

На правах рукописи



Алексеева Ксения Борисовна

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Новик Геннадий Айзикович – доктор медицинских наук, профессор.

Кручинина Татьяна Кимовна – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Мельникова Ирина Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и детской кардиологии, заведующая;

Балыкова Лариса Александровна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится «11» ноября 2024 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) является распространенным нарушением ритма сердца (НРС) у детей [Макаров Л.М., 2014; Пармон Е.В., 2003; Aiba T., 2010]. Частота выявления ЖЭС увеличивается с возрастом: в 14-18% случаев у новорожденных, в 6-20% - у детей первого года жизни, в 47-77% случаев в подростковом периоде [Школьникова М.А., 2011; Лебедев Д.С., 2021; Cagdas D., 2008].

Причины возникновения ЖЭС часто остаются неясными, поэтому данную аритмию у детей без структурных и воспалительных заболеваний сердца принято называть «идиопатической». Считается, что идиопатическая ЖЭС имеет благоприятное течение, так как у 28-50% детей происходит спонтанное исчезновение или снижение числа экстрасистол [Cagdas D., 2008]. Однако ЖЭС может длительно сохраняться и прогрессировать, а также приводить к развитию аритмогенной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), которая значительно чаще наблюдается у взрослых пациентов [Лебедев Д.С., 2021; Kakavand B., 2010; Del Carpio Munoz F., 2011].

Для выявления факторов риска развития ЖЭС-индуцированной кардиомиопатии у взрослых пациентов изучались следующие параметры: число экстрасистол в сутки, локализация эктопического очага, длительность интервала сцепления ЖЭС, наличие ретроградного ветрикуло-атриального проведения, диссинхрония ЛЖ, наличие клинических проявлений заболевания, а также отсутствие эффекта постэкстрасистолической потенциации (ПЭП) и по каждому из данных факторов имеются противоречивые результаты [Potfay J., 2015; Hamon D., 2016; Kowlgi G.N., 2020; Huizar J.F., 2021]. Эффект ПЭП характеризуется транзиторным повышением сократительной функции ЛЖ после экстрасистолы. Изменение внутрисердечной гемодинамики на фоне экстрасистол также рассматривается как возможный фактор ЖЭС-индуцированной дисфункции ЛЖ [Чернышев А.А., 2005; Sun Y., 2003; Kowlgi G.N., 2020].

Одной из возможных причин НРС является изменение вегетативного статуса, причем аритмогенным эффектом обладает как повышение тонуса блуждающего нерва, так и гиперсимпатикотония [Gao X., 2009]. Показано, что снижение показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) является предиктором развития желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных с инфарктом миокарда (ИМ), а частота встречаемости желудочковых аритмий у пациентов с аномальными показателями ВСР значительно выше [Т.В.Алейникова, 2012; Л.М.Макаров и др., 2014; X.Gao et al., 2009]. Данные об оценке ВСР у детей с идиопатической ЖЭС единичны, но они демонстрируют различия показателей ВСР у детей с ЖЭС и без аритмии [Azak E., 2021].

Имеется лишь небольшое количество исследований, посвященных антиаритмической терапии (ААТ) у детей с ЖЭС, которые включают маленькие выборки пациентов и показывают противоречивые результаты [Iwamoto M., 2005; Kakavand B., 2010].

Таким образом, учитывая распространенность ЖЭС, необходимость изучения факторов, влияющих на прогноз и течение заболевания, оценку эффективности и безопасности терапии, особенностей вегетативного статуса, исследование по данной теме является актуальным в современной педиатрии и кардиологии.

Степень разработанности темы исследования

Представленные в литературе данные относительно прогнозирования течения идиопатической ЖЭС у детей, подходов к лечению и наблюдению противоречивы. Мало изучены особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ЖЭС, в том числе роль постэкстрасистолической потенциации. Кроме того, существуют лишь единичные публикации, посвященные оценке эффективности и безопасности ААТ в детском возрасте. Мало изучены особенности ВСР у детей с идиопатической ЖЭС, а данные об электрофизиологических параметрах проводящей системы сердца у детей с ЖЭС в доступной литературе нам не встретились.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей путем оценки влияния клинических, электрофизиологических, электрокардиографических и эхокардиографических факторов на устойчивость и прогрессирование заболевания и на эффективность антиаритмической терапии.

Задачи исследования

1. Оценить электрокардиографические характеристики идиопатической ЖЭС (частота, интервал сцепления, локализация источника ЖЭС, ширина комплексов QRS, наличие ретроградного вентрикуло-atriального проведения), их влияние на внутрисердечную гемодинамику, риск возникновения аритмогенной дисфункции левого желудочка.
2. Выявить эхокардиографические изменения во время экстрасистолического и постэкстрасистолического сокращений у детей с идиопатической ЖЭС.
3. Определить электрофизиологические параметры проводящей системы сердца у детей с ЖЭС.
4. Изучить параметры вариабельности сердечного ритма у детей с идиопатической ЖЭС, их роль в поддержании и прогрессировании заболевания.
5. Оценить эффективность антиаритмической терапии у детей с идиопатической ЖЭС, риск развития побочных и аритмогенных эффектов.

Научная новизна

1. Впервые установлено, что у всех детей с идиопатической ЖЭС данная аритмия влияет на показатели внутрисердечной гемодинамики, а у 2/3 детей регистрируется эффект постэкстрасистолической потенциации. Наиболее выраженные изменения отмечаются у детей с ЖЭС >20% в сутки, интервалом сцепления >500 мс, левожелудочковой и эпикардиальной локализациях источника ЖЭС.
2. Впервые определены особенности электрофизиологических параметров проводящей системы сердца у детей с идиопатической ЖЭС по данным чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца.
3. Выявлено, что у детей с идиопатической ЖЭС имеются изменения вегетативного статуса в сторону повышения симпатических влияний, тем больше, чем выше представлена ЖЭС в сутки, а также при ночном типе циркадности аритмии. Впервые доказано, что снижение вариабельности сердечного ритма имеет связь с длительной персистенцией и прогрессированием заболевания.
4. Проведен анализ эффективности и безопасности антиаритмических препаратов в терапии идиопатической ЖЭС у детей: пропафенона (1C класс) и бета-адреноблокаторов.
5. Проведен многофакторный анализ клинических, электрокардиографических и эхокардиографических факторов, влияющих на устойчивость и прогрессирование идиопатической ЖЭС у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволяют расширить знания о закономерностях клинического течения идиопатической ЖЭС у детей, особенностях вегетативного статуса и внутрисердечной гемодинамики при данном нарушении ритма сердца, а также об эффективности и безопасности антиаритмической терапии.

Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать устойчивость ЖЭС у детей в зависимости от электрокардиографических данных и показателей вариабельности сердечного ритма.

Положения, выносимые на защиту

1. Идиопатическая ЖЭС оказывает влияние на кинетику левого желудочка, приводя к снижению фракции выброса во время экстрасистолического сокращения в 100% случаев и постэкстрасистолическому потенцированию в 75% случаев, степень проявления которых зависит от суточной представленности экстрасистолии, ее электрокардиографических

- характеристик и локализации источника аритмии. Наибольшие изменения выявляются при ЖЭС более 20% в сутки, интервале сцепления экстрасистолы более 500 мс, левожелудочковой и эпикардиальной локализациях источника аритмии.
2. У детей с идиопатической ЖЭС имеется снижение вариабельности сердечного ритма, отражающее доминирование симпатических влияний на сердце. Данные изменения регистрируются при представленности экстрасистолии более 5% в сутки, длительной персистенции и прогрессировании заболевания, а также при ночном типе циркадности аритмии.
 3. Устойчивость идиопатической ЖЭС и прогрессирование заболевания связаны с вариабельностью сердечного ритма, количеством ЖЭС и электрокардиографическими характеристиками экстрасистол. Многофакторный анализ определил наибольшую зависимость длительной персистенции экстрасистолии с представленностью ЖЭС более 5,5%, индексом преждевременности более 1,3 и значением временного показателя вариабельности сердечного ритма $pNN50\% < 28$.
 4. При назначении антиаритмической терапии детям с идиопатической ЖЭС следует учитывать возраст пациента, циркадность аритмии, электрокардиографические характеристики экстрасистол, возможные побочные и аритмогенные эффекты антиаритмических препаратов. Пропафенон имеет значительно большую эффективность, в том числе у пациентов со «сложными» формами ЖЭС и при любой циркадности ЖЭС, по сравнению с бета-адреноблокаторами, которые показывают сравнимую эффективность только на первом году жизни. Пропафенон в 3% случаев вызывает проаритмии, что требует ежедневного клинико-электрокардиографического наблюдения при подборе дозы препарата.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется проведением работы на репрезентативной выборке пациентов и использованием современных методов исследования. Инструментальные исследования проведены на сертифицированном оборудовании. Анализ полученных данных выполнен с использованием современных методов статистической обработки информации.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на X Юбилейной научно-практической конференции «Воронцовские чтения» (Санкт-Петербург, 2017); Конгрессе «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2018); XIII Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца Cardiostim (Санкт-Петербург, 2018); Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербург, 2019); VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019); European Heart Rhythm Association Congress (Вена, 2020); XIV Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2020); XV Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2023); X Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2023).

Внедрение в практику

Предложенная математическая модель по оценке устойчивости идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей включена в лекционный план кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ, а также используется на клинических базах ДГМ КСЦ ВМТ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 6 – в научных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской

Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus.

Личное участие автора в проведении исследования

Совместно с научными руководителями разработан план диссертации и дизайн исследования. Автором самостоятельно проведен обзор научной литературы по теме идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей. Автор лично осуществлял подготовку и проведение исследования, включавшее анализ медицинской документации, составление баз данных, проведение инструментальных методов исследования и обработку полученных данных, написание текста диссертации и автореферата. Автором подготовлены печатные работы и доклады по результатам диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы (46 отечественных и 97 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 75 таблицами и 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Исследование проведено в 2017-2021 гг. на кафедре детских болезней им. проф. И.М.Воронцова (заведующий д.м.н., проф. Новик Г.А.) ФГБОУ ВО СПбГПМУ (ректор д.м.н., проф. Иванов Д.О.), клинических базах: отделения функциональной и ультразвуковой диагностики (зав. отд. к.м.н. Малярова М.Ш.) и педиатрического отделения № 7 (зав. отд. Алексеев И.Г.) СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (ДГМКСЦВМТ), а также отделения хирургического лечения аритмий и электрокардиостимуляции СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31" (ГКБ№31) (зав. отд. д.м.н. Гордеев О.Л.).

Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, работа одобрена Этическим комитетом при СПбГПМУ, протокол № 1/7 от 16.01.2020г.

Всего обследовано 654 пациента в возрасте до 18 лет, из них 323 ребенка с ЖЭС и 331 – в группе контроля. Дизайн исследования представлен на рис.1.

В исследование были включены дети в возрасте от 0 до 18 лет с идиопатической ЖЭС, у которых в ходе обследования не было выявлено известных аритмогенных факторов. У всех пациентов были исключены кардиологические заболевания (врожденные и приобретенные пороки сердца, воспалительные заболевания сердца, кардиомиопатии). В исследование не включались пациенты с острыми инфекционными заболеваниями, эндокринной патологией (заболевания щитовидной железы), хроническими заболеваниями в стадии обострения и/или требующими постоянной терапии (противоэпилептические и гормональные препараты, ингаляционные глюкокортикоиды, длительно действующие β_2 -агонисты и т.п.), т.к. данные препараты влияют на электрофизиологические параметры и на вариабельность сердечного ритма. Профессиональные спортсмены с желудочковыми НРС также были исключены из исследования.

Всем детям проводился анализ записи 12 отведений ЭКГ с оценкой ЧСС, длительности зубцов и интервалов (P, PQ, QRS, QT и QTc), наличия ЖЭС и других НРС. Оценка локализации очага ЖЭС проводилась по стандартизированному ЭКГ-алгоритму [М.А.Школьникова, 2008]. Для определения эпикардиальной локализации очага ЖЭС применялся алгоритм Hamon D. [D. Hamon, 2016].

