

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УДК 616.12-008.318-073.97-092

СНЕЖИЦКИЙ ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ДИСФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА
(БРАДИКАРДИИ, БРАДИАРИТМИИ):
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Минск – 2005

Работа выполнена в Гродненском областном кардиологическом диспансере и РНПЦ «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Манак Н.А.**, заведующий консультативно-поликлиническим отделением РНПЦ «Кардиология».

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Мрочек А.Г.**, заведующий кафедрой кардиологии БелМАПО,

доктор медицинских наук, профессор **Козловский В.И.**, заведующий кафедрой факультетской терапии ВГМУ,

доктор медицинских наук, **Булгак А.Г.**, заведующий кафедрой функциональной диагностики БелМАПО.

Оппонирующая организация: Белорусский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «10» января 2006 года в 13⁰⁰ часов на заседании Совета по защите диссертаций (Д 03.08.01) в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» (220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, тел. 208 72 39).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского научно-практического центра «Кардиология».

Автореферат разослан «___» декабря 2005 г.

Ученый секретарь Совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук

 Л.Г. Гелис

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Эпидемиологическая распространенность болезней системы кровообращения и огромные социально-экономические потери нашего общества, связанные с данной патологией, привлекают внимание многих специалистов к решению проблем их ранней диагностики, уточнения патогенетических механизмов их развития, совершенствования методов лечения и профилактики (Н.А. Манак, 2003; Е.И. Чазов, 2002). В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности населения Беларуси. Это обусловлено высокой распространенностью болезней системы кровообращения и ведущей их ролью в трудовых потерях населения республики (Н.А. Манак, 2003).

Нарушения ритма сердца и проводимости относятся к одним из наиболее частых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. При регистрации стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) они встречаются в 0,9% случаев, а с использованием однократного суточного мониторирования – у 77% (Я.Г. Никитин, 2003). В то же время нарушения ритма сердца являются одним из самых сложных разделов клинической кардиологии, что обусловлено большим разнообразием аритмий (особенно их сочетанием), наличием большого выбора способов лечения и необходимостью очень хорошего знания электрофизиологии сердца и электрокардиографии (Н.М. Шевченко, 2004).

Актуальность проблемы диагностики дисфункций синусового узла (ДСУ) обусловлена неуклонным ростом заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Данная проблема остается до конца не решенной (Л.В. Чирейкин, 1998). В то же время количество нарушений ритма, сочетающихся с патологией синусового узла (СУ), растет. Следует также заметить, что в настоящее время отсутствует единая классификация ДСУ, не выяснены в полной мере патогенетические механизмы формирования этой патологии. Несмотря на большой перечень диагностических методов, применяемых для постановки диагноза ДСУ (Е.З. Голухова, 2002; М.М. Медведев, 2001; В.А. Шульман, 1995), информативность многих из них остается небольшой. Вследствие значительной гетерогенности ДСУ, его клинические проявления могут широко варьировать (Н. Kindt, 1998; W.J. Mandel, 1999; J.M. Mangrum 2000), что также создает предпосылки для затруднений в диагностике. Кроме того, не ясны до конца естественное течение и прогноз заболевания (R. Schuessler, 2003). Не решены однозначно вопросы

лечения больных ДСУ (G. A. Lamas, 2002). Среди этой категории больных остается высокой смертность даже после имплантации электрокардиостимулятора (G. Flaker, 2003; M. Irwin, 1996).

Связь работы с крупными научными программами, темами. Часть работы выполнена в рамках государственной научно-технической программы «Лечебно-диагностические технологии», подпрограммы «Сердечно-сосудистые заболевания», задания «Разработать и апробировать в клинике комплекс функциональных тестов на основе метода вариабельности сердечного ритма», подзадания «Разработать и внедрить в клинику метод пассивной ортостатической пробы на основе контроля вариабельности сердечного ритма у больных с синдромом слабости синусового узла».

Целью настоящего исследования явилось изучение электрофизиологических и клинических особенностей, характерных для ваготонического и органического типов ДСУ, разработка классификации болезни, алгоритма диагностики и выбора лечения.

Задачи исследования:

1. Разработать новые методики диагностики ДСУ, основанные на применении чреспищеводной урежающей электрической стимуляции предсердий.

2. Изучить влияние частой продолжительной стимуляции предсердий на электрофизиологические показатели синусового узла до и после медикаментозной денервации сердца (МДС) и определить критерии феномена электрофизиологического ремоделирования синусового узла.

3. Изучить особенности атриовентрикулярного проведения у больных ДСУ, разработать на основе программированной чреспищеводной электрической стимуляции предсердий методику диагностики скрытых нарушений проводимости.

4. Определить возрастные границы основных показателей, характеризующих функцию автоматизма синусового узла в норме и при патологии, определить их взаимосвязь с клиническими симптомами, характерными для ДСУ.

5. Разработать методы оценки адаптационных реакций организма при неизменной и нарушенной функции синусового узла на основе анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в условиях ортостатических проб (ОП).

6. Разработать клинко-электрофизиологическую классификацию ДСУ, оптимальные алгоритмы диагностического процесса на ос-

нове результатов дискриминантного и кластерного анализа с помощью данных комплекса неинвазивных инструментальных методов исследования.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являлись 747 больных с различными нозологическими формами заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Предметом исследования являлось изучение функции автоматизма СУ в норме и при ваготонической и органической формах ДСУ.

Методология и методы проведенного исследования. В работе проведена оценка функции СУ на основе клинических данных и комплекса неинвазивных инструментальных методов исследования.

Клинико-лабораторное и инструментальное исследования больных включали опрос больного с подробным сбором анамнеза брадикардии и других нарушений ритма, объективное обследование больного физикальными методами, общеклинические лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию (ВЭМ), электрофизиологическое исследование сердца методом чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭС), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, анализ ВСР, фармакологические пробы (парасимпатическая блокада (ПБ) сердца атропином, МДС атропином и обзиданом), пассивная ОП, модифицированная ортоклиноста- тическая проба (МОКП), тилт-тест.

Научная новизна и значимость полученных результатов.

Впервые разработан метод исследования функции автоматизма СУ посредством урежающей ЧПЭС и на его основе предложены способы определения интервала выскальзывания СУ и гистерезиса СУ, обоснована концепция наличия феномена «высвобождения синусового узла».

Впервые на основе анализа кривых атриовентрикулярного проведения, получаемых при программированной ЧПЭС, показана высокая частота латентных нарушений атриовентрикулярного проведения у больных с ваготонической и органической ДСУ.

Впервые в клинических условиях определена патогенетическая роль феномена электрофизиологического ремоделирования СУ на основе исследования эффектов частой продолжительной стимуляции предсердий на фоне МДС.

Впервые получено уравнение, описывающее динамику восстановления функции синусового узла в постстимуляционном периоде ЧПЭС до и после фармакологических проб у больных ваготонической и органической ДСУ.

Разработан метод изучения показателей ВСП и сердечной деятельности в динамических условиях (модифицированная ортоклиностатическая проба). Определены различия в регуляторных механизмах ритма сердца при ваготонической и органической ДСУ.

Разработаны первые в Республике Беларусь модели поворотного стола для тилт-теста и модифицированной ортоклиностатической пробы

Впервые показана высокая частота встречаемости склеродегенеративных изменений структур сердца у больных ДСУ.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке алгоритма обследования больных ДСУ, предложены новые способы диагностики ДСУ (имеется 2 патента на изобретение, поданы 2 заявки на изобретение), разработаны устройства для проведения ортостатических проб и тилт-теста (2 патента на полезную модель), конкретизированы нормативы электрофизиологических показателей, характеризующие автоматизм синусового узла.

Разграничены типы ДСУ на основе высоко информативного комплекса показателей инструментальных методов обследования.

Предложена классификация ДСУ, унифицирующая подходы практических кардиологов к постановке диагноза и определению тактики ведения больных.

Разработан алгоритм диагностики и лечения ДСУ, позволяющий в клинике выбрать оптимальное направление диагностического и лечебного процесса.

Подготовлено и издано учебно-методическое пособие для врачей и студентов медицинских университетов по вопросам классификации, диагностики и лечения больных ДСУ. Результаты исследования используются в работе Гродненской областной клинической больницы, Гродненской центральной городской клинической больнице, городской клинической больнице №2 г. Гродно, Гомельского и Могилевского областных кардиологических диспансеров.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Метод урежающей стимуляции предсердий позволяет выявить нарушение функции автоматизма синусового узла у больных с вегетативной и органической ДСУ по следующим показателям: интервал выскальзывания синусового узла (ИВСУ), максимальный интервал урежения (St-St_{last}) и гистерезис синусового узла (Hyst).

2. Свойство автоматизма СУ конкурировать с норморитмическим искусственным источником ритма, выявление которого не основано

на механизме сверхчастого подавления – «феномен высвобождения СУ», характеризует патогенетический механизм ДСУ. У больных ДСУ этот феномен в полной мере не проявляется.

3. Эффект ремоделирования синусового узла, наблюдающийся при ЧПЭС с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут на фоне МДС, проявляется увеличением показателей автоматизма и характеризует механизм развития ДСУ при предсердных тахиаритмиях.

4. Высокая частота латентных нарушений атриовентрикулярной проводимости, выявляемых при анализе кривых атриовентрикулярного проведения с помощью программированной ЧПЭС у больных с вегетативной и органической ДСУ, требуют учета этого обстоятельства при определении типа электрокардиостимулятора и места имплантации электрода.

5. Модифицированная ортоклиностагическая проба, позволяющая изучать показатели сердечной деятельности и вегетативной реактивности организма в динамических условиях, выявляет индивидуальные особенности рефлекторных реакций пациента в ответ на постоянно изменяющееся позиционное воздействие.

6. Комплекс показателей инструментальных методов диагностики, характеризующих функцию автоматизма СУ, вошедших в модель линейной дискриминантной функции, позволяет в 93,5% случаев правильно оценивать патогенез ДСУ, и является основой при выборе лечения.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно выполнены обзор литературных источников, анализ клинических данных и результатов инструментальных методов исследования, клиническое обследование пациентов, ЧПЭС в сочетании с фармакологическими и ортостагическими пробами, ультразвуковое исследование сердца, исследование вариабельности сердечного ритма. Выполнен патентный поиск и заявки на получение 5 патентов на изобретение, 2 патентов на полезную модель. Создана база данных больных, проведена статистическая обработка полученных данных. По результатам исследований автором опубликованы научные работы.

Личное участие автора в выполнении диссертации оценивается в 85%.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований доложены на 9-м международном конгрессе кардиологов «Кардиостим-94» (Франция), на 10-м международном конгрессе кардиологов «Кардиостим-96» (Франция), «Кардиостим-98» (г. С. Петербург), 18-м Европейском конгрессе по неинвазивной кардиологии (Краков, 2001), на IV

и V республиканских съездах кардиологов, X республиканском съезде терапевтов, 2-м Международном симпозиуме по кардиологии «Запад-Восток» (г. Белосток, 2003 г.), на 14-м международном конгрессе кардиологов «Кардиостим-2004» (г. С. Петербург), 15 всемирном конгрессе кардиохирургов (г. Вильнюс, 2005), республиканском пленуме кардиологов (г. Витебск, 1997), областных семинарах кардиологов и терапевтов (3 доклада).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 62 научные работы, из них 31 статья в республиканских и международных журналах (единолично – 25), 5 статей в сборниках научных трудов (единолично – 4), 25 – в виде тезисов докладов в материалах республиканских и международных конференций и съездов (единолично – 11), 1 учебно-методическое пособие, 4 патента. Общее количество страниц опубликованных материалов – 174 (единолично – 126).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 200 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, 10 глав, заключения, списка использованных источников и приложения. Список использованных источников содержит 383 работы (на русском языке 156, на иностранных языках – 227). Работа иллюстрирована 21 рисунком и 63 таблицами, 2 схемами и 2 таблицами приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Клиническая характеристика больных. Всего обследовано 747 больных кардиологического профиля, средний возраст $43,9 \pm 19,3$ года, мужчин – 451, женщин – 296. Все больные прошли полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Больные были разделены на 3 группы. 1-я группа – больные, не имевшие признаков нарушения функции СУ ($n=213$), средний возраст $37,0 \pm 16,2$, мужчин – 122, женщин – 91. 2-я группа включала 402 больных с признаками ваготонической дисфункции синусового узла (ВДСУ), средний возраст $41,2 \pm 18,6$, мужчин – 272, женщин – 130. 3-я группа включала 132 больных с признаками органической дисфункции синусового узла (СССУ), средний возраст $63,1 \pm 13,2$ года, мужчин – 57, женщин – 75.

