае преждевременных родов,

x_8 - конечно-диастолический объем левого желудочка, мл,

x_9 - стандартизированный конечно-диастолический объем левого желудочка,

x_{10} - стандартизированный конечно-систолический объем левого желудочка,

x_{11} - фракция изгнания, %,

x_{12} - стандартизированная фракция изгнания,

x_{13} - фракция укорочения, %,

x_{14} - стандартизированный показатель ударного объема,

x_{15} - длительность интервала RR, мс,

x_{16} - \sqrt{RR} ,

x_{17} - длительность интервала PQ, мс,

x_{18} - длительность интервала QRS, мс,

x_{19} - длительность интервала QT, мс,

x_{20} - дисперсия интервала QT, мс,

x_{21} - длительность интервала QTc, мс,

x_{22} - длительность интервала QTp, мс,

x_{23} - отношение амплитуды зубца R в мм к амплитуде зубца S в мм в отведении V_1 ,

x_{24} - индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$,

x_{25} - ударный объем, мл,

и, если значение хотя бы одного из показателей y_1, y_2, y_3 меньше 0, судят о наличии высокого риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости.

Изобретение относится к медицине, а именно к педиатрии и детской кардиологии, и может использоваться для раннего выявления риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с малыми аномалиями сердца как на стационарном, так и амбулаторном этапах.

Необходимость в создании способа возникла в связи с высокой распространенностью аритмий у детей с малыми аномалиями сердца, снижением качества жизни ребенка и высоким риском формирования в более старшем возрасте патологии сердца [3, 5]. Хроническое течение нарушений ритма и проводимости изменяет сердечную гемодинамику, способствует ремоделированию миокарда с развитием прогрессирующей сердечной недостаточности [4]. Следует отметить, что прогностически значимые аритмии в виде желудочковых экстрасистол высоких градаций, пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий, синдромов слабости синусового узла и WPW у молодых людей с малыми сердечными аномалиями составляют 15-30 % [3]. Кроме того, практически любая аритмия в большей или меньшей степени может быть сопряжена с риском развития жизнеугрожающих состояний [4].

Общее состояние ребенка с нарушением ритмовождения длительное время не страдает, что значительно затрудняет раннюю диагностику. Отсутствие изменений при аускультации сердца и на электрокардиограмме не исключает наличия аритмии у ребенка. Кроме того, отсутствие своевременной и адекватной терапии в течение 4-6 лет приводит к формированию стойких и необратимых нарушений в миокарде, приводящих к ранней инвалидизации пациента.

Известен способ прогнозирования нарушения состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, который заключается в том, что новорожденному, перенесшему интенсивную терапию, регистрируют кардиоинтервалограммы в исходном состоянии, положение лежа, и после проведения дозированной физической нагрузки (10 пассивных разведений руками в стороны с частотой 1 разведение в 4 с). Соотношение расчетных показателей индекса напряжения после нагрузки ($ИН_2$) и до нее ($ИН_1-ИН_2/ИН_1$) ниже 0,7 или выше 1,5 позволяет прогнозировать нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей в последующие возрастные периоды [1].

Недостатком данного способа является прежде всего возможность прогнозировать только сам факт развития у ребенка нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, это понятие достаточно широкое. Предлагаемая методика не позволяет прогнозировать конкретные виды нарушений сердечного ритма.

Известен способ прогнозирования возникновения пароксизма фибрилляций предсердий, который заключается в том, что регистрируют электрокардиограмму и измеряют время проведения возбуждения по предсердиям. При этом электрод для регистрации электрокардиограммы устанавливают в пищеводе. Измеряют время проведения возбуждения по правому предсердию и время межпредсердного проведения возбуждения. В случае однократной регистрации электрокардиограммы, если время проведения возбуждения правого предсердия составляет 25 мс и более и/или время межпредсердного проведения возбуждения составляет 12 мс и более, диагностируют высокую вероятность возникновения фибрилляции предсердий. В случае многократной регистрации электрокардиограммы у больного, если время проведения возбуждения правого предсердия увеличивается на 10 % и более и/или время межпредсердного проведения возбуждения увеличивается на 25 % и более по сравнению с исходным, даже если оно не достигает граничного значения 25 мс и 12 мс, также диагностируют высокую вероятность возникновения фибрилляции предсердий [2].

Недостаток данного способа - возможность прогнозировать один вариант аритмии, фибрилляцию предсердий, распространенность которой в детской популяции составляет менее 1 %.

Из просмотра доступной литературы нам не удалось обнаружить источник, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработка способа раннего выявления риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с малыми аномалиями сердца как на стационарном, так и амбулаторном этапах, обладающего достаточной точностью, эффективностью и возможностью применения для скрининг-диагностики этой патологии.

