

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **17024**

(13) **С1**

(46) **2013.04.30**

(51) МПК

A 61B 5/02 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
СИНУСОВОГО УЗЛА**

(21) Номер заявки: а 20100361

(22) 2010.03.11

(43) 2011.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Александрович; Дешко Михаил Сергеевич; Раков Александр Владимирович; Шпак Наталья Вячеславовна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) МЕДВЕДЕВ М.М. Вестник аритмологии. - 2003. - № 32. - С. 24-30.

KZ 8210 А, 1999.

UA 50063 А, 2002.

СНЕЖИЦКИЙ В.А. Медицинские новости. - 2003. - № 1. - С. 22-26.

RU 96103612 А, 1998.

(57)

Способ дифференциальной диагностики органической и вегетативной дисфункции синусового узла, заключающийся в том, что проводят суточное мониторирование электрокардиограммы, на суточной электрокардиограмме выделяют 75000 последовательных RR интервалов, рассчитывают по обобщенной формуле Симпсона значение интеграла суточной частоты сердечных сокращений как площадь фигуры под кривой, образованной RR интервалами, и диагностируют органическую дисфункцию синусового узла, если полученное значение интеграла больше 76552155, или вегетативную дисфункцию синусового узла, если полученное значение интеграла больше 68733847, но меньше либо равно 76552155.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии и функциональной диагностике, и может быть использовано для дифференциальной диагностики органической и вегетативной дисфункции синусового узла (ДСУ).

Дифференциальная диагностика органической и вегетативной ДСУ представляет сложную клиническую задачу и требует учета анамнестических, клинических и данных инструментального обследования пациента, поскольку обе формы манифестируют нарушением функции ритмовождения синусового узла и имеют в своей основе одинаковые электрофизиологические феномены (снижение частоты генерации импульсов, нарушение проведения от синусового узла к предсердиям, подавление синусового узла эктопическими стимулами). Вместе с тем органическая и вегетативная ДСУ имеют существенные патогенетические различия, т.к. органическая ДСУ обусловлена необратимым поражением клеток-пейсмекеров, а также перинодальной зоны, и требует имплантации кардиостимулятора, тогда как вегетативная ДСУ обусловлена избыточными парасимпатическими влияниями на синусовый узел и может быть частично нивелирована путем нормализации

ВУ 17024 С1 2013.04.30

симпатовагусного дисбаланса. Различия в отношении тактики ведения пациентов и их прогноза и обуславливают целесообразность проведения дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ.

Известен способ дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ при помощи фармакологической пробы с последовательным внутривенным введением β -адреноблокатора пропранолола 0,2 мг/кг массы тела со скоростью 1 мг/мин и, через 10 мин, М-холинолитика атропина в дозе 0,04 мг/кг массы тела за 2 мин, за счет чего развивается полная медикаментозная денервация сердца, в условиях которой становится возможным определение истинного синусового ритма (ИСР). Измеренное значение сравнивают с должным, рассчитанным по формуле $ИСР = 118,1 - (0,57 \times \text{возраст})$, при этом у лиц с вегетативной ДСУ моложе 45 лет фактическое значение отклоняется от расчетного не более чем на $\pm 14\%$, а для лиц старше 45 лет - $\pm 18\%$. Величина ИСР меньше нижней границы нормы указывает на органическую ДСУ [Jouse A.D., Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man // *Cardiovasc. Res.* - 1970. - Vol. 4. - No. 2. P. 160-164].

Известен способ дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ, в основе которого лежит выполнение чреспищеводного электрофизиологического исследования в сочетании с описанной выше медикаментозной денервацией сердца. При этом проводят четырехступенчатую (на четырех частотах) асинхронную электростимуляцию предсердий в течение 30 секунд на каждой ступени и после отключения электрокардиостимулятора измеряют время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) как интервал от последнего спайка электростимулятора до начала первой волны Р синусового происхождения, после чего определяют скорректированное значение показателя (КВВФСУ) как разницу между измеренным ВВФСУ и усредненным значением синусового цикла, полученным по длине 4-5 спонтанных синусовых циклов перед каждой очередной серией стимуляции предсердий. При значении КВВФСУ более 450 мс в условиях полной вегетативной блокады диагностируют органическую ДСУ, тогда как при вегетативной ДСУ устранение регуляторных влияний автономной нервной системы на синусовый узел приводит к нормализации КВВФСУ [Пучков А.Ю., Харченко Ю.М. Клинико-электрокардиографические особенности синдрома слабости синусового узла (СССУ). - Л., 1984. 18 с.].