В таблице 1 представлены данные по распределению больных групп 1-3 в зависимости от возраста.

Таблица 1

Распределение больных по группам, возрасту и полу

| Показатели | Группа 1 n=213 | Группа 2 n=402 | Группа 3 n=132 | Всего n=747 |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Женщин | 91 | 130 | 75 | 296 |
| Мужчин | 122 | 272 | 57 | 451 |
| Возраст | 37,0 | 41,2 | 63,1 | 43,9 |
| возраст женщин | 43,2 | 50,8 | 64,0 | 52,9 |
| Возраст мужчин | 32,4 | 35,5 | 61,8 | 38,0 |

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, в группах 1 и 2 преобладают мужчины, в группе 3 – женщины. Возраст у больных группы 3 достоверно больше ($p < 0,01$), чем у больных группы 1 и 2. Возраст женщин в группе 2 больше, чем у мужчин этой же группы. В связи с этим дальнейший анализ данных и сравнение показателей больных группы 3 проводился с подгруппами больных 1а и 2а (выделены из групп 1 и 2 по критерию возраст ≥ 50 лет).

В таблице 2 представлены данные по количеству ЭКГ вариантов нарушений автоматизма СУ и сино-атриальной (СА) проводимости в группах 1-3.

Таблица 2

Распределение по видам нарушений автоматизма СУ

| Показатели | Группа 1 n=213 | Группа 2 n=402 | Группа 3 n=132 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Синусовая брадикардия | 2 | 261 | 53 |
| СА бл. 2 степени | 34 | 157 | 58 |
| Синусовая брадикардия и СА бл. 2 степени | 0 | 181 | 25 |
| Остановки СУ | 0 | 7 | 39 |
| П/Эс. угн. СУ | 2 | 16 | 10 |
| Выск. компл и ритмы | 3 | 26 | 49 |
| Синусовая брадиаритмия | 5 | 6 | 1 |

Условные сокращения в таблице 2: СА бл. – сино-атриальная блокада, П/Эс. угн. СУ – постэкстрасистолическое угнетение синусового узла.

Как видно из приведенных данных, у большинства больных группы 2 отмечались синусовая брадикардия, СА блокада 2 степени или их сочетания, остановки СУ (ОСУ) наблюдались лишь у 7 больных. У всех больных группы 3 выявлены нарушения автоматизма СУ и СА проводимости.

В таблице 3 приведены данные о распределении больных по нозологическим формам.

Таблица 3

Распределение больных по нозологическим формам

| Показатели | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Всего |
|-----------------------|----------|----------|----------|-------|
| Вегетативная ДСУ | 0 | 77 | 0 | 77 |
| НЦД | 66 | 25 | 0 | 91 |
| АГ | 25 | 27 | 6 | 58 |
| ИБС кардиосклероз | 8 | 42 | 31 | 81 |
| ИБС СН ФК1 | 4 | 3 | 1 | 8 |
| ИБС СН ФК2 | 13 | 32 | 18 | 63 |
| ИБС СН ФК3 | 1 | 10 | 10 | 21 |
| ИБС п/и кардиосклероз | 0 | 11 | 13 | 24 |
| ИБС -- АГ | 17 | 43 | 30 | 90 |
| ИБС БИМ | 8 | 7 | 5 | 20 |
| Заболевания миокарда | 17 | 32 | 8 | 57 |
| Пороки сердца | 1 | 5 | 2 | 8 |
| ИНРС | 20 | 20 | 1 | 41 |
| ДСТС | 17 | 52 | 4 | 73 |
| Всего | 213 | 402 | 132 | 747 |

Условные сокращения в таблице 3: НЦД – нейроциркуляторная дистония, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, БИМ – безболевая ишемия миокарда, ИНРС – идиопатические нарушения ритма сердца, ДСТС – дисплазия соединительной ткани сердца.

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, спектр нозологических форм во всех группах довольно широкий. В группе 1 преобладали больные с НЦД, АГ, ДСТС. В число больных группы 2 в большом количестве вошли пациенты с идиопатической ваготонической ДСУ, миокардитическим кардиосклерозом, с различными формами ИБС, АГ. Среди пациентов группы 3 преобладали больные с ИБС.

Методы исследования. Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось на комплексе «Кардиотехника-4000» фирмы ИНКАРТ (г. С. Петербург) по стандартной методике. Анализировались средние, минимальные и максимальные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, за сутки и при физической нагрузке (ФН), циркадный индекс (ЦИ), нарушения сердечного ритма.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция проводилась с использованием универсального электрокардиостимулятора «Кордэлектро-4» фирмы «Cordelectro Ltd.» (Литва). Использовался биполярный электрод

ПЭДСИ-2 (Украина). Определялись следующие электрофизиологические показатели (ЭФП): время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления синусового узла (КВВФСУ), соотношение ВВФСУ/Р-Рисх. (ОВВФСУ), полное ВВФСУ, время СА-проведения (ВСАП), эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного проведения (ЭРПав), точка Венкебаха (ТВ). Исследование проводилось до и после медикаментозных проб (ПБ или МДС). После МДС определялся показатель ИРСАУ (истинный ритм сино-атриального узла). Стандартный протокол ЧПЭС дополнен предложенным нами ранее [5, 10, 59, 60] методом чреспищеводной урежающей стимуляции предсердий (ЧУСП) (рис. 1).

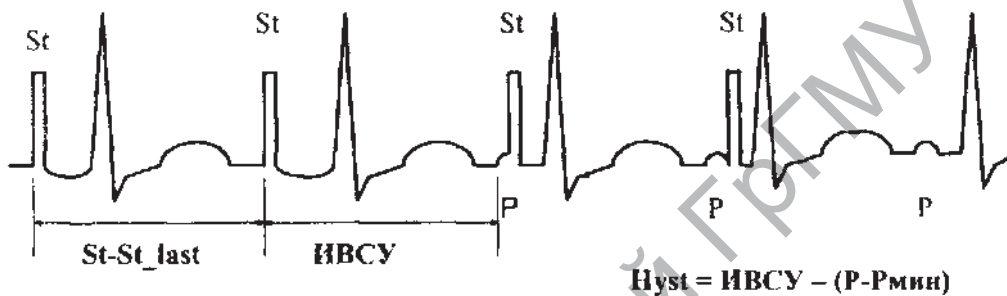


Рис. 1. Урежающая стимуляция предсердий: определение ИВСУ, St-St_{last}
 Условные сокращения: St - артефакт стимула, St-St_{last} - интервал между двумя последними успешно проведенными импульсами, ИВСУ- интервал выскальзывания синусового узла, Hyst – гистерезис синусового узла

ЧУСП проводилась в ручном режиме путем плавного уменьшения частоты стимуляции с инкрементом цикла стимуляции около 20 мс от точки, на 10% превышающей частоту спонтанного синусового ритма, до появления на ЭКГ зубца Р сино-атриального генеза. Определялись следующие показатели: St-St_{last}, ИВСУ, Hyst.

Допплерэхокардиография выполнялась на ультразвуковом сканнере «SIM-5000» (Италия), и VIVID-7 Pro «Дженерал электрик». Определялись показатели: диаметр аорты, диастолический размер левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, диаметр правого желудочка в диастолу, доплерографические показатели пиковые скорости и градиент давления на клапанах.

Велоэргометрия проводилась по методике непрерывно возрастающей ступенчатой нагрузки с целью оценки хронотропного резерва

сердца. Использовался программно-аппаратный комплекс «Интекард-4» (Беларусь).

Для анализа variability сердечного ритма использовался программно-технический комплекс «Бриз-М» (Беларусь). Определялись показатели временного, геометрического и спектрального анализа.

Модифицированная ортоклиностатическая проба. Для проведения МОКП предложена модифицированная модель поворотного стола для тилт-теста [62]. Сущность модификации состоит в придании поворотному столу непрерывного циклического движения и изучении при этом показателей сердечной деятельности.

Для проведения тилт-теста использовался поворотный стол с горизонтальной подставкой для ног, фиксаторами для удержания тела [61]. Угол подъема головной части – 60 градусов, скорость движения поворотного стола 4 градуса в секунду. Тилт-тест проводится по Вестминстерскому протоколу.

Дисперсию интервала Q-T определяли с помощью аппаратно-программного комплекса «Полиспектр» фирмы «Нейрософт». Анализировалась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях. Длительность интервала Q-T измеряли от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию T-P.

Статистическая обработка данных. Использовался программный продукт STATISTICA 6.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики (критерии U Манна-Уитни, T Вилкоксона, χ^2 Пирсона, двухсторонний точный критерий Фишера), ранговый корреляционный анализ Спирмена, дискриминантный и кластерный анализ.

Собственные исследования диапазона нормативов показателей автоматизма СУ у больных ДСУ.

По исходным электрофизиологическим показателям (таблицы 4-7) все группы различались по ВВФСУ и КВВФСУ. В группе 3 показатели автоматизма СУ статистически значимо больше, чем в 1-й и 2-й группах, однако разброс колебаний значений ВВФСУ и КВВФСУ может захватывать и область значений 2-й группы.

После выполнения ПБ в группах 1-3 наблюдались однотипные и однонаправленные изменения электрофизиологических показателей, однако степень этих изменений в группе 3 была меньше. После ПБ наибольшая ЧСС была отмечена в группе 1 (103 уд/мин), в группе 2 прирост также был большой и в среднем превышал 90 уд/мин, в группе 3 прирост

Таблица 4

Изменение электрофизиологических показателей до и после ПБ у больных групп 1 и 2

| Показатели | Исходные значения | | После атропина | | p 1-2 |
|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------|
| | Группа 1 n=160 | Группа 2 n=327 | Группа 1 n=40 | Группа 2 n=111 | |
| ВСАП, мс | 145,49± 44,9 | 157,80± 66,7 | 74,33± 50,9 | 107,05± 48,5*** | >0,05 |
| ВВФСУ, мс | 1207,11± 160,4 | 1588,47± 356,1 | 849,29± 169,5*** | 954,46± 217,4*** | <0,001 |
| КВВФСУ, мс | 361,63± 100,1 | 523,10± 295,9 | 225,33± 104,7*** | 256,35± 124,6*** | <0,01 |
| ОВВФСУ, ед. | 1,44± 0,15 | 1,53± 0,34 | 1,36± 0,17 | 1,40± 0,38*** | >0,05 |
| ВВФСУ полное, мс | 2889,29± 1715,8 | 4204,33± 2514,7 | 1478,00± 904,3 | 2103,85± 1277,1** | <0,05 |
| ЭРПав, мс | 338,97± 77,5 | 392,69± 115,1 | 251,67± 37,2*** | 277,92± 33,6*** | <0,02 |
| ТВ, имп\мин | 144,47± 31,7 | 137,50± 51,2 | 185,88± 36,5*** | 173,70± 51,9*** | >0,05 |

Данные в таблице представлены в виде: $M \pm STD$, где M – среднее значение показателя, STD – стандартное отклонение средней величины. Условные обозначения: *** – статистические значимые различия показателей после введения атропина с вероятностью ошибки $p < 0,001$, ** – статистические значимые различия показателей после введения атропина с вероятностью ошибки $p < 0,01$, * – статистические значимые различия показателей после введения атропина с вероятностью ошибки $p < 0,05$, p 1-2 – вероятность ошибки при сравнении исходных показателей в группах для критерия Манна-Уитни