Поставленная задача решается путем выполнения у ребенка с малыми аномалиями сердца антропометрического, электрокардиографического и эхокардиографического исследований, установления особенностей акушерского анамнеза, течения перинатального периода и наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, после чего рассчитывают показатели y_1 , y_2 и y_3 по формулам:

$$y_1 = 0,9151 \cdot x_1 + 0,3320 \cdot x_2 - 2,6643 \cdot x_3 + 0,6802 \cdot x_4 + 0,4564 \cdot x_5 + 1,3166 \cdot x_6 - 3,9412 \cdot x_7 - 0,1250 \cdot x_8 + 0,3644 \cdot x_9 + 0,5973 \cdot x_{10} + 0,0906 \cdot x_{11} - 0,0356 \cdot x_{12} + 0,0499 \cdot x_{13} - 0,3162 \cdot x_{14} + 26,3398 \cdot x_{15} - 61,732 \cdot x_{16} + 0,0079 \cdot x_{17} - 0,0238 \cdot x_{18} - 0,0874 \cdot x_{19} - 0,0160 \cdot x_{20} - 0,0185 \cdot x_{21} - 0,3498 \cdot x_{22} + 0,2916 \cdot x_{23} + 120,6530,$$

$$y_2 = -1,2159 \cdot x_1 + 2,6721 \cdot x_3 - 0,3527 \cdot x_{24} + 0,1486 \cdot x_{21} + 0,4437 \cdot x_{22} - 113,004,$$

$$y_3 = 0,2386 \cdot x_{24} + 0,6457 \cdot x_6 - 1,4371 \cdot x_9 - 0,5241 \cdot x_{10} - 0,2140 \cdot x_{25} + 1,5335 \cdot x_{14} - 0,0200 \cdot x_{17} + 0,0127 \cdot x_{21} - 22,3051,$$

где $x_1 = 1$, если пол мужской, $x_1 = 2$, если пол женский,

x_2 - возраст, лет,

x_3 - площадь поверхности тела, m^2 ,

ВУ 23473 С1 2021.08.30

$x_4 = 0$ при отсутствии по отцовской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_4 = 1$ при их наличии,

$x_5 = 0$ при отсутствии по материнской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_5 = 1$ при их наличии,

$x_6 = 0$ при отсутствии патологии беременности, $x_6 = 1$ при ее наличии,

$x_7 = 0$ в случае срочных родов, $x_7 = 1$ в случае преждевременных родов,

x_8 - конечно-диастолический объем левого желудочка, мл,

x_9 - стандартизированный конечно-диастолический объем левого желудочка,

x_{10} - стандартизированный конечно-систолический объем левого желудочка,

x_{11} - фракция изгнания, %,

x_{12} - стандартизированная фракция изгнания,

x_{13} - фракция укорочения, %,

x_{14} - стандартизированный показатель ударного объема,

x_{15} - длительность интервала RR, мс,

$x_{16} = \sqrt{RR}$,

x_{17} - длительность интервала PQ, мс,

x_{18} - длительность интервала QRS, мс,

x_{19} - длительность интервала QT, мс,

x_{20} - дисперсия интервала QT, мс,

x_{21} - длительность интервала QTc, мс,

x_{22} - длительность интервала QTp, мс,

x_{23} - отношение амплитуды зубца R в мм к амплитуде зубца S в мм в отведении V_1 ,

x_{24} - индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$,

x_{25} - ударный объем, мл,

и, если значение хотя бы одного из показателей y_1, y_2, y_3 меньше 0, судят о наличии высокого риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости.

Способ осуществляют следующим образом. Ребенку с малыми аномалиями сердца (МАС) выполняют антропометрию с последующим расчетом индекса массы тела и площади поверхности тела; электрокардиографию в положении лежа со скоростью записи 50 мм/с, с расчетом основных интервальных показателей электрокардиограммы, а также скорректированного интервала QT (QTc), предиктивного QT (QTp), дисперсии QT (dQT), \sqrt{RR} , отношения амплитуды зубца R (мм), к амплитуде зубца S (мм) в отведении V_1 (R/SV_1); эхокардиографию с определением следующих гемодинамических параметров: УО - ударный объем (мл), КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО - конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФИ - фракция изгнания (%), ФУ - фракция укорочения (%), расчетом стандартизированных показателей по формуле как отношение разности между измеренным показателем у пациента и нормативным значением к сигме ($cУО, cКДО, cКСО, cФИ, cФУ$).

Устанавливают особенности акушерского анамнеза, течения перинатального периода, наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности детализируют случаи ранней сердечной смерти, ишемической болезни сердца, аритмий среди близких родственников.

Рассчитанные показатели, полученные при обследовании ребенка, подставляют в уравнения:

$$y_1 = 0,9151 \cdot x_1 + 0,3320 \cdot x_2 - 2,6643 \cdot x_3 + 0,6802 \cdot x_4 + 0,4564 \cdot x_5 + 1,3166 \cdot x_6 - 3,9412 \cdot x_7 - 0,1250 \cdot x_8 + 0,3644 \cdot x_9 + 0,5973 \cdot x_{10} + 0,0906 \cdot x_{11} - 0,0356 \cdot x_{12} + 0,0499 \cdot x_{13} - 0,3162 \cdot x_{14} + 26,3398 \cdot x_{15} - 61,732 \cdot x_{16} + 0,0079 \cdot x_{17} - 0,0238 \cdot x_{18} - 0,0874 \cdot x_{19} - 0,0160 \cdot x_{20} - 0,0185 \cdot x_{21} - 0,3498 \cdot x_{22} + 0,2916 \cdot x_{23} + 120,6530,$$

$$y_2 = -1,2159 \cdot x_1 + 2,6721 \cdot x_3 - 0,3527 \cdot x_{24} + 0,1486 \cdot x_{21} + 0,4437 \cdot x_{22} - 113,004,$$

$$y_3 = 0,2386 \cdot x_{24} + 0,6457 \cdot x_6 - 1,4371 \cdot x_9 - 0,5241 \cdot x_{10} - 0,2140 \cdot x_{25} + 1,5335 \cdot x_{14} - 0,0200 \cdot x_{17} + 0,0127 \cdot x_{21} - 22,3051,$$