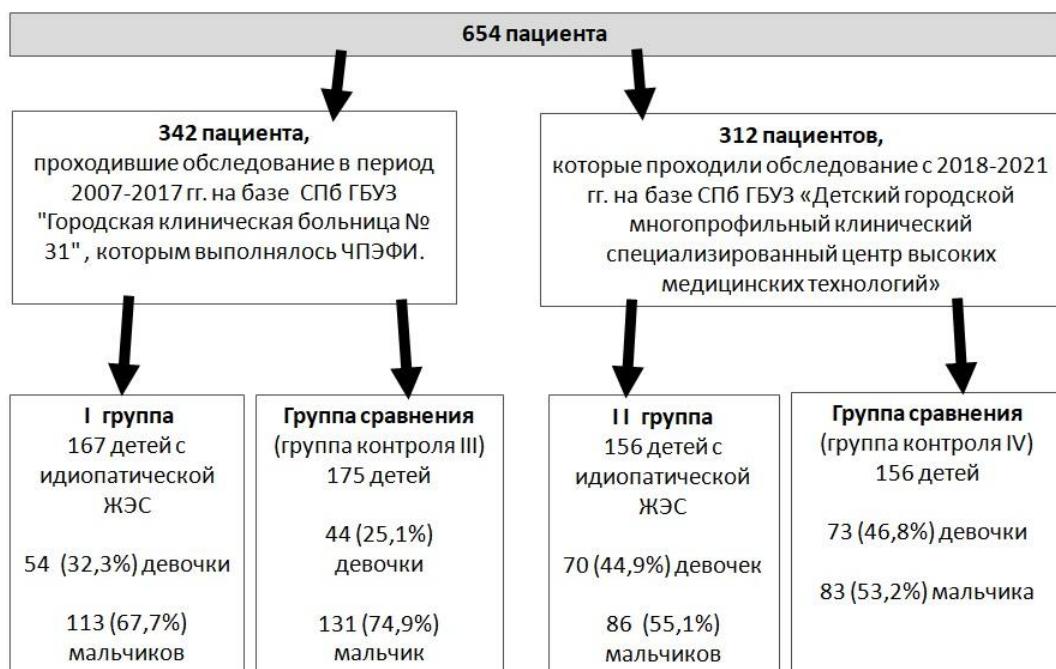


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Анализировались данные ЧПЭФИ пациентов из I и III групп. Исследование включало в себя регистрацию 12 поверхностных отведений ЭКГ и 2 униполярных пищеводных отведений с оценкой исходного ритма и ЧСС, стандартных параметров ЭКГ, наличия ЖЭС. Оценивались основные электрофизиологические параметры синусового узла (СУ): время восстановления функции СУ (ВВФСУ), корrigированное время восстановления функции СУ (КВВФСУ) и АВ-соединения (ABC): точка Венкебаха (TB) и эффективный рефрактерный период ABC (ЭРП ABC).

Инструментальное исследование включало в себя проведение ЭХОКГ по стандартному протоколу в В- и М-режимах с оценкой объемных и линейных показателей, сократительной функции сердца, с проведением доплерографии. Линейные размеры ЛЖ оценивались по шкале Zscore, рассчитанные на основании антропометрических данных детей (ППТ, m^2). Все указанные параметры оценивались при нормальном сокращении сердца (НС), во время экстрасистолического сокращения (ЭС) и в последующем постэкстрасистолическом сокращении (ПЭС).

Всем пациентам проводилось СМЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, включая оценку показателей временного (SDNN, pNN50%, rMSSD, SDNNi, SDANN, VAR) и спектрального анализа (VLF, LF, HF, индекс LF/HF).

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2016 («Microsoft», США), SPSS Statistica v.24 ("IBM", США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лильефорса. При нормальном распределении сравнивание групп выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случаях распределения данных, отличном от нормального - с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни.

Качественные данные представлены в виде абсолютного и относительного значения – n (%). Достоверность различия между изучаемыми группами для качественных показателей выполнялась с использованием критерия χ^2 -квадрат Пирсона или критерия Фишера для малых выборок. Корреляционная связь между количественными показателями устанавливалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Теснота корреляционной связи оценивалась в соответствии со шкалой Чеддока. Для оценки эффективности регрессионной модели и

определения порогового значения для классификации признаков применялся ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят на уровне $p<0,05$.

Результаты

Влияние идиопатической ЖЭС на внутрисердечную гемодинамику у детей

По данным ЭХОКГ у 156 детей с идиопатической ЖЭС (70 (44,9%) девочек, 86 (55,1%) мальчиков,ср. возраст $10,9\pm5,4$ лет) не было выявлено достоверных различий линейных и объемных размеров ЛЖ по сравнению с детьми из группы контроля (156 детей, ср. возраст $11,7\pm4,5$ лет). Однако средние показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ детей с ЖЭС значимо различались по сравнению с группой контроля ($70,6\pm5,5\%$ по ср. $72,3\pm3,8\%$; $p=0,005$), что также наблюдалось для фракции укорочения (ФУ) ЛЖ ($39,2\pm3,7\%$ по ср. $41,2\pm3,2\%$; $p=0,01$).

В дальнейшее исследование было включено 68 (43,6%) детей (ср. возраст $11,9\pm4,6$ лет), имевших ЖЭС на момент проведения ЭХОКГ (кроме пациентов с бигеминией).

Таблица 1 – ЭХОКГ-параметры у детей с ЖЭС на фоне нормального сокращения сердца (НС), экстрасистолического сокращения (ЭС) и постэкстрасистолического сокращения (ПЭС)

N=68	НС	ЭС	p	ПЭС	p
КДР ЛЖ, мм	$42,4\pm6,4$	$40,0\pm6,8$	0,02	$41,1\pm6,2$	0,17
КСР ЛЖ, мм	$25,7\pm4,7$	$27,4\pm5,8$	0,03	$23,6\pm5,1$	0,006
ФВ ЛЖ, %	$69,9\pm5,3$	$60,1\pm8,9$	0,001	$74,1\pm8,1$	0,001
ФУ ЛЖ, %	$39,4\pm4,5$	$31,9\pm6,3$	0,001	$42,9\pm7,0$	0,003
КДО ЛЖ, мл	$82,9\pm27,4$	$73,2\pm26,6$	0,02	$77,1\pm25,6$	0,09
КСО ЛЖ, мл	$25,3\pm10,9$	$30,1\pm14,6$	0,02	$20,9\pm11,2$	0,01
УО ЛЖ, мл	$57,7\pm18,3$	$43,1\pm15,4$	0,001	$56,1\pm17,9$	0,3

У всех детей на фоне ЭС отмечались значимые изменения размеров ЛЖ и его сократительной функции (табл. 1). На фоне ПЭС средние значения линейных и объемных размеров ЛЖ не достигли исходных, достоверное увеличение средних показателей было только для ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ. Постэкстрасистолическая потенциация (ПЭП) в виде увеличения ФВ ЛЖ после ЖЭС наблюдалась у 51 (75,0%) ребенка. У 17 (25,0%) детей ФВ ЛЖ на фоне ПЭС не достигла исходных параметров ($66,9\pm7,2\%$ по ср. с $71,2\pm5,6\%$; $p=0,02$).