Однако данные способы не лишены погрешностей, поскольку атропин может удлинять преавтоматическую паузу за счет облегчения входа импульсов в синусовый узел, а пропранолол - укорачивать, вызывая блокаду входа. В обоих случаях имеет место парадоксальная реакция, требующая специального анализа и дообследования [Шульман В.А. Функциональные тесты в диагностике синдрома слабости синусового узла / *Кардиология.* 1984. - Т. 24. - № 12. - С. 109-113].

С другой стороны, фармакологические тесты имеют свои противопоказания и повышают риск осложнений при электрофизиологическом исследовании [Дупляков Д.В., Сысуенкова Е.В. Жизнеопасные осложнения при проведении чреспищеводной стимуляции предсердий // *Вестник аритмологии.* - 2004. - № 36. - С. 71-74.].

Наиболее близким к заявляемому является способ дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ на основе холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) (Медведев М.М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла // *Вест. Аритмол.* 2003. № 32. С. 24-30.). Метод требует комплексной оценки всех полученных данных индивидуально у отдельного пациента. Так, снижение минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (при ее определении за 1 мин) ниже 35 уд/мин в сочетании со средней ЧСС во время ночного сна менее 45 уд/мин; наличие большого количества выраженных (более 2,5-3,0 с) пауз более характерно для органической ДСУ, чем для вегетативной. Выявление ригидной синусовой брадикардии или ригидных замещающих ритмов с минимальной вариабельностью RR интервалов, сопровождающихся снижением мощности спектра в диапазоне высоких частот, является характерным признаком органической ДСУ, тогда как для вегетативной ДСУ ха-

рактерна брадикардия с высокой вариабельностью RR интервалов и с нормальной или повышенной мощностью спектра в указанном диапазоне. Для пациентов с вегетативной ДСУ характерно наличие большого числа эпизодов спонтанного подъема ЧСС во время ночного сна, на графике ЧСС отсутствуют линейные участки, на которых ЧСС практически не меняется в течение десятков минут, что отсутствует при органическом поражении. У больных с вегетативной ДСУ, как правило, не встречается хронотропная недостаточность и при достаточно интенсивных нагрузках (если их выполнению не препятствует тяжесть состояния больного, сопутствующая патология и детренированность) у них развивается адекватный прирост ЧСС. У больных с органической ДСУ, наоборот, в большинстве случаев отмечается сочетание признаков, указывающих на патологию синусового узла (ригидных брадикардий, хронотропной недостаточности, нарушений проведения). Диагностическая значимость при выполнении ХМ ЭКГ возрастает при сочетании с описанными выше фармакологическими пробами.

Как видно, для дифференциального диагноза между органической и вегетативной ДСУ требуется сочетание многих признаков, при этом заключение все же имеет стохастический характер и не исключает вероятность ошибочного заключения.

Задача изобретения - расширение арсенала объективных способов дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ.

Поставленная задача решается путем проведения суточного мониторинга электрокардиограммы, на суточной электрокардиограмме выделяют 75000 последовательных RR интервалов, рассчитывают по обобщенной формуле Симпсона значение интеграла суточной частоты сердечных сокращений как площадь фигуры под кривой, образованной RR интервалами, и диагностируют органическую дисфункцию синусового узла, если полученное значение интеграла больше 76552155, или вегетативную дисфункцию синусового узла, если полученное значение интеграла больше 68733847, но меньше либо равно 76552155.

Способ осуществляют следующим образом. Проводят ХМ ЭКГ в условиях свободной двигательной активности в течение 24 часов с периодами активной физической нагрузки и отдыха, бодрствования и сна. При помощи программного обеспечения, в котором осуществляют анализ суточной ЭКГ, из файла ХМ ЭКГ на кардиорегистраторе "Кардиотехника" ("ИНКАРТ", г. Санкт-Петербург) выгружают последовательность RR интервалов в формате *.RRI. RR интервалы представляют собой набор числовых данных, равноотстоящих друг от друга. Вычисляем интеграл как площадь фигуры под кривой, образованной RR интервалами по обобщенной формуле Симпсона:

$$\int_a^b f(x)dx = \frac{h}{3} \left(f_0 + f_{2m} + 2 \sum_{i=0}^{m-2} f_{2(i+1)} + 4 \sum_{i=0}^{m-1} f_{2i+1} \right),$$

где [a, b] - интервал интегрирования;

h - шаг интегрирования;

n - число узлов интерполирования (частичных отрезков, на которые разбивается интервал [a, b]), причем n - четное число, т.е. n = 2m).