где $x_1 = 1$, если пол мужской, $x_1 = 2$, если пол женский,

x_2 - возраст, лет,

x_3 - площадь поверхности тела, m^2 ,

$x_4 = 0$ при отсутствии по отцовской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_4 = 1$ при их наличии,

$x_5 = 0$ при отсутствии по материнской линии ишемической болезни сердца, аритмии и ранней сердечной смерти, $x_5 = 1$ при их наличии,

$x_6 = 0$ при отсутствии патологии беременности, $x_6 = 1$ при ее наличии,

$x_7 = 0$ в случае срочных родов, $x_7 = 1$ в случае преждевременных родов,

x_8 - конечно-диастолический объем левого желудочка, мл,

x_9 - стандартизированный конечно-диастолический объем левого желудочка,

x_{10} - стандартизированный конечно-систолический объем левого желудочка,

x_{11} - фракция изгнания, %,

x_{12} - стандартизированная фракция изгнания,

x_{13} - фракция укорочения, %,

x_{14} - стандартизированный показатель ударного объема,

x_{15} - длительность интервала RR, мс,

$x_{16} = \sqrt{RR}$,

x_{17} - длительность интервала PQ, мс,

x_{18} - длительность интервала QRS, мс,

x_{19} - длительность интервала QT, мс,

x_{20} - дисперсия интервала QT, мс,

x_{21} - длительность интервала QTc, мс,

x_{22} - длительность интервала QTp, мс,

x_{23} - отношение амплитуды зубца R в мм к амплитуде зубца S в мм в отведении V_1 ,

x_{24} - индекс массы тела, kg/m^2 ,

x_{25} - ударный объем, мл,

и, если значение хотя бы одного из показателей y_1, y_2, y_3 меньше 0, судят о наличии высокого риска развития гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

На базе Государственного учреждения здравоохранения "Детская поликлиника № 1 г. Гродно" и 5-го педиатрического отделения Учреждения здравоохранения "Гродненская областная детская клиническая больница" в период с 2009 по 2015 годы было обследовано 153 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, из них: мальчиков 93 (60,78%), девочек 60 (39,22%). Медиана (Me) возраста обследуемых пациентов была равна 14,0 годам, интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$) - 9-15 лет. У всех детей по данным эхокардиографии был верифицированный диагноз МАС.

Критериями включения в исследование являлись: возраст менее 18 лет, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании и наличие на эхокардиограмме малых аномалий развития сердца.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: наличие верифицированного врожденного порока сердца, пролабирования митрального клапана (ПМК) II степени с регургитацией II степени, острые инфекционные и обострения хронических заболеваний, признаки сердечной недостаточности.

Всем детям проводили комплексное исследование, включавшее клинический осмотр, сбор анамнеза, в том числе акушерского анамнеза, особенностей течения перинатального периода, изучение наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности детализировались среди близких родственников случаи ранней сердечной

смерти, ишемической болезни сердца, аритмий, электрокардиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование. По стандартной методике была выполнена антропометрия с последующим расчетом ИМТ и площади поверхности тела.

Электрокардиограмму регистрировали на многоканальных электрокардиографах "Schiller AT-104PC" (детям в возрасте до 5 лет) и "Интекард 3-сигма" (детям 5-17 лет) в положении лежа со скоростью записи 50 мм/с. Рассчитывали основные интервальные показатели электрокардиограммы, а также скорректированный интервал QT (QTc), предиктивный QT (QTp), дисперсию QT (dQT), \sqrt{RR} , отношение амплитуды зубца R (мм), к амплитуде зубца S (мм) в отведении V₁ (R/SV₁).

Эхокардиографию проводили на ультразвуковой системе "Siemens Akuson X 300" M - и B - режимах, а также в режиме импульсно-волновой и постоянно-волновой спектральной доплерографии. Исследовались размеры полостей сердца, клапанный аппарат, показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику и сократительную функцию миокарда, а именно: УО - ударный объем (мл), КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО - конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФИ - фракция изгнания (%), ФУ - фракция укорочения (%).

Для характеристики насосной и сократительной функции миокарда использовали стандартизированные показатели (сУО, сКДО, сКСО, сФИ, сФУ), которые рассчитывались по формуле как отношение разности между измеренным показателем у пациента и нормативным значением к сигме.

Размеры камер сердца оценивались в соответствии с таблицами, с учетом массоростовых показателей пациента на момент проведения обследования.

Холтеровское мониторирование проводилось аппаратом "КР-01", Кардиан, Беларусь, в условиях свободной активности. Для оценки неблагоприятной наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС) использовались критерии О.В.Горлицкой. Частой НЖЭС считали экстрасистолию свыше 5000 за сутки. Прогностически неблагоприятной считали синоатриальную (СА) блокаду II степени, возникающую в дневное время суток с паузами ритма свыше 1800 мс и брадикардией ниже минимальных возрастных значений.

Для анализа результатов использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). При создании прогностических моделей использовали дискриминантный анализ.