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от представленности ЖЭС в сутки. В 1 группу вошли дети с ЖЭС<10% (ср. $5,2\pm2,2\%$) в сутки – 31 (45,6%) пациент, во 2 группу – 18 (26,5%) детей с ЖЭС 10-20% (ср. $14,5\pm2,5\%$), в 3 группу – 19 (27,9%) детей с ЖЭС>20% (ср. $28,5\pm5,2\%$) в сутки.

На фоне НС не было выявлено значимых отклонений в размерах ЛЖ и показателях сократительной функции. Больший процент уменьшения ФВ ЛЖ на фоне ЖЭС был во 2 группе ($13,6\pm6,8\%$), чем в 1 ($7,2\pm6,2\%$) и в 3 группе ($11,7\pm8,6\%$); $p=0,008$. ПЭП чаще всего наблюдалась у детей с ЖЭС<10% (87,1% случаев), в то время как у детей с ЖЭС 10-20% в сутки – в 66,7%, а в группе с ЖЭС> 20% - в 63,2% случаев ($p=0,035$).

На основании морфологии QRS ЖЭС было определено, что преобладали дети с правожелудочковой ЖЭС (48 (70,6%)). На фоне ЭС у пациентов с левожелудочковой ЖЭС в

большой степени отмечалось увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ, а также более значимое снижение ФВ ЛЖ, чем в группе детей с правожелудочковой ЖЭС ($56,4 \pm 9,2\%$ по ср. $61,7 \pm 8,5\%$; $p=0,03$). Процент снижения ФВ ЛЖ на фоне ЭС был значимо больше у пациентов с левожелудочковой ЖЭС ($13,1 \pm 9,1\%$ по ср. $8,8 \pm 6,4\%$, $p=0,03$), как и уменьшение ФУ ($9,4 \pm 6,9\%$ по ср. с $6,6 \pm 4,7\%$; $p=0,05$). На фоне ПЭС не было выявлено значимых различий в размерах и функции ЛЖ, процент пациентов с ПЭП был одинаковым в обеих группах.

У 26 (38,2%) детей имелась эпикардиальная локализация ЖЭС, у 42 (61,8%) детей – эндокардиальная ЖЭС. На фоне ЭС при эпикардиальной ЖЭС отмечено достоверно меньшие показатели ФВ ЛЖ ($55,7 \pm 9,4\%$ по ср. $61,6 \pm 8,5\%$; $p=0,01$). ПЭП чаще наблюдалась у детей с эндокардиальной ЖЭС (33 (48,5%) по ср. с 18 (26,5%)), но это не было статистически значимым ($p=0,38$).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности интервала сцепления (ИС) ЖЭС. В 1 группу вошло 11 (18,0%) детей с ИС 300-400 мс, во 2 – 27 (44,3%) детей с ИС 400-500 мс и в 3 группу 23 (37,7%) ребенка с ИС > 500 мс. Исходно не было определено значимых различий между группами в размерах и функции ЛЖ. На фоне ЭС у детей с ИС > 500 мс ФВ ЛЖ была значимо меньше ($56,4 \pm 9,7\%$), по сравнению с 1 (ФВ ЛЖ $63,2 \pm 8,7\%$) и 2 группой ($60,5 \pm 7,9\%$), $p=0,04$. У пациентов из 3 группы достоверно чаще (14,7%) не было отмечено эффекта ПЭП, чем у детей из 1 (3,3%) и 2 групп (4,9%); $p=0,02$.

Значимые различия в ЭХОКГ-параметрах не были выявлены в зависимости от пола пациентов, наличия ВА-проведения и ширины комплекса QRS ЖЭС.

Электрофизиологические параметры проводящей системы сердца у детей с идиопатической ЖЭС

В исследование вошли 167 детей с ЖЭС (54 (32,3%) девочки, 113 (67,7%) мальчиков), ср. возраст $14,4 \pm 2,9$ (7-17,7) лет, которым было проведено ЧПЭФИ, из них 103 (61,7%) детям в ходе исследования выполнялась атропиновая проба. Группу контроля составили 175 детей (44 (25,1%) девочки, 131 (74,9%) мальчик, ср. возраст $13,8 \pm 2,7$ (7,0-17,9) лет) без органических заболеваний сердца и подтвержденных НРС. Все пациенты были разделены на группы по возрасту в соответствии с возрастными нормативами электрофизиологических параметров функции СУ и АВ-соединения (АВС). Среди пациентов с ЖЭС в группу 7-10 лет вошли 29 (17,4%) детей, в группу 11-14 лет – 54 (32,3%) ребенка, старше 15 лет – 84 (50,3%) ребенка. В группу контроля вошли 29 (16,6%) детей 7-10 лет, 74 (42,3%) ребенка в возрасте 11-14 лет и 72 (41,1%) – старше 15 лет. Частота предсердной электростимуляции, при которой подавлялась ЖЭС составила в ср. $135 \pm 12,5$ имп/мин (100-140 имп/мин).

Среди пациентов с ЖЭС достоверно чаще было отмечено превышение нормативных значений ВВФСУ (у 24 (14,4%) детей по ср. с 8 (4,6%); $p=0,002$) и КВВФСУ (у 20 (12,0%) детей по ср. с 4 (2,3%); $p=0,001$). Дисфункция СУ чаще регистрировалась у мальчиков с ЖЭС в возрасте старше 15 лет.

У большинства детей были зарегистрированы нормальные значения точки Венкебаха (ТВ): у 143 (85,6%) детей из группы ЖЭС и у 164 (93,7%) детей их группы контроля. «Супернормальное» АВ-проведение имелось у 8 (4,8%) детей с ЖЭС и у 5 (2,8%) детей из контрольной группы. Дисфункция АВ-соединения чаще имелась у пациентов с ЖЭС (16 (9,6%) по ср. 6 (3,4%); $p=0,01$), а именно у детей старше 15 лет (14 (8,4%) по ср. 3 (1,7%); $p=0,01$).