Для диагностики ДСУ достаточно 75000 RR интервалов, поскольку указанное количество обеспечивает учет и дневной, и ночной записей. Интеграл суточной ЧСС рассчитывают по вышеуказанной формуле с использованием разработанного программного приложения для ускорения вычислений. При значении обобщенного интеграла Симпсона больше 76552155 диагностируют органическую дисфункцию синусового узла, а менее либо равном 76552155, но более 68733847, приходят к заключению о вегетативной ДСУ.

На первом этапе предложенным способом обследован 131 человек. Из них у 82 лиц (54 мужчины, 28 женщин, средний возраст 44 ± 16 лет) функция СУ не была нарушена, и они составили группу сравнения. У 49 пациентов (32 мужчины, 17 женщин, средний возраст 46 ± 19 лет) при комплексном обследовании выявлены различные варианты ДСУ. Между группами отсутствовали значимые различия по половозрастному составу.

ВУ 17024 С1 2013.04.30

В табл. 1 отражены результаты обследования в группах с нормальной функцией СУ и различными вариантами ДСУ в виде $M \pm STD$, где M - среднее значение, STD - стандартное отклонение.

Таблица 1

Результаты обследования в группах

Изучаемые параметры*	Группы				P**
	Нормальная функция СУ		ДСУ		
	M	STD	M	STD	
ЧССср.д	80	10	63	12	0,0000
ЧССмин.д	58	8	46	8	0,0000
ЧССмакс.д	127	22	106	24	0,0000
ЧССср.н	64	8	51	10	0,0000
ЧССмин.н	55	7	43	8	0,0000
ЧССмакс.н	90	13	75	17	0,0000
ЦИ	1,25	0,16	1,25	0,14	0,8743
Инт.Симпсон	57428862	7396241	74452752	13336737	0,0000
Мат.ожидание	766	99	997	181	0,0000
Дисперсия	50787	105342	158005	198019	0,0001

* - ЧССср.д, ЧССмин.д, ЧССмакс.д, ЧССср.н, ЧССмин.н, ЧССмакс.н - соответственно среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС во время бодрствования и сна, полученные при ХМ ЭКГ путем усреднения RR интервалов за 1 минуту, ЦИ - циркадный индекс (отношение средних дневной и ночной ЧСС); Инт_Симпсон - значение обобщенного интеграла Симпсона, рассчитанное для 75000 RR интервалов; Мат.ожидание - математическое ожидание (среднее значение интервала RR), Дисперсия - дисперсия RR интервалов.

** - двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых групп.

Из табл. 1 видно, что средние, минимальные и максимальные значения ЧСС, равно как и интегральные значения суточной ЧСС, среднее значение и дисперсия RR интервалов статистически значимо различаются между группами больных с ДСУ и нормальной функцией СУ.

В табл. 2 приведены результаты диагностики ДСУ с использованием заявленного способа.

Таблица 2

Результаты использования способа диагностики ДСУ

		Диагноз верифицирован при комплексном обследовании	
		ДСУ	Нормальная функция СУ
Диагноз установлен на основе расчета интегрального значения ЧСС	ДСУ	35 (26,7 %)	5 (3,8 %)
	Нормальная функция СУ	14 (10,7 %)	77 (58,8 %)

Из табл. 2 видно, что совпадение заключения имеет место в 35 случаях ДСУ и 77 случаях нормальной функции СУ. В 5 случаях имеет место ложно-положительный результат (гипердиагностика), а в 14 - ложноотрицательный (гиподиагностика). Отсюда диагностическая чувствительность способа диагностики ДСУ по интегральному значению суточной ЧСС составляет 71,4 %, диагностическая специфичность - 93,9 %, диагностическая эффективность - 82,7 %, предсказательная ценность положительного результата 87,5 %, предсказательная ценность отрицательного результата 15,4 %.

Диагностическое значение интеграла 68733847 получено на основании анализа характеристической кривой (ROC). Площадь под кривой (AUC) составила 0,87 (± 95 % ДИ 0,80-

ВУ 17024 С1 2013.04.30

0,94, $p = 0,000$). Таким образом, с помощью предложенного способа достигнуто хорошее качество диагностики ДСУ.

На втором этапе предложенным способом обследовано 137 пациентов. Из них у 76 лиц (57 мужчин, 19 женщин, средний возраст 40 ± 19 лет) была диагностирована вегетативная ДСУ. У 61 пациента (31 мужчина, 30 женщин, средний возраст 62 ± 15 лет) при комплексном обследовании выявлена органическая ДСУ.