Для прогнозирования наличия СА блокад при проведении холтеровского мониторирования были отобраны 23 значимо влияющие переменные, указанные в табл. 1. Полученная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса равен 0,7907, F = 1,6574, p < 0,04. При оценке качества модели установлено, что общий процент правильно классифицируемых случаев составил 79,16 %, чувствительность - 80,14 %, специфичность - 72,73 %.

Таблица 1

Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза СА блокад при холтеровском мониторировании у детей с МАС

Независимые переменные	Wilks'Lambda	F	p	Toler	R-Sqr
Пол	0,8034	2,3157	0,1303	0,8629	0,171
Возраст	0,7982	1,3626	0,2450	0,0781	0,9219
Площадь поверхности тела	0,8006	1,8100	0,1806	0,1536	0,8464
Наследственность по отцовской линии	0,8024	2,1371	0,1459	0,8171	0,1828
Наследственность по материнской линии	0,7954	0,8509	0,3578	0,8507	0,1492

Продолжение таблицы 1

Независимые переменные	Wilks'Lambda	F	p	Toler	R-Sqr
Течение беременности	0,8035	2,3302	0,1291	0,7393	0,2606
Течение родов	0,8485	10,5250	0,0014	0,7592	0,2408
КДО	0,7923	0,3005	0,5844	0,0025	0,9746
с КДО	0,7933	0,4734	0,4925	0,0363	0,9636
с КСО	0,8076	3,0890	0,0801	0,4492	0,5507
ФИ	0,7943	0,6614	0,4174	0,0803	0,4789
с ФИ	0,7914	0,1399	0,7089	0,0941	0,9964
ФУ	0,7974	1,2143	0,2723	0,4723	0,9967
с УО	0,8086	3,2608	0,0730	0,5211	0,2161
RR	0,7967	1,0932	0,2975	0,0036	0,2993
\sqrt{RR}	0,7999	1,6702	0,1983	0,0033	0,9967
Длительность PQ	0,7940	0,6003	0,4397	0,7839	0,2161
Длительность QRS	0,7994	1,5908	0,2092	0,7006	0,2993
Длительность QT	0,7973	1,2019	0,2748	0,0088	0,9912
d QT	0,7921	0,2533	0,6155	0,7238	0,2762
QTс	0,8010	1,8843	0,1720	0,3360	0,6640
QTp	0,8012	1,9090	0,1692	0,0081	0,9919
R/S V ₁	0,7713	0,1209	0,7285	0,8426	0,1574

Классификационная функция, полученная с использованием вышеперечисленных признаков, представлена в табл. 2. Чем больше разница между коэффициентами, тем выше прогностическая значимость этого фактора. Учитывая знаки перед коэффициентом k (k = 1-я функция - 2-я функция), можно сделать вывод о том, что вероятность СА блокад выше у мальчиков младшего возраста с высокими параметрами физического развития, неотягощенным течением беременности, рожденных преждевременно. Чем ниже показатели сКДО, сКСО, ФИ, ФУ, выше КДО, сФИ, сУО, тем выше риск регистрации данного нарушения ритма при холтеровском мониторинговании. Повышается вероятность наличия этой аритмии при отягощенности семейного анамнеза по случаям ранней сердечной смерти, ишемической болезни сердца, аритмиям среди близких родственников по обеим линиям родства, тахикардии, укорочении PQ, уширению QRS, удлинении QT, QTс, QTp, dQT, уменьшении показателей \sqrt{RR} , R/SV₁ на стандартной электрокардиограмме.

Таблица 2

Стандартизированные коэффициенты дискриминантных функций для значимых показателей при прогнозировании СА блокады при холтеровском мониторинговании

Признак	Канонические коэффициенты		y
	1 функция	2 функция	
Пол	34,7205	33,8054	0,9151
Возраст	-46,2677	-46,5997	0,3320
Площадь поверхности тела	16,2325	18,8968	-2,6643
Наследственность по отцовской линии	-42,7456	-43,4258	0,6802
Наследственность по материнской линии	-37,9229	-38,3793	0,4564
Течение беременности	-61,4140	-62,7306	1,3166
Течение родов	-1,5813	2,3599	-3,9412
КДО	41,7567	41,8817	-0,1250
сКДО	-84,7784	-85,1428	0,3644

Продолжение таблицы 2

Признак	Канонические коэффициенты		у
	1 функция	1 функция	
сКСО	14,0275	13,4302	0,5973
ФИ	1,6835	1,5929	0,0906
сФИ	3,1529	3,1885	-0,0356
ФУ	1,4992	1,4493	0,0499
сУО	-15,2194	-14,9032	-0,3162
RR	-20686,3161	-20712,6559	26,3398
\sqrt{RR}	40050,1279	40111,8599	-61,7320
Длительность PQ	2,0468	2,0389	0,0079
Длительность QRS	2,1685	2,1923	-0,0238
Длительность QT	81,0040	81,0914	-0,0874
dQT	-1,1500	-1,1340	-0,0160
QTс	4,0051	4,0236	-0,0185
QTр	268,7915	269,1413	-0,3498
R/S V ₁	18,6816	18,3900	0,2916
Константа	-45102,2428	-45222,8958	120,6530