Таблица 5

Изменение электрофизиологических показателей до и после ПБ
у больных группы 3 и подгрупп 1а и 2а

| Показатели | Исходные значения | | | После атропина | | | p 3-1a | p 3-2a |
|---------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|--------|--------|
| | 3-я группа n=67 | Подгруппа 1а n=69 | Подгруппа 2а n=94 | 3-я группа n=25 | Подгруппа 1а n=26 | Подгруппа 2а n=38 | | |
| ВСАП, мс | 193,04± 108,4 | 165,78± 53,9 | 171,3± 70,5 | 97,67± 47,5* | 72,57 ±40,1 | 127,1± 44,8*** | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ, мс | 2278,46± 1003,3 | 1238,28± 102,7 | 1535,71± 315,3 | 1560,29± 766,8** | 1005,6± 187,4 | 1165,0± 228,7*** | <0,001 | <0,001 |
| КВВФСУ, мс | 1080,20± 916,6 | 379,62± 76,1 | 496,32± 239,7 | 666,94± 780,9 | 309,4± 110,2 | 375,1± 170,4*** | <0,001 | <0,001 |
| ОВВФСУ, ед. | 1,86± 0,63 | 1,44± 0,1 | 1,5± 0,2 | 1,89± 1,07 | 1,41± 0,1 | 1,5± 0,2 | <0,002 | <0,001 |
| ВВФСУ полное, мс | 4522,00± 2962,9 | 3487,50± 188,4 | 4192,85± 2778,5 | 4726,25± 3884,6 | 3390,00± 678,8 | 1861,7± 1244,8 | >0,05 | >0,05 |
| ЭРПав, мс | 372,17± 106,8 | 309,31± 89,3 | 361,2± 106,5 | 276,67± 41,3* | 275,0± 60,6 | 149,3± 25,8*** | <0,01 | >0,05 |
| ТВ, имп\мин | 127,12± 36,6 | 154,23± 20,2 | 139,04± 31,0 | 146,82± 38,1* | 145,8± 39,7 | 287,2± 38,3*** | <0,02 | >0,05 |

Условные обозначения те же, что в табл. 4

Таблица 6
Изменение электрофизиологических показателей до и после МДС у больных групп 1 и 2

| Показатели | Исходные значения | | После МДС | | p 1-2 |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| | Группа 1 n=32 | Группа 2 n=143 | Группа 1 n=32 | Группа 2 n=143 | |
| ВСАП, мс | 145,49± 44,9 | 157,80± 66,7 | 62,8± 37,1*** | 97,6± 78,8*** | >0,05 |
| ВВФСУ, мс | 1207,11± 160,4 | 1588,47± 356,1 | 859,5± 169*** | 965,8± 237,5*** | <0,001 |
| КВВФСУ, мс | 361,63± 100,1 | 523,10± 295,9 | 214,9± 100,9*** | 272,7± 147,3*** | <0,001 |
| ОВВФСУ, ед. | 1,44± 0,15 | 1,33± 0,34 | 1,3± 0,14** | 1,4± 0,26*** | >0,05 |
| ВВФСУ полное, мс | 2889,29± 1715,8 | 4204,33± 2514,7 | 1493,1± 1041* | 1732,4± 1214*** | <0,001 |
| ЭРПав, мс | 338,97± 77,5 | 392,69± 115,1 | 265,2± 46,6* | 254,2± 49,6*** | <0,001 |
| ТВ, имп\мин | 144,47± 31,7 | 137,50± 51,2 | 177,9± 37,8*** | 169,1± 31,6*** | <0,001 |

Условные обозначения те же, что в табл. 4

Таблица 7

Изменение электрофизиологических показателей до и после МДС
у больных группы 3 и подгрупп 1а и 2а

| Показатели | Исходные значения | | | После МДС | | | р 3-1а | р 3-2а |
|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------|----------|
| | 3-я группа n=20 | Подгруппа 1а n=23 | Подгруппа 2а n=86 | 3-я группа n=20 | Подгруппа 1а n=23 | Подгруппа 2а n=86 | | |
| ВСАП, мс | 193,04± 108,4 | 165,78± 53,9 | 171,3± 70,5 | 97,67± 47,5* | 77,57± 38,1 | 120,08± 48,8*** | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ, мс | 2278,46± 1003,3 | 1238,28± 102,7 | 1535,71± 315,3 | 1560,29± 766,8** | 1108,56± 184,4* | 1256,83± 211,7*** | <0,001 | <0,001 |
| КВВФСУ, мс | 1080,20± 916,6 | 379,62± 76,1 | 496,32± 239,7 | 666,94± 780,9 | 369,44± 107,2 | 424,33± 179,2 | <0,001 | <0,001 |
| ОВВФСУ, ед. | 1,86± 0,63 | 1,44± 0,1 | 1,5± 0,2 | 1,89± 1,07 | 1,44± 0,1 | 1,51± 0,2 | <0,002 | 0,000433 |
| ВВФСУ полное, мс | 4522,00± 2962,9 | 3487,50± 188,4 | 4192,85± 2778,5 | 4726,25± 3884,6 | 3870,00± 678,8 | 2267,50± 1371,8 | >0,05 | >0,05 |
| ЭРПав, мс | 372,17± 106,8 | 309,31± 89,3 | 361,2± 106,5 | 276,67± 41,3* | 313,00± 61,6 | 287,62± 21,6** | <0,01 | >0,05 |
| ТВ имп/мин | 127,12± 36,6 | 154,23± 20,2 | 139,04± 31,0 | 146,82± 38,1* | 132,75± 21,7 | 143,33± 32,8*** | <0,02 | >0,05 |

Условные обозначения те же, что в табл. 4

ЧСС был наименьший 74 удара в минуту (все различия статистически значимы – $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

После выполнения МДС в группах 1 и 2 отмечено уменьшение длительности интервала P-P, ВСАП, ВВФСУ, КВВФСУ, ЭРПав. В группе 3 после МДС ЭФП не изменились, величина ИРСАУ ниже должного уровня, и меньше чем в группе 2. Данный эффект отражает факт минимального влияния вегетативной нервной системы на автоматизм синоатриального узла у больных СССУ.

Величина ИРСАУ в 1-й группе составила $96,00 \pm 8,96$ уд/мин., во 2-й – $89,03 \pm 15,66$ уд/мин., в 3-й $60,65 \pm 7,76$ уд/мин. Все группы по этому показателю различаются статистически значимо ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Диапазон значений показателей, характеризующий нормальную или нарушенную функцию автоматизма, определялся как $M \pm 2$ STD. Для 1-й группы больных верхней границей нормы показателей являются: ВСАП – 264 мс, ВВФСУ – 1499 мс, КВВФСУ – 585 мс, ОВВФСУ – 1,8, ВВФСУполное – 5493 мс. Соответственно после атропина: ВСАП – 176 мс, ВВФСУ – 1190 мс, КВВФСУ – 435 мс, ОВВФСУ – 1,7, ВВФСУполное – 3286 мс, после МДС – ВСАП – 137 мс, ВВФСУ – 1197 мс, КВВФСУ – 417 мс, ОВВФСУ – 1,58, ВВФСУполное – 3575 мс. Значения всех изучавшихся показателей автоматизма СУ в группах 1-3 имеют перекрывающиеся зоны значений. У больных 2-й группы превышение верхней границы нормальных значений по показателю ВСАП получено у 19 больных (5,8%), ВВФСУ – у 150 (45,8%), КВВФСУ – у 92 (28,1%). У больных 3-й группы превышение верхней границы нормальных значений по показателю ВСАП получено у 12 больных (17,9%), ВВФСУ – у 62 (92,5%), КВВФСУ – у 39 (58,2%).

После ПБ у больных группы 3 и подгруппы 2а отмечено уменьшение всех показателей (за исключением ОВВФСУ). После МДС у больных группы 3 и подгруппы 2а отмечено уменьшение ВСАП, ВВФСУ, КВВФСУ, ЭРПав, увеличение ТВ. Однако в подгруппе 2а отмечена нормализация показателей, а в группе 3 – только улучшение.

Возраст больных в большей степени взаимосвязан со значениями электрофизиологических показателей. В группе 1 получена слабая положительная взаимосвязь с возрастом исходного ВВФСУ ($R = 0,39$, $p < 0,01$), средней силы отрицательная связь с возрастом получена для величины ЧСС после атропина ($R = -0,38$; $p < 0,02$), сильная положительная взаимосвязь ВВФСУ с возрастом после МДС ($R = 0,52$, $p < 0,01$), средней силы отрицательная связь с величиной ИРСАУ ($R = -0,49$; $p < 0,01$).

Уравнение линейной регрессии для зависимости показателя

ВВФСУ_m от возраста больного выглядит следующим образом:

$$y = 603,42 + 7,547 * x$$

где y – ВВФСУ после МДС, x – возраст больного.

Динамика интервалов Р-Р в постстимуляционном периоде. Сравнительный анализ кривых динамики интервалов Р-Р показывает, что восстановление исходной длины сердечного цикла происходит однотипно для всех групп, в виде плавной кривой. Различие состоит в величинах интервалов Р-Р (как исходных, так и в постстимуляционном периоде). Наибольшие значения продолжительности интервалов Р-Р ЭКГ получены у больных 3-й группы, промежуточные – 2-й группы, и наименьшие – у больных группы 1. Динамика интервалов Р-Р ЭКГ после ЧПЭС на фоне атропина напоминает такую, как и при определении исходных значений, отличаясь от первых достоверно меньшими значениями. Динамика интервалов Р-Р ЭКГ после ЧПЭС на фоне МДС аналогична, как и при определении исходных значений, отличаясь от первых достоверно меньшими значениями (кроме группы 3). У больных группы 2 влияние МДС устранило различия с таковыми в группе 1. У больных группы 3 после МДС изменений в длительности интервалов Р-Р не произошло.

При моделировании зависимости динамики интервалов Р-Р получено уравнение:

$$y = 0,0168x^4 - 1,4251x^3 + 24,287x^2 - 143,46x + 1160,3;$$

где x – порядковый номер интервала Р-Р, y – искомая длительность интервала Р-Р.

Анализ кривых АВ проведения у больных ДСУ. Значения интервалов St2-R в диапазоне времени задержки экстрастимула от 560 до 220 мс строились в виде кривой, которая отражает характер АВ проведения. Полученные кривые сравнивались по точкам с шагом 20 мс в порядке убывания. Вид полученных кривых АВ проведения для всех групп имел форму экспоненциальной кривой, с плавным возрастанием значений St2-R в конце кривой при приближении к точке ЭРП. Кривые АВ проведения больных с ДСУ и низкой ТВ сдвинуты вверх и короче, что отражает большее время АВ проведения (интервалы St2-R) и больший ЭРПав. У больных группы 3 кривые АВ проведения отличаются значительно от таковых в группах 1, 2 и подгруппе 1а, характеризуются наибольшими значениями точек кривой (интервалов St2-R). Введение атропина или проведение МДС не устраняет данных отклонений. Явных нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости (АВ блокада 1-й и 2-й степени) суммарно было: в группе 1 – 5,1%, в группе 2 –

10,4%, в группе 3 – 19,1%. Скрытых нарушений АВ проводимости (низкая ТВ и/или сдвиг кривой АВ проведения, %) было: в группе 12,3 %, в группе 2 -45,1 %, в группе 3 -36,8%.

В группе 2, по сравнению с группой 1, больных с нарушениями АВ проводимости было достоверно больше ($p < 0,001$), а в группе 3 – больше, по сравнению с подгруппой 1а ($p < 0,01$), (таблица 8).

Таблица 8

Относительная частота нарушений АВ проводимости у больных ВДСУ и СССУ

| Показатели | Группа 1 (n=155) | Группа 2 (n=325) | Группа 3 (n=67) | p 1-2 p 1-3 |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| АВ блокада 1 ст., % | 1,9 | 5,8 | 14,9 | <0,001 <0,001 |
| АВ блокада 2 ст., % | 3,1 | 4,6 | 4,2 | >0,05 >0,05 |
| Низкая ТВ., % | 9,7 | 31,1 | 22,4 | <0,001 <0,01 |
| Сдвиг кривой АВ проведения, % | 12,3 | 45,1 | 36,8 | <0,001 <0,01 |
| Всего нарушений АВ проводимости, % | 15,4 | 49,7 | 41,0 | <0,001 <0,01 |

Таким образом, кривые АВ проведения, получаемые при программированной ЧПЭС, в сочетании с результатами фармакологических проб позволяют определить скрытые нарушения функции проводимости у больных с вегетативной и органической ДСУ.