В табл. 3 отражены результаты обследования в группах с вегетативной и органической ДСУ виде $M \pm STD$, где M - среднее значение, STD - стандартное отклонение.

Таблица 3

Результаты обследования в группах

Изучаемые параметры*	Группы				P**
	Вегетативная ДСУ		Органическая ДСУ		
	M	STD	M	STD	
ЧСС _{ср.сут}	63	10	51	7	0,0000
ЧСС _{ср.д}	69	11	55	8	0,0000
ЧСС _{мин.д}	47	7	39	6	0,0000
ЧСС _{макс.д}	117	25	90	19	0,0000
ЧСС _{ср.н}	54	8	45	7	0,0000
ЧСС _{мин.н}	44	6	37	6	0,0000
ЧСС _{макс.н}	83	18	66	13	0,0000
ЦИ	1,28	0,15	1,24	0,14	0,0945
Инт.Симпсон	71935560	9455553	84737107	12444603	0,0000
Мат.ожидание	960	126	1135	165	0,0000
Дисперсия	112285	162213	150268	157402	0,1698

* - ЧСС_{ср.д}, ЧСС_{мин.д}, ЧСС_{макс.д}, ЧСС_{ср.н}, ЧСС_{мин.н}, ЧСС_{макс.н} - соответственно среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС во время бодрствования и сна, полученные при ХМ ЭКГ путем усреднения RR интервалов за 1 мин; ЧСС_{ср.сут} –средне-суточная ЧСС; ЦИ - циркадный индекс (отношение средних дневной и ночной ЧСС); Инт.Симпсон - значение обобщенного интеграла Симпсона, рассчитанное для 75000 RR интервалов; Мат.ожидание - математическое ожидание (среднее значение интервала RR), Дисперсия - дисперсия RR интервалов.

** - двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых групп.

Из табл. 3 видно, что средние, минимальные и максимальные значения ЧСС, равно как и интегральные значения суточной ЧСС, среднее значение RR интервалов статистически значимо различаются между группами больных с органической и вегетативной ДСУ.

В табл. 4 приведены результаты диагностики ДСУ с использованием заявленного способа.

Таблица 4

Результаты использования способа диагностики ДСУ

		Диагноз верифицирован при комплексном обследовании	
		Органическая ДСУ	Вегетативная ДСУ
Диагноз установлен на основе расчета интегрального значения ЧСС	Органическая ДСУ	48 (35,0 %)	20 (14,6 %)
	Вегетативная ДСУ	13 (9,5 %)	56 (40,9 %)

Из табл. 4 видно, что совпадение заключения имеет место в 48 случаях органической ДСУ и 56 случаях вегетативной ДСУ. В 20 случаях имеет место гипердиагностика, а в 13 -

гиподиагностика органической ДСУ. Отсюда диагностическая чувствительность способа дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ по интегральному значению суточной ЧСС составляет 78,7 %, диагностическая специфичность - 73,7 %, диагностическая эффективность - 76,2 %, предсказательная ценность положительного результата - 70,6 %, предсказательная ценность отрицательного результата - 18,8 %.

Дифференциально-диагностическое значение интеграла 76552155 получено на основании анализа характеристической кривой (ROC). Площадь под кривой (AUC) составила 0,84 (± 95 % ДИ 0,73-0,88, $p = 0,000$). Таким образом, с помощью предложенного способа достигнуто хорошее качество дифференциальной диагностики ДСУ.

На фиг. 1 представлена характеристическая кривая способа диагностики ДСУ с помощью интегрального значения ЧСС.

На фиг. 2 представлена характеристическая кривая способа дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ с помощью интегрального значения ЧСС.

На фиг. 3 представлен тренд ЧСС пациента Ч.

На фиг. 4 представлен тренд ЧСС пациента Ш.

Из фиг. 1 и 2 видно, что полученные характеристические кривые для заявленного способа значительно отстоят от диагональной референтной линии, что подтверждает его высокую информативность.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

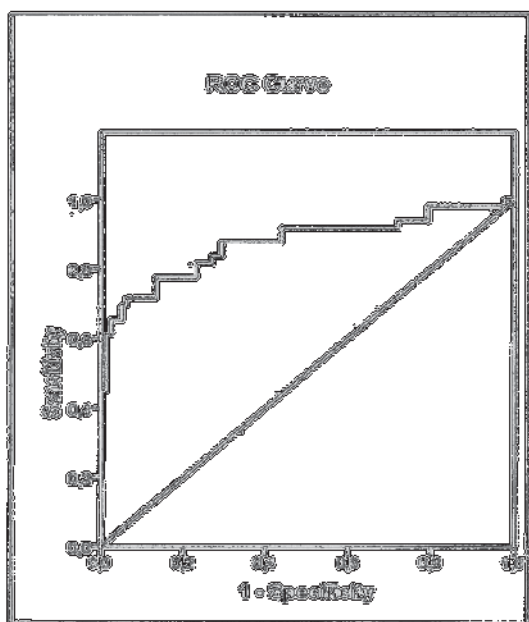
Пример 1.