Для прогнозирования клинически значимой СА блокады при холтеровском мониторинге дискриминантное уравнение имеет следующий вид (формула 1):

$$y_1 = 0,9151 \cdot x_1 + 0,3320 \cdot x_2 - 2,6643 \cdot x_3 + 0,6802 \cdot x_4 + 0,4564 \cdot x_5 + 1,3166 \cdot x_6 - 3,9412 \cdot x_7 - 0,1250 \cdot x_8 + 0,3644 \cdot x_9 + 0,5973 \cdot x_{10} + 0,0906 \cdot x_{11} - 0,0356 \cdot x_{12} + 0,0499 \cdot x_{13} - 0,3162 \cdot x_{14} + 26,3398 \cdot x_{15} - 61,732 \cdot x_{16} + 0,0079 \cdot x_{17} - 0,0238 \cdot x_{18} - 0,0874 \cdot x_{19} - 0,0160 \cdot x_{20} - 0,0185 \cdot x_{21} - 0,3498 \cdot x_{22} + 0,2916 \cdot x_{23} + 120,6530, \quad (1)$$

где x_1 - равен 1, если пол мужской, и равен 2, если женский;

x_2 - возраст (лет);

x_3 - площадь поверхности тела (m^2);

x_4 - равен 0, если в семейном анамнезе по отцовской линии нет указаний на ИБС и аритмии, раннюю сердечную смерть, и равен 1, если таковые имеются;

x_5 - равен 0, если в семейном анамнезе по материнской линии отсутствуют указания на ИБС и аритмии, раннюю сердечную смерть, и равен 1, если таковые указания имеются;

x_6 - равен 0 при отсутствии патологии беременности, и равен 1 при наличии;

x_7 - равен 0 в случае срочных родов, и равен 1 в случае преждевременных родов;

x_8 - КДО (мл);

x_9 - сКДО;

x_{10} - сКСО;

x_{11} - ФИ (%);

x_{12} - сФИ;

x_{13} - ФУ (%);

x_{14} - сУО;

x_{15} - длительность RR (мс);

x_{16} - \sqrt{RR} ;

x_{17} - длительность PQ (мс);

x_{18} - длительность QRS(мс);

x_{19} - длительность QT (мс);

x_{20} - dQT (мс);

x_{21} - QTс (мс);

x_{22} - QTр (мс);

x_{23} - отношение амплитуды зубца R (мм) к амплитуде зубца S (мм) в отведении V₁.

BY 23473 C1 2021.08.30

Обнаружение СА блокады при проведении холтеровского мониторирования прогнозируется при $y < 0$.

В модель прогноза частой НЖЭС при холтеровском мониторировании для раздельной функции были определены значимо влияющие переменные, указанные в табл. 3. Полученная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса равен 0,9278, $F = 2,5229$, $p < 0,03$. Общий процент правильно классифицируемых случаев составил 76,78 % (чувствительность - 77,07 %, специфичность - 72,72 %).

Таблица 3

Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза частой НЖЭС при холтеровском мониторировании у детей с МАС

Независимые переменные	Wilks'Lambda	F	p	Toler	R-Sqr
Пол	0,9462	3,230	0,0742	0,9623	0,0377
Площадь поверхности тела	0,9448	2,9840	0,0860	0,3443	0,6556
ИМТ	0,9460	3,1883	0,0760	0,3549	0,6451
QTc	0,9536	4,5201	0,0350	0,0157	0,9843
QTr	0,9524	4,2967	0,0397	0,0157	0,9843

Коэффициенты для канонических переменных отражают связь признаков с наличием частой НЖЭС при холтеровском мониторировании (табл. 4).

Таблица 4

Стандартизированные коэффициенты дискриминантных функций для значимых показателей при прогнозировании частой НЖЭС при холтеровском мониторировании

Признак	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
Пол	-1,1018	0,1141	-1,2159
Площадь поверхности тела	40,7701	38,0980	2,6721
ИМТ	-7,2056	-6,9033	-0,3023
QTc	36,9852	36,8366	0,1486
QTr	113,4216	112,9779	0,4437
Константа	-14760,2014	-14647,1974	-113,0040

Учитывая знаки перед коэффициентом k, можно сделать вывод о том, что больший риск регистрации частой НЖЭС при холтеровском мониторировании имеют девочки с избыточной массой тела, укорочением интервала QTc, QTr на стандартной электрокардиограмме.

Дискриминантное уравнение для прогноза обнаружения частой НЖЭС при проведении холтеровского мониторирования имеет вид (формула 2):

$$y_2 = -1,2159 \cdot x_1 + 2,6721 \cdot x_3 - 0,3527 \cdot x_{24} + 0,1486 \cdot x_{21} + 0,4437 \cdot x_{22} - 113,004, \quad (2)$$

где x_1 - равен 1, если пол мужской, и равен 2, если женский;

x_3 - площадь поверхности тела (m^2);

x_{24} - ИМТ (kg/m^2);

x_{21} - QTc (мс);

x_{22} - QTr (мс).

Частая НЖЭС прогнозируется при $y < 0$.

BY 23473 C1 2021.08.30

При оценке риска обнаружения блокады на уровне атриовентрикулярного соединения или ствола Гиса при проведении холтеровского мониторирования были использованы показатели, представленные в табл. 5.