Атропиновая проба (атропина сульфат 0,1% 0,02 мг/кг) была проведена 103 (61,7%) детям из группы пациентов с ЖЭС и всем детям их группы контроля (175 (100%)). После введения атропина у 70 (68,6%) детей отмечалось исчезновение ЖЭС, у 21 (20,6%) – значительное уменьшение числа ЖЭС, у 11 (10,8%) детей эффекта от атропина не было.

После атропина прирост ЧСС у детей с ЖЭС составил $54,3 \pm 25,8\%$, в группе контроля – $64,9 \pm 43,5\%$ ($p=0,02$). После атропина регистрировалась нормализация всех электрофизиологических показателей функции СУ, различия отмечались только по параметрам ВВФСУ: у детей с ЖЭС ВВФСУ было длиннее, чем у детей из группы контроля ($700,3 \pm 147,5$

по ср. с $650,7 \pm 102,9$; $p=0,02$). У всех детей с исходно сниженной ТВ наблюдалось ее повышение до нормы.

Вариабельность сердечного ритма у детей с идиопатической ЖЭС

Оценка ВСР по данным СМЭКГ была возможна у 105 (62,8%) пациентов (ср. возраст $11,3 \pm 4,8$ лет). Средняя частота ЖЭС составила $9,9 \pm 8,0$ тыс/сут. Были исключены пациенты с очень частой ЖЭС, а также с большим количеством артефактов записи. Группа контроля: 116 здоровых детей (ср. возраст $11,7 \pm 4,6$ лет).

Таблица 2 – Общие показатели временного и спектрального анализа ВСР у детей с ЖЭС и в группе контроля в течение суток

	Пациенты с ЖЭС	Группа контроля	p-value
VAR, мс	$965,5 \pm 161,5$	$1000,3 \pm 195,8$	0,17
aVNN, мс	$701,9 \pm 103,5$	$755,3 \pm 130,2$	0,001
SDNN, мс	$151,8 \pm 49,0$	$162,7 \pm 49,1$	0,11
SDANN, мс	$129,5 \pm 42,9$	$137,1 \pm 41,1$	0,18
SDNNi	$76,2 \pm 28,8$	$83,2 \pm 33,7$	0,09
rMSSD, мс	$59,5 \pm 33,3$	$67,5 \pm 39,6$	0,11
pNN50%	$20,6 \pm 13,6$	$25,0 \pm 16,5$	0,05
VLF, мс ²	$3686,4 \pm 2386,8$	$4557 \pm 3204,1$	0,04
LF, мс ²	$2708,7 \pm 1786,3$	$3091,7 \pm 2234,2$	0,18
HF, мс ²	$1501,6 \pm 1603,6$	$2277,8 \pm 2186,9$	0,007
LF/HF	$2,6 \pm 1,4$	$2,1 \pm 1,4$	0,03

У детей с ЖЭС имелись более низкие показатели временного и спектрального анализа ВСР (табл. 2). Подобные изменения прослеживались как в дневное, так и в ночное время, что говорит о преимущественной симпатикотонии в группе пациентов с ЖЭС. Наибольшие отличия регистрировались в возрастной категории 12-15 лет, как среди детей ЖЭС, так и в группе контроля.

В зависимости от представленности ЖЭС, пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошло 45 (42,9%) детей с ЖЭС <5%/сут (ср. $2,9 \pm 1,2$ тыс/сут), во 2 группу 60 (57,1%) детей с ЖЭС >5%/сут (ср. $12,6 \pm 5,4$ тыс/сут), 3 группу составили здоровые дети без НРС. Практически все показатели временного анализа ВСР были значимо ниже в группе детей с ЖЭС >5%/сут, при этом показатели детей из 1 группы были схожи с показателями группы контроля. Аналогичные различия отмечены и для показателей спектрального анализа: HF ($p=0,008$) и индекса LF/HF ($p=0,001$).

В зависимости от циркадности ЖЭС, пациенты были разделены на 3 группы. В группу с дневным типом ЖЭС вошло 63 (60%) ребенка, со смешанным типом – 33 (31,4%) ребенка и ночным типом – 9 (8,6%) детей. У детей с ночным типом циркадности ЖЭС отмечались наименьшие значения VAR ($p=0,04$) и aVNN ($p=0,03$), а также показателя HF, который был наибольшим у детей со смешанным типом ($p=0,02$).

Повторное СМЭКГ с оценкой ВСР проанализировано у 83 (79,0%) детей, не получавших ААТ. Среднее время наблюдения составило $7,4 \pm 1,7$ мес. (6-12 мес.). У 55 (66,3%) детей (ср.

возраст $10,6 \pm 5,1$ лет) число ЖЭС на повторном СМЭКГ уменьшилось, процент снижения ЖЭС составил в ср. $64,0 \pm 37,1\%$, у 8 человек ЖЭС исчезла полностью. У 31 (37,3%) ребенка (ср. возраст $8,8 \pm 4,8$ лет) число ЖЭС увеличилось, средний процент повышения числа ЖЭС составил $54,8 \pm 15,8\%$. По данным исходных СМЭКГ у детей с увеличением ЖЭС все показатели временного анализа были меньше, чем у детей с уменьшением ЖЭС (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнение показателей ВСР у детей с увеличением и уменьшением количества ЖЭС

	Увеличение ЖЭС	Уменьшение ЖЭС	p
Возраст	$8,8 \pm 4,8$	$10,6 \pm 5,1$	0,2
VAR, мс	$853,2 \pm 163,7$	$1011,7 \pm 145,6$	0,006
aVNN, мс	$657,5 \pm 112,6$	$726,4 \pm 100,5$	0,008
SDNN, мс	$134,7 \pm 43,4$	$152,2 \pm 51,0$	0,29
SDANN, мс	$116,4 \pm 40,1$	$126,1 \pm 50,8$	0,66
SDNN index	$65,0 \pm 26,0$	$78,8 \pm 26,4$	0,04
rMSSD, мс	$51,1 \pm 32,4$	$66,2 \pm 28,6$	0,28
pNN50, %	$15,4 \pm 11,1$	$23,2 \pm 14,1$	0,06
VLF, мс^2	$2571,3 \pm 1897,1$	$4184,2 \pm 2041,3$	0,01
LF, мс^2	$1954,2 \pm 1802,3$	$3074,8 \pm 1536,3$	0,05
HF, мс^2	$1153,8 \pm 1006,3$	$1654,3 \pm 1122,4$	0,03
LF/ HF	$2,7 \pm 1,0$	$2,5 \pm 1,8$	0,71
ЦИ	$1,3 \pm 0,13$	$1,3 \pm 0,16$	0,38

Факторы устойчивости и прогрессирования идиопатической ЖЭС у детей

Для изучения факторов, влияющих на длительность течения идиопатической ЖЭС у детей, не получавших ААТ, в исследование было включено 119 пациентов (ср. возраст $10,6 \pm 5,1$ лет). Среднее время наблюдения составило $12,1 \pm 7,1$ мес. (6-36 мес.). В группу с устойчивой ЖЭС вошли 70 (58,8%) детей, в группу детей с неустойчивой ЖЭС – 49 (41,2%) пациентов.