Пациент Ч., женщина, 49 лет, обследована в условиях отделения функциональной диагностики УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер", проведено ХМ ЭКГ. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 65, 39, 118 и 42, 34, 74 уд/мин соответственно, среднесуточная ЧСС 74 уд/мин. На фиг. 3 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 74674865. Т.к. полученное значение меньше 76552155, но больше 68733847, у пациента Ч. диагностирована вегетативная ДСУ. На основании комплексного дообследования выставлен диагноз: Миокардитический кардиосклероз. Вегетативная ДСУ. Синусовая брадикардия. Пресинкопе. Артериальная гипертензия 2-ой степени. Риск 3 Н1.

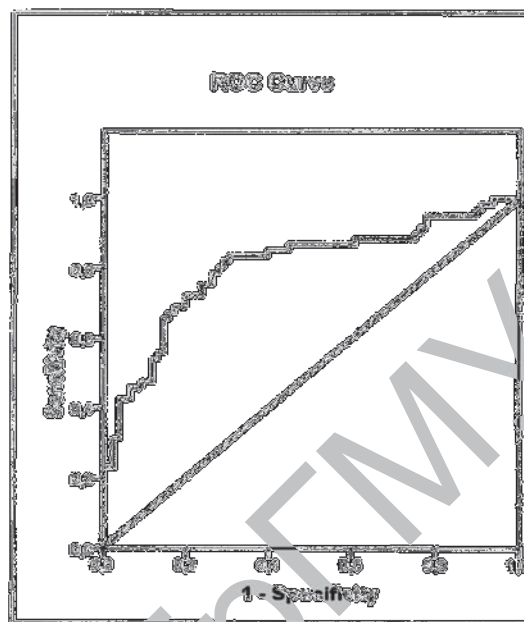
Пример 2.

Пациент Ш., женщина, 71 год, поступила в кардиологическое отделение №4 УЗ "Гродненский областной кардиологический диспансер" с диагнозом: ИБС: Стенокардия напряжения. Функциональный класс 3. Кардиосклероз. Артериальная гипертензия 2-ой степени. Риск 4. Н₂А Синдром слабости синусового узла? Обследована в условиях отделения функциональной диагностики, проведено ХМ ЭКГ. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 48, 32, 101 и 36, 32, 45 уд/мин соответственно, среднесуточная ЧСС 41 уд/мин. На фиг. 4 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 104852712. Учитывая, что полученное значение больше 76552155, у пациента Ш. диагностирована органическая ДСУ (синдром слабости синусового узла). Последующее обследование подтвердило сделанное заключение.

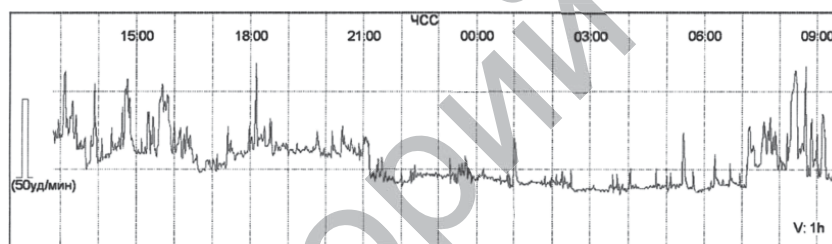
Таким образом, заявленный способ является объективным и информативным и может быть использован для дифференциальной диагностики вегетативной и органической ДСУ.



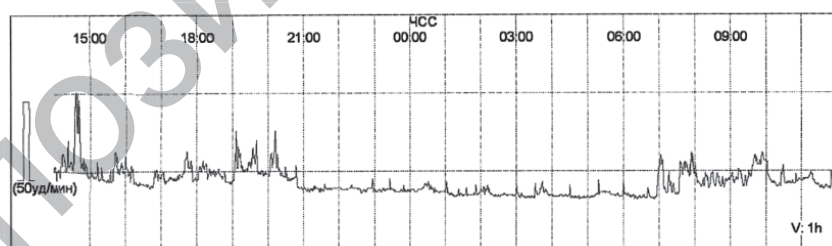
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4