Полученная модель характеризовалась следующими параметрами: критерий Лямбда-Уилкса равен 0,8397, $F = 3,7950$, $p < 0,0004$. При оценке качества модели установлено, что общий процент правильно классифицируемых случаев составил 76,19 % (чувствительность - 77,77 %, специфичность - 66,66 %).

Таблица 5

Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в модель прогноза атриовентрикулярной блокады при холтеровском мониторировании у детей с МАС

Независимые переменные	Wilks'Lambda	F	p	Toler	R-Sqr
ИМТ	0,8728	6,2681	0,0133	0,6334	0,3666
КДО	0,8964	10,7498	0,0012	0,0254	0,9745
сКДО	0,8908	9,6889	0,0022	0,0359	0,9641
сКСО	0,8617	4,1751	0,0427	0,6238	0,3761
УО	0,8924	9,9930	0,0019	0,0371	0,9629
сУО	0,8969	10,8446	0,0012	0,0549	0,9451
Длительность PQ	0,8702	5,7846	0,0173	0,9290	0,0710
QTc	0,8561	3,1176	0,0793	0,9570	0,0430

Прогностическую ценность признаков в данной модели иллюстрируют коэффициенты дискриминантной функции, представленные в табл. 6. Величина коэффициентов дискриминантной функции указывает на то, что риск регистрации атриовентрикулярной (АВ) блокады при холтеровском мониторировании увеличивается при снижении сУО и КДО, повышении сКДО, сКСО, УО при эхокардиографии, удлинении PQ, укорочении QT_r на стандартной электрокардиограмме. Это нарушение ритма прогностически неблагоприятно у детей с низкими показателями ИМТ.

Таблица 6

Стандартизированные коэффициенты дискриминантных функций для значимых показателей при прогнозировании атриовентрикулярной блокады при холтеровском мониторировании у детей с МАС

Признак	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
ИМТ	1,8225	1,5839	0,2386
КДО	18,2126	17,5669	0,6457
сКДО	-41,6811	-40,2440	-1,4371
сКСО	-3,2375	-2,7134	-0,5241
УО	-5,4850	-5,2710	-0,2140
сУО	36,0618	34,5283	1,5335
Длительность PQ	0,1350	0,1550	-0,0200
QTc	0,3811	0,3684	0,0127
Константа	-341,1489	-318,8438	-22,3051

Для оценки риска развития гемодинамически неблагоприятной АВ блокады при холтеровском мониторировании дискриминантное уравнение имеет следующий вид (формула 3):

BY 23473 C1 2021.08.30

$$y_3 = 0,2386 \cdot x_{24} + 0,6457 \cdot x_6 - 1,4371 \cdot x_9 - 0,5241 \cdot x_{10} - 0,2140 \cdot x_{25} + 1,5335 \cdot x_{14} - 0,0200 \cdot x_{17} + 0,0127 \cdot x_{21} - 22,3051, \quad (3)$$

где x_{24} - ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$);

x_8 - КДО (мл);

x_9 - сКДО (мл);

x_{10} - сКСО (мл);

x_{25} - УО (мл);

x_{14} - сУО (мл);

x_{17} - длительность PQ (мс);

x_{21} - QTc (мс).

Наличие АВ блокады при проведении холтеровского мониторирования прогнозируется при $y < 0$.

Таким образом, прогностические модели, построенные с использованием дискриминантного анализа, на основании клинико-инструментальных показателей позволяют у детей с МАС оценить возможность обнаружения при проведении холтеровского мониторирования частой НЖЭС (чувствительность - 77,07 %, специфичность - 72,72 %), СА блокад (чувствительность - 80,14 %, специфичность - 72,73 %), АВ блокад (чувствительностью - 77,77 %, специфичностью - 66,66 %).

Статистический анализ исследования проводился при использовании методов дискриминантного анализа.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность применения заявленного способа.

Пример 1.

Девочка Л., 16 лет, обратилась в учреждение здравоохранения "Гродненская областная детская клиническая больница" с жалобами на боли в сердце, сопровождающиеся головокружениями, слабостью, склонность к обморокам. Из анамнеза установлено, что вышелепечисленные жалобы появились в течение последних 10 месяцев. Девочка в течение 2-х последних лет занималась танцами ("хип-хоп"). Ребенок наблюдался участковым педиатром по поводу хронического тонзиллита, миопии средней степени обоих глаз.

При клиническом осмотре ребенка установлено, что масса тела была 41 кг, длина тела 158 см. Врачом неврологом исключен неврологический генез липотимических состояний. На основании данных анамнеза, объективного осмотра выставлен предварительный диагноз: Миокардит? Вегетативная дисфункция пубертатного периода с липотимическими состояниями. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 81 удар в минуту, RR = 740мс PQ = 170мс, QRS = 88 мс, QT = 320 мс, QTc = 374 мс, QTp = 362 мс, что соответствовало возрастной норме. При эхокардиографии диагностированы пролабирование митрального клапана I степени без митральной регургитации, единичная аномально расположенная хорда левого желудочка.