По результатами однофакторного анализа было выявлено, что факторами, ассоциировавшимися с устойчивостью ЖЭС являлись: количество ЖЭС >3592 тыс/сут или ЖЭС $>5,5\%$ в сутки при повторном СМЭКГ, интервал сцепления ЖЭС ≥ 518 мс, pNN50% <28 , aVNN < 741 мс, SDNN <150 мс, rMSSD <67 мс, SDNNi <72 , SDANN <133 мс, HF <885 мс^2 , значение симпатовагального индекса LF/HF $\geq 3,1$, индекс преждевременности ЖЭС $\geq 1,3$ при первичном СМЭКГ. Далее факторы, продемонстрировавшие свою значимость, были пошагово включены в многофакторный регрессионный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Полученные значения включены в регрессионную модель. По результатам анализа, независимыми предикторами с поправкой на возраст, достоверно ассоциированными с устойчивостью, оказались: количество ЖЭС, уровень pNN50% и индекс преждевременности ЖЭС. Регрессионная модель была статистически значимой ($df=4$; $\chi^2=39,4$; $p <0,0001$). Исходя

из значения коэффициента детерминации (R^2 Найджелкерка), модель объясняет 61,6% наблюданной дисперсии пациентов с устойчивостью.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (1)$$

где

P – вероятность устойчивости,

$$z = 0,0258*A + 0,2177*B - 0,0927*C + 0,0467*D - 4,9938, \quad (2)$$

A – Возраст (кол-во лет);

B – Количество ЖЭС (ед. на 1000);

C – pNN50 % (абс.);

D – Индекс преждевременности (абс.на 0,01);

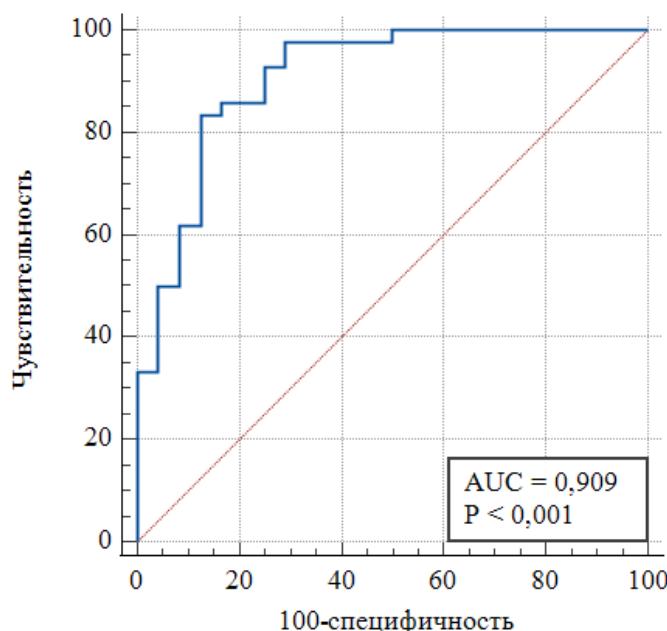


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности устойчивости от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой (рис.2) составила $0,909 \pm 0,039$ с 95%-м ДИ $0,812 - 0,966$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Пороговое значение логистической функции P , соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 0,606. Устойчивость прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 83,3% и 87,5% соответственно.

Оценка эффективности антиаритмической терапии у детей с ЖЭС

В исследование вошло 50 детей с идиопатической ЖЭС, получавших ААТ (32 (53,3%) девочки, 28 (46,7%) мальчиков, средний возраст $9,6 \pm 5,4$ лет). Представленаность ЖЭС составила $34,7 \pm 13,9$ (20,0-66,0) тыс/сут. или $29,9 \pm 10,8\%$ (19,8-52,0%), «сложные» формы ЖЭС регистрировались у 39 (65%) детей. Из 50 детей в качестве ААТ только один препарат получали 36 (72%), одна смена препарата (два препарата последовательно) имелась у 10 (20%), две смены (три препарата последовательно) у 3 (6%) детей.

Терапию β -АБ (пропранолол и метопролол) получали 27 (54%) детей. Стартовая доза пропранолола составила 0,5-0,7 мг/кг/сут, кратность 3-4 раза в сутки, максимальная доза – 2,5

мг/кг/сутки (40 мг 3 р/д у подростков). Стартовая доза метопролола составила 0,5 мг/кг/сутки, кратность 2 раза в сутки (12,5 мг 2 р/д у подростков), максимальная доза 2 мг/кг/сутки (50 мг 2 р/д у подростков).

Положительный эффект терапии β -АБ был достигнут у 11 (45,8%) детей. Снижение числа ЖЭС составило $76,4 \pm 16,8\%$ (56,6-100%), в 1 (2%) случае ЖЭС полностью отсутствовала. У 13 (54,2%) пациентов терапия была неэффективна, а у 5 детей отмечалось увеличение числа ЖЭС на фоне медикаментозной брадикардии в среднем на $20,5 \pm 4,9\%$ (16,4-27,7%).

Значимых различий в ЭКГ-параметрах среди детей с эффективной и неэффективной терапией выявлено не было, но ответ на β -АБ был хуже у пациентов с патологическими параметрами турбулентности ($p=0,04$). Эффективность β -АБ была выше у детей в возрасте до 1 года (75% поср. с 31,3% у детей старше года; $p=0,043$).

Пропафенон получали 33 ребенка: в качестве стартовой терапии 23 (69,7%), в связи с неэффективностью или побочными эффектами β -АБ – 10 (30,3%) детей. Начальная доза пропафенона составляла 5-7 мг/кг/сутки в три приема, максимальная доза препарата – 15 мг/кг/сутки в три приема. По данным СМЭКГ частота ЖЭС перед назначением пропафенона составляла $36,3 \pm 10,1$ (22,0-60,0) тыс./сут или $33,2 \pm 8,4\%$ (20,5-50,0%).