Новые возможности ЧПЭС в оценке функции СУ (показатели урежающей ЧПЭС). В таблице 9 приведены результаты исследования ЭФП методом урежающей ЧПЭС.

Показатель ИВСУ у больных групп 2 и 3 достоверно больший, чем в группе 1, и значительно превышает величину физиологическую ИВСУ. Средняя величина ИВСУ во всех группах превышает интервал P-Pcp. Соотношение средних величин интервала St-St_last и P-Pcp. - аналогичное, данный показатель у больных с вегетативной и органической ДСУ достоверно больше, чем в группе 1. Причем, у больных группы 3 его продолжительность значительно превышала значение исходного интервала P-Pcp. ($p < 0,001$). Таким образом, у больных 3-й группы отмечалось наиболее выраженное удлинение интервалов P-P, St-St_last, и ИВСУ.

Диапазон нормальных значений ИВСУ, St-St_last, и Hyst определялся из значений $M \pm 2STD$ и составил соответственно 1014 мс, 1074 мс, 269 мс.

Значения исходных интервалов P-P и показателей автоматизма синусового узла полученных при урежающей ЧПЭС

| Показатели | Группа 1 n = 11 | Группа 2 n = 68 | Группа 3 n = 28 |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| P-Рср., мс | 809,1±62,1 | 1111,7±22,9*** | 1171,1±193,4*** |
| P-Рмин., мс | 775,5±49,8 | 1057,5±178,2*** | 1107,4±183,9*** |
| P-Рмакс., мс | 849,5±82,2 | 1167,6±193,5*** | 1238,4±222,6*** |
| St-St_last, мс | 902,3±86,3 | 1210,9±199,7*** | 1308,6±198,8*** • |
| ИВСУ, мс | 835,±89,6 | 1136,8±212,4*** | 1240,0±202,5*** • |
| Hyst, мс | 126,8±71,2 | 159,0±105,8 | 202,6±123,4 |

Условные обозначения: P-Рср., P-Рмин., P-Рмакс. – длительность интервала P-P (средняя, минимальная и максимальная), St-St_last – максимальный интервал урежения, ИВСУ – интервал выскальзывания синусового узла, Hyst – гистерезис синусового узла; * - статистически значимые различия с группой 1, • - статистически значимые различия с группой 2.

Таким образом, метод урежающей стимуляции предсердий позволяет определять новые показатели автоматизма СУ. У больных с вегетативной и органической ДСУ наблюдается увеличение ИВСУ, St-St_last и Hyst.

Влияние частой продолжительной электрической стимуляции предсердий на ЭФП СУ (таблица 10). Для изучения эффекта частой продолжительной стимуляции предсердий (ЧСП) на ЭФП сердца стандартный протокол ЧПЭС был модифицирован. После определения исходных показателей автоматизма проводилась ЧСП с частотой 130 импульсов в 1 минуту в течение 6 минут. После прекращения стимуляции повторно определялись ЭФП. Затем выполнялась МДС, определялись величины этих показателей на фоне МДС, после чего повторяли процедуру ЧСП с повторным определением показателей автоматизма.

Как видно из приведенных в таблице 10 данных, после 1-го эпизода ЧСП в обеих группах показатели автоматизма статистически значимо не изменились. На фоне МДС в группах 1 и 2 после 2-го эпизода ЧСП отмечены статистически значимые изменения. В 1-й группе увеличилось ВВФСУ ($p < 0,01$), во 2-й группе ВВФСУ ($p < 0,05$) и КВВФСУ ($p < 0,05$).

Таким образом, электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут не вызывает изменений исходных величин показателей автоматизма СУ. Повторная процедура стимуляции предсердий, проводимая на фоне МДС, приводит к увеличению ВВФСУ у больных 1-й группы и ВВФСУ и КВВФСУ у больных 2-й группы.

Таблица 10

Изменение показателей автоматизма синусового узла в условиях МДС и ЧСП

| Показатели | Исходные значения | | После 1-го этапа ремоделирования | | После МДС | | После 2-го этапа ремоделирования | | Значения p для 2-го этапа ремоделирования | |
|------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---|--------------------------------|
| | 1-я группа (n=10) | 2-я группа (n=10) | 1-я группа (n=10) | 2-я группа (n=10) | 1-я группа (n=9) | 2-я группа (n=9) | 1-я группа (n=6) | 2-я группа (n=9) | $p(m) - p(r)$ 1-я группа (n=6) | $p(m) - p(r)$ 2-я группа (n=9) |
| ВСАП, мс | 157,20 ±55,89 | 163,40 ±52,61 | 132,00 ±59,37 | 181,56 ±99,46 | 43,25 ±21,33*** | 68,11 ±16,82*** | 56,17 ±22,81 | 75,22 ±17,93 | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ, мс | 1222,00 ±159,57 | 1499,00 ±338,90 | 1206,00 ±167,08 | 1562,00 ±292,64 | 742,22*** ±54,26 | 902,00 ±172,16*** | 783,33 ±69,76 | 979,44 ±199,98 | <0,01 | <0,05 |
| КВВФСУ, мс | 338,30 ±86,99 | 471,70 ±226,66 | 361,50 ±165,23 | 523,30 ±185,05 | 169,56*** ±41,85 | 242,00 ±70,95** | 203,33 ±49,67 | 285,56 ±91,29 | >0,05 | <0,05 |
| ОВВФСУ, ед | 1,39 ±0,08 | 1,49 ±0,25 | 1,42 ±0,22 | 1,51 ±0,19 | 1,34 ±0,13 | 1,37 ±0,07 | 1,35 ±0,10 | 1,41 ±0,11 | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ полное, мс | 2753,89 ±1319,80 | 3458,89 ±1386,67 | 2095,71 ±1228,90 | 3152,50 ±1162,56 | 982,50 ±298,48 | 1988,33 ±1339,44 | 1518,75 ±954,24 | 2085,50 ±1879,38 | >0,05 | >0,05 |

Условные обозначения: *** - статистические значимые различия показателей после МДС с вероятностью ошибки $p < 0,001$, ** - статистические значимые различия показателей после МДС с вероятностью ошибки $p < 0,001$, $p(m) - p(r)$ - вероятность ошибки при сравнении показателей в группах до и после 2-го этапа ЧСП

Характеристика нарушений ритма и проводимости у больных ДСУ по данным ХМ ЭКГ. В таблице 11 и 12 приведены данные по ЧСС и нарушениям автоматизма СУ и СА проводимости.

Таблица 11

Показатели ЧСС и нарушения автоматизма СУ и СА проводимости у больных групп 1 и 2

| Показатели | Группа 1 n=131 | | Группа 2 n=334 | | p 1-2 |
|-----------------------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|--------|
| | М | STD | М | STD | |
| ЧСС _{ср} день, уд/мин | 78,52 | 10,24 | 66,62 | 10,60 | <0,001 |
| ЧСС _{мин} день, уд/мин | 56,35 | 6,94 | 47,12 | 6,840 | <0,001 |
| ЧСС _{макс} день, уд/мин | 123,34 | 21,24 | 113,43 | 24,22 | <0,001 |
| ЧСС _{ср} ночь, уд/мин | 62,14 | 7,73 | 51,78 | 7,58 | <0,001 |
| ЧСС _{мин} ночь, уд/мин | 52,03 | 5,58 | 43,77 | 5,902 | <0,001 |
| ЧСС _{макс} ночь, уд/мин | 88,03 | 18,87 | 78,13 | 17,44 | <0,001 |
| ЧСС _{ср} сутки, уд/мин | 72,33 | 10,82 | 60,49 | 9,05 | <0,001 |
| ЧСС _{мин} сутки, уд/мин | 51,90 | 5,93 | 43,65 | 6,03 | <0,001 |
| ЧСС _{макс} сутки, уд/мин | 123,82 | 21,64 | 113,12 | 24,51 | <0,001 |
| ЧСС размах, уд/мин | 71,91 | 22,19 | 69,46 | 24,68 | >0,05 |
| ЦИ | 1,26 | 0,15 | 1,29 | 0,15 | <0,05 |
| ЧСС _{ср} нагр, уд/мин | 97,53 | 23,26 | 83,97 | 18,15 | <0,05 |
| ЧСС _{мин} нагр, уд/мин | 74,00 | 16,93 | 65,16 | 15,18 | >0,05 |
| ЧСС _{макс} нагр, уд/мин | 132,41 | 25,34 | 116,81 | 26,38 | >0,05 |
| СА-бл 2 ст. всего, эпизоды | 28,73 | 36,5 | 419,31 | 987,3 | <0,002 |
| СА-бл 2 ст. днем, эпизоды | 14,78 | 21,4 | 220,37 | 642,2 | <0,002 |
| СА-бл 2 ст. ночью, эпизоды | 14,78 | 22,4 | 183,03 | 472,4 | <0,02 |
| Длит. пауз СА-бл 2 ст. ср., мс | 1206,72 | 273,8 | 1404,6 | 234,0 | <0,001 |
| Длит. пауз СА-бл 2 ст. мин., мс | 1026,15 | 162,4 | 1077,0 | 233,3 | >0,05 |
| Длит пауз СА-бл 2 ст. макс., мс | 1428,96 | 197,4 | 1701,2 | 322,5 | <0,001 |

У больных группы 2 показатели ЧСС меньше, чем в группе 1, а у больных группы 3 меньше, чем в подгруппах 1а и 2а. Количество СА блокад, их средняя и максимальная продолжительность также больше у больных группы 2. У больных группы 3, по сравнению с подгруппами 1а и 2а, количество СА блокад, их продолжительность, количество эпизодов ОСУ и постэкстрасистолического угнетения СУ также было достоверно больше. Эпизоды АВ блокад 2 степени выявлены у 4 (3,1%) больных группы 1, у 15 (4,6%) больных группы 2 и у 5 (4,2%) больных группы 3. В группе 3 количество АВ блокад 2 степени было больше ($p < 0,02$), чем в подгруппе 2а.

Таблица 12

Показатели ЧСС и нарушения автоматизма СУ и СА проводимости
у больных группы 3 и подгрупп 1а и 2а

| Показатели | Группа 3 n=121 | | Группа 1а n=52 | | Группа 2а n=157 | | p 3-1а | p 3-2а |
|--|-------------------|--------|-------------------|-------|--------------------|--------|--------|--------|
| | М | STD | М | STD | М | STD | | |
| ЧСС _{ср_день} , уд/мин | 56,49 | 10,51 | 75,64 | 8,33 | 63,04 | 9,06 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{мин_день} , уд/мин | 40,33 | 7,43 | 56,15 | 7,17 | 46,48 | 6,45 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{макс_день} , уд/мин | 89,22 | 19,55 | 112,66 | 16,25 | 100,93 | 19,58 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{ср_ночь} , уд/мин | 46,42 | 8,19 | 62,46 | 7,37 | 51,23 | 7,14 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{мин_ночь} , уд/мин | 37,72 | 7,34 | 52,04 | 5,33 | 43,90 | 5,94 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{макс_ночь} , уд/мин | 66,81 | 15,04 | 83,78 | 12,63 | 74,58 | 15,83 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{ср_сутки} , уд/мин | 52,42 | 9,68 | 70,36 | 8,74 | 58,56 | 8,33 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{мин_сутки} , уд/мин | 38,16 | 8,61 | 51,71 | 5,34 | 43,77 | 6,21 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{макс_сутки} , уд/мин | 87,81 | 18,70 | 113,76 | 16,64 | 101,32 | 19,59 | <0,001 | <0,001 |
| ЧСС _{ср_нагр} , уд/мин | 63,42 | 14,72 | 109,33 | 11,71 | 77,87 | 13,01 | <0,01 | <0,01 |
| ЧСС _{мин_нагр} , уд/мин | 48,36 | 7,55 | 90,00 | 17,43 | 59,33 | 7,34 | <0,01 | <0,001 |
| ЧСС _{макс_нагр} , уд/мин | 86,00 | 26,91 | 134,66 | 23,18 | 108,93 | 19,06 | <0,05 | <0,01 |
| СА-бл 2 ст. все- го, эпизоды | 692,98 | 1162,4 | 27,25 | 23,8 | 471,8 | 922,4 | <0,05 | <0,01 |
| СА-бл 2 ст. днем, эпизоды | 412,53 | 687,9 | 21,00 | 25,1 | 256,0 | 522,4 | <0,05 | <0,05 |
| СА-бл 2 ст. но- чью, эпизоды | 303,90 | 668,4 | 7,85 | 12,91 | 245,4 | 515,01 | <0,05 | >0,05 |
| Длит. пауз СА- бл 2 ст. ср., мс | 1738,28 | 323,9 | 1296,8 | 164,5 | 1561,0 | 255,03 | <0,001 | <0,02 |
| Длит. пауз СА- бл 2 ст. мин., мс | 1381,86 | 318,6 | 1073,8 | 104,7 | 1190,2 | 228,4 | <0,02 | <0,01 |
| Длит пауз СА- бл 2 ст. макс., мс | 2129,56 | 572,1 | 1374,5 | 196,2 | 1760,4 | 322,8 | <0,001 | <0,001 |