Для скрининг-диагностики использовались уравнения 1-3. Значения переменных у девочки Л. были следующие:

x_1 - пол женский - 2;

x_2 - возраст-16;

x_3 - площадь поверхности тела - 1,37;

x_4 - в семейном анамнезе по отцовской линии нет указаний на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и аритмии, раннюю сердечную смерть - 0;

x_5 - в семейном анамнезе по материнской линии отсутствуют указания на ишемическую болезнь сердца и аритмии, раннюю сердечную смерть - 0;

x_6 - патология беременности - 1;

x_7 - срочные роды - 0;

x_8 - конечно-диастолический объем левого желудочка - 48,8;

ВУ 23473 С1 2021.08.30

x_9 - стандартизированный конечно-диастолический объем левого желудочка равен $\frac{(48,8 - 44,1)}{2,31}$;

x_{10} - стандартизированный конечно-систолический объем левого желудочка равен $\frac{(28,0 - 28,1)}{3,15}$;

x_{11} - фракция изгнания - 65;

x_{12} - стандартизированная фракция изгнания (ФИ) равна $\frac{(65 - 64)}{11}$;

x_{13} - фракция укорочения - 38;

x_{14} - стандартизированный показатель ударного объема равен $\frac{(59,1 - 58,9)}{7,02}$;

x_{15} - длительность RR - 730;

x_{16} - \sqrt{RR} - 27,01;

x_{17} - длительность PQ - 170;

x_{18} - длительность QRS - 88;

x_{19} - длительность QT - 320;

x_{20} - дисперсия QT - 4;

x_{21} - интервал QTc - 374;

x_{22} - интервал QTp - 362;

x_{23} - отношение амплитуды зубца R (мм) к амплитуде зубца S (мм) в отведении V_1 - 0,66;

x_{24} - индекс массы тела - 16;

x_{25} - ударный объем - 59,1.

С учетом полученных значений уравнения имели вид:

$$\begin{aligned}y_1 &= 0,9151 \cdot 2 + 0,3320 \cdot 16 - 2,6643 \cdot 1,37 + 0,6802 \cdot 0 + 0,4564 \cdot 0 + 1,3166 \cdot 1 - 3,9412 \cdot 0 - \\ &- 0,1250 \cdot 48,8 + 0,3644 \cdot \frac{(48,8 - 44,1)}{2,31} + 0,5973 \cdot \frac{(28,0 - 28,1)}{3,15} + 0,0906 \cdot 65 - 0,0356 \cdot \frac{(65 - 64)}{11} + \\ &+ 0,0499 \cdot 38 - 0,3162 \cdot \frac{(59,1 - 58,9)}{7,02} + 26,3398 \cdot 730 - 61,732 \cdot 27,01 + 0,0079 \cdot 170 - 0,0238 \cdot 88 - \\ &- 0,0874 \cdot 320 - 0,0160 \cdot 4 - 0,0185 \cdot 374 - 0,3498 \cdot 362 + 0,2916 \cdot 0,66 + 120,6530 = 17512,5443, \\ y_2 &= -1,2159 \cdot 2 + 2,6721 \cdot 1,37 - 0,3527 \cdot 16 + 0,1486 \cdot 374 + 0,4437 \cdot 362 - 113,004 = 414,8919, \\ y_3 &= 0,2386 \cdot 16 + 0,6457 \cdot 1 - 1,4371 \cdot \frac{(48,8 - 44,1)}{2,31} - 0,5241 \cdot \frac{(28,0 - 28,1)}{3,15} - 0,2140 \cdot 59,1 + \\ &+ 1,5335 \cdot \frac{(59,1 - 58,9)}{7,02} - 0,0200 \cdot 170 + 0,0127 \cdot 374 - 22,3051 = -32,0031.\end{aligned}$$

Полученные значения $y_2 < 0$ и $y_3 < 0$ свидетельствуют о высокой вероятности у ребенка гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости. В дальнейшем при холтеровском мониторинге было установлено, что среднесуточная частота сердечных сокращений составила 97 ударов в минуту, среднесуточная - 78 ударов в минуту, зарегистрированы эпизоды миграции водителя ритма, АВ блокады I степени, наджелудочковые экстрасистолы (всего 5012). По данным автоматического анализа порогового значения имело место превышение PQ свыше 200 мс в течение 36 % времени записи.

На основании данных холтеровского мониторинга девочке назначено медикаментозное лечение и рекомендовано приостановить занятия в спортивной секции. Таким образом, своевременная диагностика аритмии, что особенно важно при скудных клинических и инструментальных данных у девочки, занимающейся в спортивной секции, возможно, предотвратила трагическое событие.

Пример 2.

У мальчика М., 2 месяца, при плановом осмотре врача педиатра не выявлено отклонений в здоровье, однако при выписке из родильного учреждения (группа здоровья II) было рекомендовано выполнение ЭКГ через 2 месяца в связи с отягощенным пренатальным анамнезом. Мальчик родился в сроке 34 недели гестации. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 150 ударов в минуту, RR = 400 мс, PQ = 90 мс, QRS = 40 мс, QT = 280 мс, QTс = 440 мс, QTp = 262 мс. ЭКГ соответствовало возрастной норме. При эхокардиографии диагностированы множественные аномально расположенные хорды левого желудочка. Учитывая наличие у ребенка малых аномалий сердца, выявленных при эхокардиографии, отягощенного пренатального анамнеза, трудоемкость методики холтеровского мониторирования как для специалиста, так и для ребенка грудного возраста, необходимо было обоснованно принять решение об углубленном кардиологическом обследовании. В связи с чем были использованы уравнения 1-3.