Пропафенон был эффективен у 25 (75,8%) детей, неэффективен у 8 (24,2%). Снижение числа ЖЭС составило $71,7 \pm 32,6\%$ (13,0-100,0%). Не было обнаружено статистически значимых различий в ЭКГ-характеристиках ЖЭС среди пациентов с эффективной и неэффективной терапией. Оценивались такие параметры как: локализация ЖЭС – право- или левожелудочковая ЖЭС ($p=0,19$), эпи- или эндокардиальная ЖЭС ($p=0,48$), ширина комплексов QRS ($p=0,62$), средняя ЧСС по данным СМЭКГ днем ($p=0,29$) и ночью ($p=0,29$), средний интервал сцепления ЖЭС ($p=0,15$). У 1 (3,0%) ребенка регистрировался аритмогенный эффект пропафенона. Пропафенон был одинаково эффективен при различных видах циркадности ЖЭС. В 1 (3,0%) случае были зарегистрированы побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пропафенона и бета-адреноблокаторов

	β -АБ	Пропафенон	p
Эффективность	45,8%	75,8%	0,001
Аритмогенный эффект	-	3,0%	0,08
Жалобы	7 (29,2%)	16 (48,5%)	0,07
Число ЖЭС	$33,2 \pm 17,7$ тыс./сут. ($26,6 \pm 13,2\%$)	$36,3 \pm 10,1$ тыс./сут ($33,2 \pm 8,4\%$)	0,37
«Сложные» формы ЖЭС	58,3%	75,8%	0,007
Внекардиальные побочные эффекты	11,1%	3,0%	0,027
Эффективность в зависимости от циркадности ЖЭС	Смешанная	46,7%	76,9%
	Дневная	44,4%	78,6%
	Ночная	0%	66,7%
			0,01

Пропафенон был значимо более эффективен, чем β -АБ (75,8% поср. с 45,8%; $p=0,001$), независимо от типа циркадности ЖЭС (табл. 4).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение внутрисердечной гемодинамики у детей с идиопатической ЖЭС и более длительное наблюдение за пациентами позволит получить дополнительные данные для своевременного выявления детей с неблагоприятным течением ЖЭС. Внедрение в стандартный протокол ЭХОКГ оценки сократительной функции ЛЖ не только на фоне нормального сокращения сердца, но также при ЭС и ПЭС позволит усовершенствовать подход к динамическому наблюдению за детьми, сформировать группы большего риска по развитию неблагоприятных гемодинамических эффектов ЖЭС. Изучение особенностей ВСР позволит выявлять пациентов с неблагоприятным и доброкачественным течением идиопатической ЖЭС. Дальнейшее наблюдение за детьми с ЖЭС, получающих ААТ и публикация результатов вносит свой вклад в создание более крупных баз данных об эффективности и безопасности ААП. Использование предложенного нами алгоритма оценки устойчивости ЖЭС позволит усовершенствовать и унифицировать подходы к динамическому наблюдению детей с экстрасистолией.

ВЫВОДЫ

1. У детей с идиопатической ЖЭС без аритмогенной дисфункции левого желудочка на фоне нормального сердечного сокращения средние значения ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ меньше, чем у детей без аритмии ($p=0,01$). На фоне экстрасистолического сокращения ФВ ЛЖ снижается в 100% случаев, а ФУ ЛЖ – в 95,6% случаев за счет разнотипных изменений линейных размеров ЛЖ, однако лишь у 27,9% детей отмечается снижение ФВ ЛЖ <55%.
2. Снижение ФВ ЛЖ на фоне экстрасистолического сокращения более выражено при представленности ЖЭС>10% в сутки ($p=0,008$), при левожелудочковой ($p=0,03$) и эпикардиальной ($p=0,01$) локализациях очага аритмии.
3. У детей с идиопатической ЖЭС постэкстрасистолическая потенциация наблюдается в 75% случаев, способность к которой уменьшается с увеличением интервала сцепления ($p=0,02$) и суточной представленностью ЖЭС: у детей с ЖЭС<10% в сутки постэкстрасистолическая потенциация регистрируется в 87,1% случаев, 10-20% в сутки – в 66,7%, более 20% - в 63,2% случаев ($p=0,035$).
4. У большинства детей с идиопатической ЖЭС имеются нормальные электрофизиологические параметры проводящей системы сердца, но чаще, чем у детей без аритмии отмечается вегетативная дисфункция синусового узла ($p=0,002$) и вегетативная дисфункция АВ-соединения, преимущественно у мальчиков старше 15 лет, но в данной возрастной группе детей чаще регистрируется и ускоренное АВ-проведение ($p=0,03$). ЖЭС подавляется на частоте стимуляции $135\pm12,5$ (100-140) импульсов в минуту.
5. После атропиновой пробы у детей с идиопатической ЖЭС прирост ЧСС меньше, чем у детей без аритмии ($p=0,02$). Исчезновение или значительное уменьшение числа ЖЭС отмечается в 89,2% случаев. У 10,8% детей эффекта от атропина не наблюдается, сохраняется частая экстрасистолия, бигеминия, исходно в данной группе не регистрируется дисфункции синусового узла и/или АВ-соединения.
6. У детей с идиопатической ЖЭС по сравнению с детьми без аритмии регистрируется снижение всех показателей временного анализа вариабельности сердечного ритма, а также параметров спектрального анализа и повышение симпатовагального индекса LF/HF ($p=0,03$) в дневное и ночное время. Снижение вариабельности сердечного ритма более выражено у детей с представленностью ЖЭС>5% в сутки, при длительной персистенции аритмии, ночном типе циркадности экстрасистолии, чаще наблюдается у мальчиков и в возрасте 12-15 лет.
7. Имеется связь устойчивости идиопатической ЖЭС со следующими значениями параметров временного и спектрального анализов вариабельности сердечного ритма: pNN50%<28, aVNN<741 мс, SDNN<150 мс, rMSSD<67 мс, SDNNi<72, SDANN<133 мс, HF<885 мс², LF/HF≥3,1, а также с суточной представленностью ЖЭС (ЖЭС>3592 тыс/сут или ЖЭС>5,5%) и определенными электрокардиографическими характеристиками ЖЭС (интервал

сцепления ЖЭС \geq 518 мс и индекс преждевременности ЖЭС \geq 1,3). По результатам многофакторного анализа выявлено, что независимыми предикторами с поправкой на возраст, достоверно ассоциированными с устойчивостью, являются: количество ЖЭС, уровень pNN50% и индекс преждевременности ЖЭС. При включении данных показателей в итоговое уравнение можно прогнозировать устойчивость данной аритмии с вероятностью 60,6%, чувствительностью 83,3%, специфичностью 87,5%.