При ХМ ЭКГ у 94 (73%) больных группы 1 выявлены одиночные наджел-ЭС. У больных группы 2 при ХМ ЭКГ одиночные наджелудочковые экстрасистолы (ЭС) выявлены у 244 (76%) человек. Одиночные наджелудочковые ЭС у больных группы 3 при ХМ ЭКГ выявлены у 107 (89%) человек. В группе 2, по сравнению с группой 1, отмечено большее количество одиночных наджелудочковых ЭС всего, днем и ночью, а также парных экстрасистол всего и в дневное время. В группе 3 отмечено большее количество одиночных и парных наджелудочковых ЭС по сравнению с подгруппами 1а и 2а. При ХМ ЭКГ у 47 (36%) больных группы 1 выявлены одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), в группе 2 – у 122 (38%) больных, и у 64 (53,3%) больных группы 3. По количеству ЖЭС группы 1 и 2 не различались, а группа 3 не отличалась от подгрупп 1а и 2а.

Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии (СВПТ) выявлены у 6 (4,7%) больных группы 1, у 32 (9,9%) больных группы 2, и у 18 (15%) больных группы 3. Пароксизмы мерцательной аритмии (ПМА) регистрировались у 18 (5,6%) больных группы 2 и у 11 (9,2%) больных группы 3. По количеству эпизодов СВПТ, ПАВТ и ПЖТ группы 1, 2 и группа 3, а также подгруппы 1а и 2а не различались.

Характеристика хронотропной функции сердца у больных ДСУ по данным ВЭМ. При сравнении показателей в группе 2 были меньше величины ЧСС_{исх} и ЧСС_{макс}, ПМ, ДП и больше величины абсолютно-го и относительного значения ХР, общего объема выполненной работы (таблица 13).

Таблица 13

Показатели ЧСС и АД при ВЭМ у больных ДСУ

| Показатель | Группа 1 n=89 | | Группа 2 n=176 | | Группа 3 n=17 | |
|--------------------|------------------|-------|-------------------|--------|------------------|--------|
| | М | STD | М | STD | М | STD |
| ЧСС исх, уд/мин | 84,0 | 13,58 | 68,8 | 14,69 | 50,0 | 11,19 |
| АДс исх, мм рт ст | 121,4 | 12,36 | 118,9 | 11,10 | 131,4 | 13,45 |
| АДд исх, мм рт ст | 79,2 | 8,61 | 77,2 | 10,20 | 82,1 | 8,09 |
| ЧСС макс, уд/мин | 154,7 | 16,39 | 146,2 | 22,93 | 102,5 | 13,98 |
| АДс макс, мм рт ст | 177,0 | 29,63 | 174,3 | 29,33 | 166,4 | 27,79 |
| АДд макс, мм рт ст | 82,4 | 14,81 | 79,4 | 15,02 | 84,2 | 7,86 |
| Объем работы, Вт | 902 | 556,3 | 1069 | 553,97 | 422 | 248,30 |
| ПМ, Вт | 176,6 | 277,5 | 160,5 | 43,79 | 89,1 | 35,61 |
| ДП, ед. | 272,9 | 52,85 | 259,1 | 111,11 | 162,7 | 44,90 |
| ХР % | 87,8 | 30,36 | 119,2 | 49,82 | 109,6 | 30,35 |
| ХР, уд/мин | 72,6 | 17,81 | 78,6 | 22,64 | 52,8 | 11,44 |

Условные обозначения в таблице 13: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ПМ – пороговая мощность, ДП – двойное произведение, ХР – хронотропный резерв.

Показатели ВЭМ в группе 3 и подгруппах 1а и 2а различались аналогичным образом. По сравнению с подгруппой 2а, у больных СССУ не было лишь разницы по величине абсолютного и относительного значения ХР.

Таким образом, у больных вегетативной ДСУ отмечается снижение исходной ЧСС и ЧСС на максимуме нагрузки, по сравнению с больными группы 1. Значения этих показателей выше, чем у больных СССУ. В то же время величина ХР у больных ДСУ выше, чем в группе больных без нарушений функции СУ. У больных с СССУ, по сравнению с подгруппой 1а, отмеченные выше различия выражены особенно значимо.

Характеристика показателей ВСР у больных ДСУ при ОП. Исходные показатели временного, спектрального и геометрического анализа ВСР у больных группы 2, по сравнению с группой 1, отличаются большими значениями и характерны для состояния гиперпарасимпатикотонии. У больных группы 3 признаки гиперпарасимпатикотонии выражены в еще большей степени.

При пассивной ОП у больных с ваготонической ДСУ наблюдается уменьшение интервалов R-R (RRNN с 1118 ± 193 до 815 ± 165 мс, $p < 0,05$), уменьшение показателей ВСР (SDNN с $73,6 \pm 41,5$ до $54,1 \pm 26,1$ мс, $p < 0,001$; RMSSD с $71,7 \pm 52,9$ до $28,6 \pm 33,7$ мс, $p < 0,001$), повышение спектральной мощности LF компонента (LF_norm с $38,4 \pm 14,0$ до $75,7 \pm 11,5$ ед., $p < 0,01$) и снижение HF (HF_norm с $61,6 \pm 14,1$ до $24,3 \pm 11,5$ ед., $p < 0,01$). У больных с органической ДСУ – уменьшение интервалов R-R (RRNN с 1243 ± 180 до 1110 ± 171 мс, $p < 0,05$) и повышение мощности спектров LF компонента (LF с $1360,6 \pm 1839,4$ до $1439,0 \pm 1238,3$ мс², $p < 0,05$) и HF (HF с $2236,6 \pm 2475,6$ до $2471,7 \pm 3135,8$ мс², $p < 0,05$). Под влиянием ОП в группах 1-2 наблюдается уменьшение интегральных показателей ВСР, характеризующих ее в целом. Изменения показателей обусловлены увеличением ЧСС, централизацией ритма. Изменения спектральных показателей ВСР под влиянием ОП у больных с ВДСУ отличаются уменьшением показателей, характеризующих парасимпатический тонус, и увеличением показателей, отражающих активность симпатической составляющей ВНС. У больных группы 2 вагосимпатический баланс при ОП отличается большей реактивностью парасимпатической составляющей HF.

При модифицированной ОКП у больных с ваготонической ДСУ наблюдается увеличение показателей ВСР (SDNN с $73,6 \pm 41,5$ до $103,6 \pm 42,0$ мс, $p < 0,001$), повышение спектральной мощности LF компонента (LF с $1085,3 \pm 1234,9$ до $1555,1 \pm 992,7$ мс², $p < 0,001$), у больных с органической ДСУ – увеличение SDNN с $56,7 \pm 38,4$ до $65,0 \pm 24,9$ мс,

($p < 0,001$).

Влияние тилт-теста на хронотропную функцию сердца у больных ДСУ. Хронотропная реакция на ОП при тилт-тесте у больных группы 1-3 разная. Наиболее выраженный прирост ЧСС во время пробы наблюдался у больных 2-й группы. У больных группы 2 до начала тилт-теста и далее на 5-й и 10-й минутах теста величина ЧСС была меньше, чем в группе 1, затем значения ЧСС статистически значимо не различались. У больных группы 3 прирост ЧСС был минимальный, а кривая значений ЧСС была практически плоская.

Показатели дисперсии интервала Q-T у больных ДСУ. По большинству показателей группы не различались, за исключением продолжительности интервала Q-T (в группе 2 больше, чем в группе 1 ($p < 0,002$), в группе 3 больше, чем в подгруппе 1а ($p < 0,05$)). При корреляционном анализе отмечается наиболее тесная взаимосвязь показателей ЭКГ с возрастом больных. Наличие у больных ЖЭС ассоциируется с меньшими значениями показателей дисперсии интервала Q-T, особенно значимо это определено у больных группы 3. У больных группы 2 при наличии синдрома ранней реполяризации желудочков величина Q-Tcd больше, чем в его отсутствии.

Особенности ЭхоКГ у больных ДСУ. Практически все показатели ЭхоКГ у больных группы 2 статистически значимо больше, чем в группе 1 (за исключением фракции выброса левого желудочка и диастолического размера правого желудочка). Больные группы 3 и подгрупп 1а и 2а по показателям ЭхоКГ не различались.

В таблице 14 приведены данные по частоте выявления склеродегенеративных изменений структур сердца. В процентном отношении атеросклероз аорты встречался чаще у больных группы 2, чем у больных группы 1 ($p < 0,05$), а у больных группы 3 чаще, чем в подгруппе 1а ($p < 0,02$). По другим признакам группы 1 и 2 не различались, за исключением признака наличия стеноза устья аорты, случаев которого в группе 1 не было, а в группе 2 был найден у 4 больных. В группе 3, по сравнению с подгруппой 1а, были получены различия по количеству больных с фиброзными изменениями клапанного аппарата и структур сердца ($p < 0,01$), и по количеству больных со стенозом устья аорты ($p < 0,05$). Больные группы 3 отличались от подгруппы 2а только по количеству случаев аортальных стенозов ($p < 0,05$). При сравнении групп по признаку наличия гипертрофии левого желудочка выявлено, что таких больных в группе 2 статистически значимо больше ($\chi^2 = 9,36$; $p < 0,01$), чем в группе 1.

Таблица 14

Частота склеродегенеративных изменений структур сердца
и гипертрофии миокарда левого желудочка

| Показатели | Группа 1 | | Группа 2 | | Группа 3 | |
|--|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Атеросклероз аорты | 29 | 18,2 | 78 | 27,4 | 58 | 89,1 |
| Уплотнение и утолщение клапанных структур | 2 | 1,52 | 2 | 0,96 | 2 | 8,33 |
| Фиброзные изменения | 1 | 0,76 | 8 | 3,74 | 7 | 24,1 |
| Фиброз и кальциноз | 2 | 1,52 | 2 | 0,96 | 4 | 15,4 |
| Стеноз устья аорты | 0 | 0 | 4 | 1,9 | 4 | 15,4 |
| Всего больных со склеродегенеративными изменениями | 34 | 21 | 94 | 31,3 | 74 | 76,3 |
| Гипертрофия левого желудочка | 36 | 21,5 | 107 | 35,7 | 53 | 54,6 |

В группе 3 в целом значительно больше (76,3%) выявлялось склеродегенеративных изменений клапанного аппарата и других структур сердца. По данным рангового корреляционного анализа ряд показателей ЭхоКГ имели средней силы прямую корреляционную связь с возрастом больных.

Изменение ЭФП у больных групп 2 и 3 при длительном наблюдении по данным ЧПЭС. Длительное наблюдение осуществлялось за 104 больными группы 2 (средний возраст $39,3 \pm 18,2$ года, мужчин было – 14, женщин – 8) и 106 больными группы 3 (средний возраст больных был $63,0 \pm 12,2$ года, мужчин было – 6, женщин – 6). Интервал времени от 221 до 2608 дней (средний период наблюдения – $1023,3 \pm 644,9$ дня; ДИ 737,3 – 1039,3 дня; медиана – 1056 дней). Статистически значимых изменений ЭФП при длительном наблюдении по данным ЧПЭС у больных в группах 2 и 3 не было (за исключением ТВ в группе, значение которого увеличилось – $p < 0,05$).