Значения переменных у мальчика М. были следующие:

- x₁ - пол мужской - 1;
 - x₂ - возраст 0;
 - x₃ - площадь поверхности тела - 0,26;
 - x₄ - в семейном анамнезе по отцовской линии нет указаний на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и аритмии, раннюю сердечную смерть - 0;
 - x₅ - в семейном анамнезе по материнской линии имелись указания на аритмии - 1;
 - x₆ - патология беременности - 1;
 - x₇ - преждевременные роды - 1;
 - x₈ - конечно-диастолический объем левого желудочка - 24;
 - x₉ - стандартизированный конечно-диастолический объем левого желудочка равен $\frac{(24 - 28,1)}{3,2}$;
 - x₁₀ - стандартизированный конечно-систолический объем левого желудочка равен $\frac{(17 - 17,1)}{2,9}$;
 - x₁₁ - фракция изгнания - 72;
 - x₁₂ - стандартизированная фракция изгнания равна $\frac{(72 - 72)}{0,07}$;
 - x₁₃ - фракция укорочения - 28;
 - x₁₄ - стандартизированный показатель ударного объема равен $\frac{(20 - 21,1)}{4,56}$;
 - x₁₅ - длительность - 400;
 - x₁₆ - \sqrt{RR} - 20;
 - x₁₇ - длительность PQ - 90;
 - x₁₈ - длительность QRS - 40;
 - x₁₉ - длительность QT - 280;
 - x₂₀ - дисперсия QT - 60;
 - x₂₁ - интервал QTс - 440;
 - x₂₂ - интервал QTp - 262;
 - x₂₃ - отношение амплитуды зубца R (мм) к амплитуде зубца S (мм) в отведении V₁ - 2;
 - x₂₄ - индекс массы тела - 11;
 - x₂₅ - ударный объем - 20.
- С учетом полученных значений уравнения имели вид:

BY 23473 C1 2021.08.30

$$\begin{aligned}y_1 &= 0,9151 \cdot 1 + 0,3320 \cdot 0 - 2,6643 \cdot 0,26 + 0,6802 \cdot 0 + 0,4564 \cdot 1 + 1,3166 \cdot 1 - 3,9412 \cdot 1 - \\ &- 0,1250 \cdot 24 + 0,3644 \cdot \frac{(24-28,1)}{3,2} + 0,5973 \cdot \frac{(17-17,1)}{2,9} + 0,0906 \cdot 72 - 0,0356 \cdot \frac{(72-72)}{0,07} + \\ &+ 0,0499 \cdot 28 - 0,3162 \cdot \frac{(20-21,1)}{4,56} + 26,3398 \cdot 400 - 61,732 \cdot 20 + 0,0079 \cdot 90 - 0,0238 \cdot 40 - 0,0874 \cdot 280 - \\ &- 0,0160 \cdot 60 - 0,0185 \cdot 440 - 0,3498 \cdot 262 + 0,2916 \cdot 2 + 120,6530 = 8478,6759, \\ y_2 &= -1,2159 \cdot 1 + 2,6721 \cdot 0,26 - 0,3527 \cdot 11 + 0,1486 \cdot 440 + 0,4437 \cdot 262 - 113,004 = 65,2714, \\ y_3 &= 0,2386 \cdot 11 + 0,6457 \cdot 1 - 1,4371 \cdot \frac{(24-28,1)}{3,2} - 0,5241 \cdot \frac{(17-17,1)}{3,9} - 0,2140 \cdot 20 + \\ &+ 1,5335 \cdot \frac{(20-21,1)}{4,56} - 0,0200 \cdot 90 + 0,0127 \cdot 440 - 22,3051 = -18,0374.\end{aligned}$$

Полученные значения $y_2 < 0$ и $y_3 < 0$ свидетельствуют о наличии у ребенка значимых аритмий, что и было диагностировано при холтеровском мониторинге. У мальчика М. при 24-часовом мониторинге зарегистрировано 7823 наджелудочковых экстрасистол, в связи с чем он нуждался медикаментозной терапией.

Преимущество способа прогнозирования по сравнению с аналогами заключается в том, что предлагаемый способ с использованием клинико-anamnestических, электро- и эхокардиографических показателей позволит существенно улучшить качество диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с малыми аномалиями сердца. Данный способ не имеет противопоказаний, так как используется только для анализа результатов клинико-инструментального и антропометрического обследования, неинвазивен, прост в исполнении, безопасен, основан на принципах доказательной медицины.

Способ предназначен для использования в практическом здравоохранении для врачей-педиатров, врачей-кардиологов, врачей функциональной диагностики и врачей ультразвуковой диагностики, иных врачей специалистов здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детям в амбулаторных и стационарных условиях.

Источники информации:

1. RU 2062045, 1996.
2. RU 2519758 C1, 2014
3. Домбьялова Э.С. и др. Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков. Охрана материнства и детства, 2015, № 2 (26), с. 79-83.
4. Земцовский Э.В. и др. О частоте нарушения ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноподобной внешностью [Электронный ресурс]. Вестник аритмологии, 2010, № 59. - Режим доступа: <http://www.vestnik.ru/atts/10778/59p47.pdf>. - Дата доступа: 23.07.15.
5. Kenchaiah S. et al. Epidemiology of left ventricular false tendons: Clinical correlates in the Framingham Heart Study. J. Am. Soc. of Echocardiogr., 2009, No. 22 (6), p.739-745.