8. У детей с идиопатической ЖЭС эффективность β-АБ составляет 45,8%, зависит от возраста ребенка и конкретного препарата. Наибольшая эффективность отмечена у пациентов в возрасте до 1 года (75,0%), наименьшая – у детей школьного возраста (25%). Пропранолол более эффективен, чем метопролол ($p=0,047$). β-АБ менее эффективны у пациентов с патологическими параметрами турбулентности ритма (20% поср. 80%; $p=0,04$) и неэффективны при ночном типе циркадности аритмии. Нежелательные внекардиальные эффекты β-АБ отмечаются у 11,1% детей и у такого же числа детей на фоне медикаментозной брадикардии имеется увеличение числа ЖЭС.

9. Пропафенон демонстрирует большую эффективность в терапии идиопатической ЖЭС у детей по сравнению с β-АБ (75,8% поср. 45,8%; $p=0,001$), в том числе у детей с отсутствием ответа на β-АБ и «сложными» формами ЖЭС. Пропафенон одинаково эффективен при любом типе циркадности ЖЭС, включая ночной тип. Проаритмии регистрируются в 3% случаях, а внекардиальные побочные эффекты наблюдаются реже, чем при приеме β-АБ, только у 3% детей ($p=0,027$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении стандартного эхокардиографического исследования у детей с ЖЭС полезно учитывать наличие постэкстрасистолической потенциации, исчезновение которой считается предвестником развития дисфункции ЛЖ.
2. Рекомендуется учитывать значения параметров ВСР у детей с идиопатической ЖЭС для прогнозирования устойчивости аритмии и определения дальнейшей тактики наблюдения и лечения: pNN50% <28 , aVNN <741 мс, SDNN <150 мс, rMSSD <67 мс, SDNNi <72 , SDANN <133 мс, HF <885 мс², LF/HF $\geq 3,1$.
3. Дети с наличием факторов неблагоприятного влияния на внутрисердечную гемодинамику: представленность ЖЭС более 20% в сутки, интервал сцепления экстрасистолы более 500 мс, левожелудочковая и эпикардиальная локализации источника аритмии, должны наблюдаться детским кардиологом не реже одного раза в 3-4 месяца для своевременного назначения антиаритмической терапии.
4. При назначении антиаритмической терапии следует проводить оценку не только эффективности, но и безопасности выбранного препарата. Назначение пропафенона следует проводить в стационаре для отслеживания возможных проаритмий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Молочникова, К. Б. Идиопатическая желудочковая экстрасистолия у детей: факторы, определяющие прогноз заболевания / К. Б. Молочникова, Т. К. Кручиня, Г. А. Новик [и др.] // **Вестник аритмологии.** 2017. № 88. С. 52-56.
2. Кручиня, Т. К. Желудочковая экстрасистолия у детей: классификация, принципы наблюдения и лечения / Е. С. Васичкина, К. Б. Алексеева, Г. А. Новик // **Лечащий врач.** 2018. № 1. С. 35.
3. Алексеева, К. Б. Экспериментальные и клинические исследования аутоиммунных механизмов при нарушениях сердечного ритма / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручиня, Г. А. Новик // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2019. Т. 98, № 6. С. 181-187.
4. Алексеева, К. Б. Гемодинамические эффекты желудочковой экстрасистолии у детей по данным эхокардиографии / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручиня, М. Ш. Малярова [и др.] // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** 2021. Т. 11, № 2. С. 143-152.

5. Алексеева, К. Б. Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручина, М. Ш. Малярова [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** 2022. Т. 27, № 7. С. 158-164.
6. Алексеева, К. Б. Эффективность пропафенона в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей / К. Б. Алексеева, Т. К. Кручина, М. Ш. Малярова [и др.] // **Вестник Российской академии медицинских наук.** 2023. Т. 78, № 5. С. 498-504.
7. Алексеева, К.Б.. Электрофизиологические параметры проводящей системы сердца у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией. Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Новик Г.А. [и др.] VIII Всероссийский Съезд аритмологов // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26, № 2(96). – С. 69-72.
8. Алексеева, К. Б. Влияние желудочковой экстрасистолии на эхокардиографические параметры у детей. К. Б. Алексеева, Кручина Т. К., Новик Г. А. [и др.]. VIII Всероссийский Съезд аритмологов // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26, № 2(96). – С. 69-72.
9. Алексеева, К.Б. Влияние желудочковой экстрасистолии на сократительную способность сердца у детей. Алексеева, К.Б. Кручина Т.К., Новик Г.А. [и др.] Кардиостим-2020: сборник тезисов XIV международного конгресса, Санкт-Петербург, 27–29 февраля 2020 года. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2020. – 187 с.
10. Alekseeva, K, Electrophysiological features in children with premature ventricular contractions. Alekseeva, K, T Kruchina, O Gordeev et al. EP Europace. 2020. V. 22. P927.
11. Алексеева, К.Б. Эхокардиографические параметры у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией. Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Малярова М.Ш. [и др.]. Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям. – Санкт-Петербург: Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 2021. – 96 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β-АБ	– бета-адреноблокаторы
ААП	– антиаритмические препараты
ААТ	– антиаритмическая терапия
ABC	– атрио-вентрикулярное соединение
ВА	– вентрикуло-атриальный
ВВФСУ	– время восстановления функции синусового узла
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИП	– индекс преждевременности
ИС	– интервал сцепления
КВВФСУ	– корrigированное время восстановления функции синусового узла
ЛЖ	– левый желудочек
НРС	– нарушение ритма сердца
ПЭП	– постэкстрасистолическая потенциация
ПЭС	– постэкстрасистолическое сокращение
СМЭКГ	– суточное мониторирование ЭКГ
СУ	– синусовый узел
ТВ	– точка Венкебаха
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса

ФУ	– фракция укорочения
ЧПЭФИ	– чреспищеводное электрофизиологическое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭС	– экстрасистолическое сокращение
ЭХОКГ	– эхокардиография