Исходные данные ХМ ЭКГ и результаты последующего наблюдения у больных группы 2 показывают, что уменьшилась величина ЧСС_{макс_сутки}, увеличилась минимальная продолжительность СА блокад 2 ст., а у 4 (12,9%) больных появились эпизоды ОСУ.

Анализ выживаемости больных СССУ при длительном наблюдении. 106 больных (62 женщины, 44 - мужчины, средний возраст $65,2 \pm 9,6$ лет) с СССУ, находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике областного кардиологического диспансера с 1995 по 2004 год, составили изучаемые когорты. В 1-ю группу (коhorta А) вошли 53 больных с СССУ с имплантированным

больных с СССУ с имплантированным электрокардиостимулятором, во 2-ю группу (когорта Б) – 53 больных, получавших базисную медикаментозную терапию. Всем больным имплантировались ЭКС типа VVI.

Средняя длительность наблюдения всех больных ($n=102$) – 1519 ± 1197 дня (от 61 до 3686 дней), медиана – 1450 дней. Среди больных когорты А умерло 4 больных (7,6%), когорты Б – 8 больных (16,3%), разница статистически не достоверна ($Z = -0,75840$ $p > 0,05$). В общей группе смертность за период наблюдения (4,16 года) составила 11,7%, или за год в среднем 2,8%.

Влияние ЭФП на прогноз выживаемости больных СССУ и вероятность имплантации ЭКС определялись методом пропорционального регрессионного анализа Кокса. Проведенный статистический анализ данных по влиянию на смертность больных СССУ не выявил прогностически значимых показателей. Из числа всех изучавшихся показателей на вероятность развития события – имплантации электрокардиостимулятора – для большинства из них также не было определено статистически значимых зависимостей, за исключением одного – возраста больных ($\chi^2=6,47$; $p < 0,02$).

Результаты дискриминантного анализа показателей инструментальных методов диагностики и клинических данных. Зоны значений последних для больных групп 1-3 в выражении $M \pm 2STD$ показателей, характеризующих функцию автоматизма СУ, часто перекрываются. В этой связи нами проведено определение чувствительности и специфичности основных показателей автоматизма СУ, результаты приведены в таблице 15.

Показатели автоматизма СУ в диагностике ДСУ отличаются низкой чувствительностью и высокой специфичностью, причем показатели урежающей ЧПЭС характеризуются лучшими значениями чувствительности, по сравнению с традиционными показателями ЧПЭС, особенно у больных СССУ.

При дискриминантном анализе наибольший процент (93,5%) правильной классификации больных 1-3 групп достигается при использовании 14 показателей, получаемых при применении методов ХМ ЭКГ, ЧПЭС, ВЭМ и клинических признаков. Процент правильной классификации при применении данного набора признаков составил для больных 1-й группы – 91,2%, для больных 2-й группы – 94%, а для больных 3-й группы – 100%.

Данные статистики показателей, вошедших в модель линейной дискриминантной функции (ЛДФ) следующие: из показателей ХМ ЭКГ

Информативность показателей характеризующих автоматизм
синусового узла у больных ВДСУ и СССУ

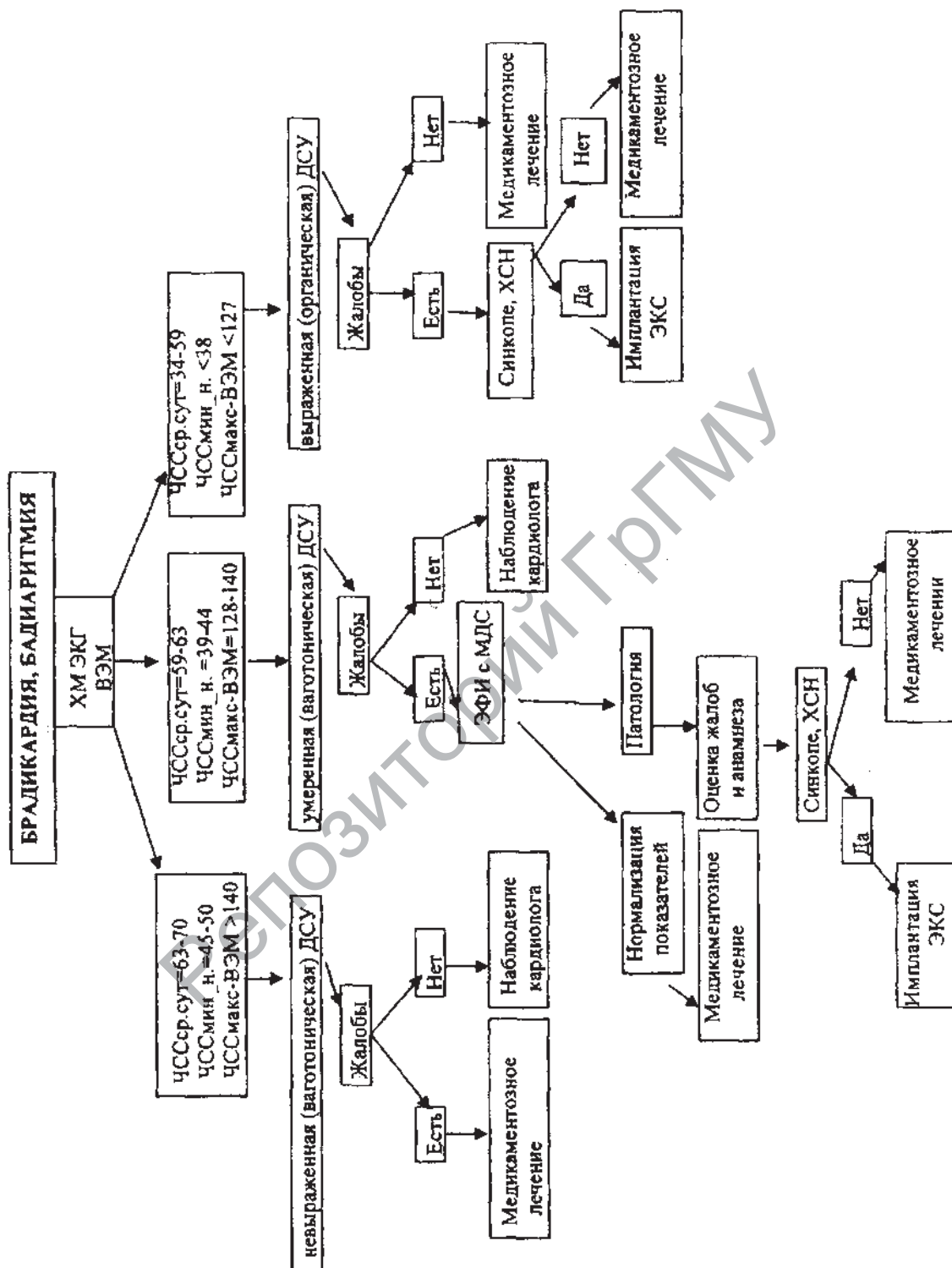
| Показатели | Se, % | Sp, % | ПцПР, % | ПцОР, % |
|---------------------------|-------|-------|---------|---------|
| У больных группы 2 (ВДСУ) | | | | |
| ВСАП | 6,7 | 93,5 | 67,9 | 32,7 |
| ВВФСУ | 51,1 | 94,7 | 95,2 | 48,3 |
| КВВФСУ | 29,4 | 93,3 | 90,1 | 38,9 |
| ВСАПм | 20,3 | 93,8 | 93,5 | 20,8 |
| КВВФСУ _м | 18,0 | 95,9 | 94,4 | 23,3 |
| КВВФСУ _м | 12,9 | 93,9 | 88,9 | 22,1 |
| ИВСУ | 40,9 | 100,0 | 100,0 | 13,9 |
| St-St last | 43,3 | 100,0 | 100,0 | 13,9 |
| Hyst | 12,8 | 100,0 | 100,0 | 13,9 |
| ЧССмин-ночь | 31,0 | 100,0 | 100,0 | 36,1 |
| ЧСС _{ср-сут} | 10,2 | 97,6 | 91,2 | 30,9 |
| У больных группы 3 (СССУ) | | | | |
| ВСАП | 21,4 | 93,5 | 57,1 | 74,6 |
| ВВФСУ | 82,3 | 94,7 | 86,4 | 92,9 |
| КВВФСУ | 63,9 | 93,3 | 79,6 | 86,3 |
| ВСАПм | 35,7 | 93,8 | 83,3 | 62,5 |
| КВВФСУ _м | 78,9 | 95,9 | 93,8 | 85,5 |
| КВВФСУ _м | 41,0 | 93,9 | 89,3 | 56,1 |
| ИВСУ | 89,3 | 100,0 | 100,0 | 78,6 |
| St-St last | 96,4 | 100,0 | 100,0 | 91,7 |
| Hyst | 89,3 | 100,0 | 100,0 | 78,6 |
| ЧССмин-ночь | 70,1 | 100,0 | 100,0 | 78,8 |
| ЧСС _{ср-сут} | 46,4 | 97,6 | 94,5 | 67,0 |

Условные сокращения в таблице: Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПцПР – предсказательная ценность положительного результата, ПцОР – предсказательная ценность отрицательного результата.

в модель ЛДФ вошли – ЧСС_{мин_н}, макс.длит.СА-бл, ЧСС_{макс_с}, ЧСС_{макс_д}, ЧСС_{ср_с}, ЧСС_{ср_д}, ЧСС_{мин_д}, из показателей ЧПЭС – ВВФСУ, КВВФСУ, Р-Р_{ср_мдс}, ВВФСУ_{мдс}, ВЭМ - ХР, ЧСС_{макс-ВЭМ}, из клинических показателей – обмороки.

Опираясь на результаты проведенного исследования, данные дискриминантного анализа, можно рекомендовать использование в клинической практике комплекса методов диагностики ДСУ на основе полученных уравнений ЛДФ для классификации групп. С учетом изложенного, считаем необходимым предложить алгоритм диагностики и лечения больных с ДСУ [28, 37].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДСУ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Метод урежающей стимуляции предсердий позволяет определять новые информативные показатели автоматизма синусового узла: интервал выскальзывания синусового узла (ИВСУ), максимальный интервал урежения (St-St_{last}), гистерезис синусового узла (Hyst). Значения показателей ИВСУ, St-St_{last} у больных с ваготонической (1136,8±212,4 мс; 1210,9±199,7 мс) и органической ДСУ (1240,0±202,5 мс; 1308,6±198,8 мс) увеличены ($p < 0,001$) по сравнению с группой кардиологических больных с неизменной функцией синусового узла (835,1±89,6 мс; 902,3±86,3 мс). Данные показатели характеризуют свойство автоматизма СУ конкурировать с норморитмическим искусственным источником ритма, не основанное на механизме сверхчастого подавления («феноменом высвобождения СУ») [10, 26, 39, 41, 49, 59, 60].

2. Классификация больных ДСУ по группам и дифференциальная диагностика может быть реализована с использованием набора показателей (ЧСС_{мин_н}, макс.длит.СА-бл, ЧСС_{макс_с}, ЧСС_{макс_д}, ЧСС_{ср_с}, ЧСС_{ср_д}, ЧСС_{мин_д}, ВВФСУ, КВВФСУ, Р-Р_{ср_мдс}, ВВФСУ_{мдс}, ХР, ЧСС_{макс-ВЭМ}) в 93,5% случаев, получение которых доступно во многих лечебных учреждениях с помощью уравнений линейной дискриминантной функции [28, 51, 53].

3. Частая электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут на фоне МДС приводит к увеличению показателей автоматизма СУ (ВВФСУ и КВВФСУ по данным ЧПЭС) у больных с ваготонической ДСУ и у больных с неизменной функцией СУ, что отражает эффект ремоделирования его внутренних свойств. В 1-й группе увеличилось ВВФСУ (с 742,2±54,3 до 783,3±69,7 мс, $p < 0,01$), во 2-й группе ВВФСУ (с 902±172,2 до 979,4±199,9 мс, $p < 0,05$) и КВВФСУ (с 242±70,9 до 285,6±91,3 мс, $p < 0,05$). Устранение вегетативного модулирующего воздействия способствует проявлению электрофизиологического ремоделирования СУ при частой электрической стимуляции предсердий [30, 54].

4. У больных ваготонической ДСУ и СССУ по данным анализа кривых атриовентрикулярного проведения, получаемых при программированной ЧПЭС, в сочетании с результатами фармакологических проб выявляется высокая частота (45,1% и 36,8% соответственно) латентных нарушений проводимости [1, 27, 38].

5. Установлена значимая взаимосвязь возраста больных и электрофизиологических показателей сердца, характеризующих функцию автоматизма СУ. С увеличением возраста больных автоматизм синусово-

го узла и ЧСС снижается, а значение показателя ВВФСУ после МДС увеличивается в линейной зависимости: $y = 603,42 + 7,547 \cdot x$, где y – показатель ВВФСУ_т, x – возраст больного [16, 20, 24, 33].

6. Характер регуляторных и адаптационных реакций организма у больных с ваготонической и органической ДСУ по данным метода анализа ВСР в сочетании с пассивной ортостатической пробой различен. При пассивной ОП у больных с ваготонической ДСУ наблюдается уменьшение показателей ВСР (SDNN с $73,6 \pm 41,5$ до $54,1 \pm 26,1$ мс, $p < 0,001$; RMSSD с $71,7 \pm 52,9$ до $28,6 \pm 33,7$ мс, $p < 0,001$), повышение спектральной мощности LF компонента (LF_{погт} с $38,4 \pm 14,0$ до $75,7 \pm 11,5$ ед., $p < 0,01$) и снижение HF (HF_{погт} с $61,6 \pm 14,1$ до $24,3 \pm 11,5$ ед., $p < 0,01$), что свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы. У больных с органической ДСУ – уменьшение интервалов R-R (RRNN с 1243 ± 180 до 1110 ± 171 мс, $p < 0,05$) и повышение мощности спектров LF компонента (LF с $1360,6 \pm 1839,4$ до $1439,0 \pm 1238,3$ мс², $p < 0,05$) и HF (HF с $2236,6 \pm 2475,6$ до $2471,7 \pm 3135,8$ мс², $p < 0,05$) [9, 11, 13, 50, 57].

7. При модифицированной ОКП у больных с ваготонической и органической ДСУ наблюдается увеличение показателей ВСР (SDNN с $73,6 \pm 41,5$ до $103,6 \pm 42,0$ мс, $p < 0,001$), повышение спектральной мощности LF компонента (LF с $1085,3 \pm 1234,9$ до $1555,1 \pm 992,7$ мс², $p < 0,001$), у больных с органической ДСУ – увеличение SDNN с $56,7 \pm 38,4$ до $65,0 \pm 24,9$ мс, ($p < 0,001$). Способ модифицированной ОКП позволяет изучить показатели сердечной деятельности и вегетативной реактивности организма в динамических условиях, определить индивидуальные особенности рефлекторных реакций пациента в ответ на постоянно изменяющееся позиционное воздействие. По характеру своего воздействия на параметры регуляции сердечного ритма модифицированная ОКП является стресс-тестом [13, 18, 29].

8. По данным ЭхоКГ у больных с ваготонической ДСУ и СССУ частота склеродегенеративных изменений структур сердца выше, чем у кардиологических больных того же возраста, но без признаков патологии СУ (31,3% и 76,3% против 21% для больных с ваготонической, органической ДСУ и группой сравнения; $p < 0,01$) [31].

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Статьи в научных журналах

1. Transesophageal atrial programmed pacing for assessment of AV conduction function / V.A. Snezhitsky, P.A. Baranovsky, T.S. Roman, L.K. Kulsha, A.V. Rakov, V.N. Volkov, M.M. Chirko, I.A. Simonenko // RBM. - 1994. - Vol.16, N 3/4. - P. 120-123.
2. Snezhitsky V. Characteristic of patients with sinus node dysfunction // Przegląd Lekarski. – 2002. - Vol. 59, N 9. – P. 709-710.
3. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла: вопросы диагностики и лечения // Медицинские новости. – 2003.-№ 1.– С. 22-26.
4. Снежицкий В.А. Значение холтеровского мониторирования электрокардиограммы в диагностике вегетативной дисфункции синусового узла // Здравоохранение. – 2003. - № 3. – С. 40-44.
5. Снежицкий В.А. Новые возможности чреспищеводной электрокардиостимуляции в оценке функции синусового узла // Медицинские новости. – 2003. - № 4. – С. 71-74.
6. Снежицкий В.А. Модель поворотного стола для тилт-теста // Медицинские новости. – 2003. - № 5. – С. 69-71.
7. Снежицкий В.А. Современные аспекты диагностики и лечения дисфункций синусового узла // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 7. – С. 4-7.
8. Снежицкий В.А. Современные аспекты диагностики синкопальных состояний // Здравоохранение. – 2003. - № 10. – С. 33-38.
9. Снежицкий В.А. Влияние ортостатической пробы на показатели вариабельности сердечного ритма у больных с вегетативной дисфункцией синусового узла // Медицинская панорама. - 2003. - № 8. – С. 63-67.
10. Снежицкий В.А. Диагностическая эффективность урежающей стимуляции предсердий в распознавании органической и вегетативной дисфункции синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2003. - № 4. – С. 36-39.
11. Снежицкий В.А. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ваготонической дисфункцией синусового узла при проведении ортостатической пробы // Вестник Аритмологии. - 2003. – Т. 33. – С. 28-34.
12. Снежицкий В.А. Анализ вариабельности желудочковых сокращений в оценке функции синусового узла и диагностике аритмий // Здравоохранение. – 2004. - № 3. – С. 27-31.

13. Снежицкий В.А. Адаптационные реакции организма при проведении пассивной ортостатической и модифицированной ортоклино-статической проб у больных с нормальной и нарушенной функцией синусового узла // Медицинская панорама. – 2004. - № 3. - С. 9-13.
14. Опыт применения программно-технического комплекса «Бриз-М» для анализа variability сердечного ритма / В.А. Снежицкий, В.И. Шишко, Т.С. Роман, Г.А. Мадекина, Ж.Г. Авер // Медицинские новости. – 2004. - № 8. – С. 113-117.
15. Снежицкий В.А. Методологические аспекты анализа variability сердечного ритма в клинической практике // Медицинские новости. – 2004. - № 9. – С. 37-44.
16. Снежицкий В.А. Влияние медикаментозной денервации сердца на электрофизиологические показатели у больных с органической и вегетативной дисфункцией синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2004. - № 2. – С. 77-80.
17. Снежицкий В.А. Синдром слабости синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2004. - № 3. – С. 9-13.
18. Снежицкий В.А., Шишко В.И. Модифицированная ортоклино-статическая проба // Медицинские новости. – 2004. - № 11. – С. 90-93.
19. Снежицкий В.А. Феномен электрофизиологического ремоделирования предсердий и синусового узла: механизмы развития и патогенез // Клиническая медицина. – 2004. - № 11. – С. 10-14.
20. Снежицкий В.А. Электрофизиологические показатели сердца у больных с вегетативной и органической дисфункцией синусового узла при фармакологических пробах // Медицинская панорама. – 2004. - № 9. – С. 15-18.
21. Снежицкий В.А. Variability сердечного ритма у больных с ваготонической дисфункцией синусового узла. // Здоровоохранение. – 2005. - № 1. – С. 2-4.
22. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Мадекина Г.А. Случай диагностики синдрома слабости синусового узла методом тилт-теста // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004. - № 3. – С. 71-72.
23. Снежицкий В.А. Динамика интервалов Р-Р электрокардиограммы в постстимуляционном периоде при электрофизиологическом исследовании сердца // Медицинская панорама. – 2004. - № 11. – С. 54-57.

24. Снежицкий В.А. Автоматизм синусового узла и возраст: диапазон значений электрофизиологических показателей и результаты корреляционного анализа // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2005. - № 1. – С. 60-64.
25. Снежицкий В.А. Сопоставление клинических данных с электрофизиологическими показателями сердца у больных с дисфункцией синусового узла // Медицинская панорама. – 2005. - № 1. – С. 33-37.
26. Снежицкий В.А. Способ определения гистерезиса синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2005. - № 1. – С. 86-90.
27. Снежицкий В.А. Функция атриовентрикулярного проведения у больных с вегетативной и органической дисфункцией синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2005. - № 2. – С. 69-73.
28. Снежицкий В.А., Манак Н.А. Алгоритмы диагностики и классификации дисфункций синусового узла // Медицинская панорама. – 2005. - № 4 (50). – С. 64-65.
29. Снежицкий В.А. Оценка адаптационных реакций организма у больных с нормальной и нарушенной функцией синусового узла в условиях ортоклиностатического стресс-теста // Кардиология. – 2005. - № 8. – С. 47-48.
30. Снежицкий В.А., Роман Т.С., Шишко В.И. Влияние чреспищеводной электрической стимуляции предсердий на показатели автоматизма синусового узла // Здоровоохранение. – 2005. - № 10. – С. 2-4.
31. Снежицкий В.А. Высокая частота склеродегенеративных изменений структур сердца у больных с дисфункцией синусового узла // Медицинские новости. – 2005. - № 10. – С. 92-95.

Статьи в рецензируемых сборниках

32. Снежицкий В.А. Электрофизиологические показатели сердца у больных с органической и вегетативной дисфункцией синусового узла и синкопальными состояниями // Труды Гродн. гос. мед. ун-та (к 45-летию университета). – Гродно, 2003. – С. 118-120.
33. Снежицкий В.А., Роман Т.С., Шишко В.И. К вопросу о нормативах показателей автоматизма синусового узла // Материалы научно-практ. конф., посв. 60-летию 2-й гор. клин. больницы г. Гродно. – Гродно, 2004. – С. 217-221.
34. Снежицкий В.А. Вегетативная дисфункция синусового узла: значение динамики частоты сердечных сокращений при функциональных

- пробах / Актуальные вопросы кардиологии. // Сборник научных трудов под ред. Н.А. Манака. Вып. 2. Мн., 2002. – С. 364-366.
35. Снежицкий В.А. Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных с вегетативной дисфункцией синусового узла / Актуальные вопросы кардиологии. Сборник научных трудов / Под редакцией Н.А. Манака. Вып. 2. Мн., 2002. – С. 361-363.
36. Снежицкий В.А. Данные комплексного обследования больных с вегетативной дисфункцией синусового узла // 200 лет гос. службе управления здравоохранением Гродненщины: материалы науч.-практ. конф. – Гродно, 2002. – С. 152-159.
- Учебно-методическое пособие**
37. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла: классификация, диагностика и лечение: Учеб.-методич. пособие / В.А. Снежицкий. – Гродно, ГГМУ, 2005. – 28 с.
- Тезисы**
38. Transesophageal atrial programmed pacing for assessment of AV conduction function / V.A. Snezhitsky, P.A. Baranovsky, T.S. Roman, L.K. Kulsha, A.V. Rakov, V.N. Volkov, M.M. Chirko, I. Simonenko // Abstracts of 9-th International Congress «CARDIOSTIM-94» / Eur. J. Cardiac Pacing and Electrophysiology. - 1994. - Vol. 4, N 2. - P. 30.
39. Snezhitsky V. A., Baranovsky P.A., Gordienko M. A. Decremental mode of transesophageal atrial pacing: new approach in evaluation of sinus node dysfunction // Abstracts of 10th International Congress «CARDIOSTIM-96» / Eur. J. Cardiac Pacing and Electrophysiology. - 1996. – Vol. 6, N 1. – P. 251
40. Диагностическая значимость атриовентрикулярного узлового ускоренного ритма при пробе с атропином / В.А. Снежицкий, П.А. Барановский, М.А. Гордиенко, В.И. Борисюк // Тезисы докладов 9-го Республиканского съезда терапевтов. - Минск, 1996. - С. 158.
41. Снежицкий В.А, Барановский П.А., Гордиенко М.А. Метод чреспищеводной урежающей стимуляции предсердий в определении функции автоматизма синусового узла // Тезисы докладов 1-го конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ. - Москва, 1997.- С. 249.
42. Snezhitskiy V. Characteristic patients with sinus node dysfunction // Abstracts of 18-th European Congress of the International Society of Non-Invasive Cardiology / Przegląd Lekarski. - 2001. - Vol. 58, N 4. – P. 140.
43. Снежицкий В.А. Данные электрофизиологического исследования сердца у больных с идиопатической дисфункцией синусового узла //

- Тезисы докладов 10-го съезда терапевтов Республики Беларусь / Рецепт (приложение). - 2001. - С. 127.
44. Снежицкий В.А. Характеристика больных с вегетативной дисфункцией синусового узла // Тезисы докладов 10-го съезда терапевтов Республики Беларусь / Рецепт (приложение). - 2001.- С. 126.
 45. Снежицкий В.А. Клиническая характеристика больных с вегетативной дисфункцией синусового узла // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов / Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения. - Москва, 2001. - С. 349.
 46. Снежицкий В.А. Сочетание синдрома ранней реполяризации желудочков и вегетативной дисфункции синусового узла // Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии / Сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры госпитальной хирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова - С. Петербург, 2001. - С. 63-64
 47. Snezhitskiy V. Electrophysiological values in patients with autonomic sinus node dysfunction // Abstracts of 18-th European Congress of the International Society of Non-Invasive Cardiology / Przegląd Lekarski. – 2002. - Vol. 58, N 4. – P. 141.
 48. Снежицкий В.А. Динамика частоты сердечных сокращений у больных с вегетативной дисфункцией синусового узла. // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов / От исследований к клинической практике. – С. Петербург, 2002. - С. 384.
 49. Снежицкий В.А. Урежающая стимуляция предсердий в диагностике органической и вегетативной дисфункции синусового узла // Тезисы докладов международного конгресса по электрокардиостимуляции и электрофизиологии сердца «Кардиостим-2004» / Вестник аритмологии. - 2004. – Т. 35. – С. 73.
 50. Снежицкий В.А. Изменение показателей variability сердечного ритма у больных с вегетативной дисфункцией синусового узла. // Тезисы докладов международного конгресса по электрокардиостимуляции и электрофизиологии сердца «Кардиостим-2004» / Вестник аритмологии. - 2004. – Т. 35, Приложение А. – С. 150.
 51. Snezhitskiy V. Contemporary approaches to the classification of sinus node dysfunction // Abstracts of 15th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. / J. Cardiovasc. Surgery. – 2005. – Vol. 46 (Suppl. 1), N 3. – P. 129.

52. Snezhitskiy V., Azarova L.A., Madekina G.A. The results of follow-up of the patients with sick sinus syndrome // Abstracts of 15th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons / J. Cardiovasc. Surgery. – 2005. – Vol. 46 (Suppl. 1), N 3. – P. 129.
53. Снежицкий В.А. Современные подходы к классификации дисфункций синусового узла // Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов / Анналы аритмологии. - 2005. - № 2. – С. 38.
54. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Роман Т.С. Эффект электрофизиологического ремоделирования синусового узла при частой продолжительной электрической стимуляции предсердий // Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов / Анналы аритмологии. - 2005. - № 2. – С. 39.
55. Снежицкий В.А., Азарова Л.А., Мадекина Г.А. Результаты длительного наблюдения больных с синдромом слабости синусового узла // Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов / Анналы аритмологии. - 2005. - № 2. – С. 39.
56. Снежицкий В.А., Снежицкая Е.А., Роман Т.С. Характеристика нарушений ритма и проводимости у больных с дисфункцией синусового узла // Тезисы V съезда кардиологов РБ / Медицинские новости. – 2005. - № 8. – С.35.
57. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Роман Т.С. Влияние ортостаза на показатели автоматизма синусового узла // Тезисы V съезда кардиологов РБ / Медицинские новости. – 2005. - № 8. – С.36.
58. Показатели дисперсии интервала Q-T у больных с дисфункциями синусового узла / В.А. Снежицкий, В.И. Шишко, Т.С. Роман, О.М. Кропа / Тезисы V съезда кардиологов РБ // Медицинские новости. – 2005. - № 8. – С.36.

Патенты

59. Пат. 3660 РБ, МКИ А 61В 5/02. Способ диагностики дисфункции сино-атриального узла / Снежицкий В.А., Барановский П.А. - № 970167; Заявл. 24.03.1997; Опубл. 14.07.2000 // Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. - 2000. - № 12. - С.105.
60. Пат. 5055 РБ, МКИ А 61В 5/02. Способ определения интервала выскальзывания сино-атриального узла / Снежицкий В.А., Барановский П.А. - № 970477; Заявл. 28.08.1997; Опубл. 28.11.2002 // Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. - 2003. - № 1. - С. 87-91.

61. Пат. 1158 РБ, МКИ А 61В 5/02 Поворотный стол для проведения тилт-теста / Снежицкий В.А., Барановский П.А., Кравченко В.И., Белявский Б.И. - № и 20030004; Заявл. 03.01.2003; Оpubл. 09.09.2003 // Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. - 2003. - № 4. - С. 251-252.
62. Пат. 1460 РБ, МКИ А 61В 5/02 Поворотный стол для проведения модифицированной ортостатической пробы / Снежицкий В.А., Барановский П.А., Кравченко В.И., Белявский Б.И. - № и 20030481; Заявл. 17.11.2003; Оpubл. 01.04.2003 // Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. - 2004. - № 3. - С. 210.

Репозиторий ГрГМУ

Снежицкий Виктор Александрович

**ДИСФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА
(БРАДИКАРДИИ, БРАДИАРИТМИИ): ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИЯ,
КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Ключевые слова: дисфункция синусового узла, показатели автоматизма, чреспищеводная электрокардиостимуляция, фармакологические пробы, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, вариабельность сердечного ритма, ортостатические пробы, велоэргометрия, эхокардиография.

Объект исследования: 747 больных с заболеваниями сердца, из них – 213 без нарушений функции синусового узла, 402 - с ваготонической дисфункцией синусового узла, 132 - с органической дисфункцией синусового узла.

Цель исследования: изучение электрофизиологических и клинических особенностей характерных для ваготонического и органического типов ДСУ, разработка алгоритма диагностики и лечения, классификации болезни.

Методы исследования: электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, электрофизиологическое исследование сердца методом чреспищеводной электрической стимуляции сердца, холтеровское мониторирование, анализ вариабельности сердечного ритма, фармакологические пробы, ортостатические пробы.

Результаты исследования: изучены показатели автоматизма при ваготонической и органической дисфункции синусового узла, определены границы значений данных показателей на фоне медикаментозной денервации сердца в зависимости от возраста. Продемонстрирована высокая частота явных и латентных нарушений атриовентрикулярного проведения у больных с дисфункцией синусового узла. Показано значение частой продолжительной стимуляции предсердий в выявлении признаков феномена электрофизиологического ремоделирования синусового узла. Предложен новый метод исследования функции автоматизма синусового узла - урежающая чреспищеводная электрическая стимуляция предсердий. Разработан новый метод изучения показателей вариабельности сердечного ритма в динамических условиях. Показана высокая частота склеродегенеративных изменений структур сердца у больных с дисфункцией синусового узла. Предложены классификация дисфункций синусового узла и алгоритм диагностики и лечения.

Область применения: кардиология.

Сняжыцкі Віктар Аляксандравіч

**ДЫСФУНКЦЫІ СІНУСОВАГА ВУЗЛА
(БРАДЗІКАРДЫІ, БРАДЗІАРЫТМІІ): ЭЛЕКТРАФІЗІЯЛАГІЧНЫЯ
МЕХАНІЗМЫ ПАТАГЕНЕЗУ, КЛАСІФІКАЦЫЯ, КЛІНІКА,
ДЫФЕРЭНЦЫЯЛЬНАЯ ДЫЯГНОСТЫКА**

Ключавыя словы: дысфункцыя сінусовага вузла, паказчыкі аўтаматызму, чэразстрававодная электракардыястымуляцыя, фармакалагічныя пробы, халтэраўскае маніторыраванне электракардыяграмы, варыябельнасць сардэчнага рытму, артастатычныя пробы, велаэргаметрыя, рэхакардыяграфія.

Аб'ект даследавання: 747 хворых з захворваннямі сэрца, з іх – 213 без парушэнняў функцыі сінусовага вузла, 402 – з вагatanічнай дысфункцыяй сінусовага вузла, 132 – з арганічнай дысфункцыяй сінусовага вузла.

Мэта даследавання: вывучэнне электрафізіялагічных і клінічных асаблівасцяў характэрных для вагatanічнага і арганічнага тыпаў ДСУ, распрацоўка алгарытма дыягностыкі і лячэння, класіфікацыі хваробы.

Метады даследавання: электракардыяграфія, рэхакардыяграфія, велаэргаметрыя, электрафізіялагічнае даследаванне сэрца метадам чэразстрававоднай электрычнай стымуляцыі сэрца, халтэраўскае маніторыраванне, аналіз варыябельнасці сардэчнага рытму, фармакалагічныя пробы, артастатычныя пробы.

Вынікі даследавання: вывучаны паказчыкі аўтаматызму пры вагatanічнай і арганічнай дысфункцыі сінусовага вузла, вызначаны межы значэнняў дадзеных паказчыкаў на фоне медыкаментознай дэнервацыі сэрца ў залежнасці ад узросту. Прадэманстравана высокая частата яўных і латэнтных парушэнняў атривентрыкулярнага правядзення ў хворых з дысфункцыяй сінусовага вузла. Паказана значэнне частай працяглай стымуляцыі перасэрдыя ў выяўленні прыкмет феномена электрафізіялагічнага рэмадэлявання сінусовага вузла. Прапанаваны новы метады даследавання функцыі аўтаматызму сінусовага вузла – уражальная чэразстрававодная электрычная стымуляцыя перасэрдыя. Распрацаваны новы метады вывучэння паказчыкаў варыябельнасці сардэчнага рытму ў дынамічных умовах. Паказана высокая частата склералэгенератыўных змяненняў структур сэрца ў хворых з дысфункцыяй сінусовага вузла. Прапанаваны класіфікацыя дысфункцыі сінусовага вузла і алгарытм дыягностыкі і лячэння.

Галіна прымянення: кардыялогія.

SUMMARY

Snezhitskiy Victor Aleksandrovich

**SINUS NODE DYSFUNCTIONS
(BRADYCARDIAS, BRADYARRHYTHMIAS): ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

Key words: sinus node dysfunction (SND), automatism values, transesophageal atrial pacing, pharmacological tests, Holter's monitoring of ECG, cardiac rhythm variability, orthostatic tests, exercise test, echocardiography.

Object of the study: 747 patients with cardiac diseases; 213 of them without SND, 402 – with vagotonic SND, 132 – with organic SND.

Aim of the study: studying electrophysiological and clinical peculiarities typical of vagotonic and organic types of SND, elaboration of diagnostics and treatment algorithm, disease classification.

Methods of the study: electrocardiography, echocardiography, exercise test, electrophysiological examination of the heart by transesophageal atrial pacing, Holter's monitoring, cardiac rhythm variability assessment, pharmacological tests, orthostatic tests.

Results of the study: the values of automatism in vagotonic and organic SND have been studied, the limits of the meanings of these values depending on age have been determined. A high incidence of obvious and latent atrial-ventricular conduction disturbance has been demonstrated in patients with SND. The significance of frequent prolonged atrial stimulation in revealing the signs of the phenomenon of electrophysiological sinus node remodeling has been shown. A new method of reducing transesophageal electric atrial stimulation has been suggested for the examination of sinus node automatism function. A new method of studying cardiac rhythm variability indices in dynamic conditions has been elaborated. A high rate of sclerodegenerative changes of heart structures in patients with SND has been shown. Classification of SNDs, diagnostics and treatment algorithm have been proposed.

Field of employment: cardiology.

Научное издание

СНЕЖИЦКИЙ Виктор Александрович

**ДИСФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА
(БРАДИКАРДИИ, БРАДИАРИТМИИ):
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Сдано в набор 2.12.2005. Подписано в печать 8.12.2005.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Печать RISO.
Усл. печ. л. 2,44. Уч.-изд. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ 161 п.

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0133347 от 29.06.2004. Ул. Горького, 80, 230015, Гродно.

Отпечатано на ризографе в издательском отделе
учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
Ул. Горького, 80, 230015, Гродно.