

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ****А.Ш.Ревишвили<sup>1</sup>, Н.Н.Ломидзе<sup>2</sup>, Р.Ш.Сунгатов<sup>3</sup>, И.Ш.Хасанов<sup>4</sup>****УДАЛЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ИНТЕГРАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ  
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОТЕРАПИИ**<sup>1</sup>*Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва, <sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, Москва, <sup>3</sup>Dicom Consulting GmbH, Erlangen, Germany,*<sup>4</sup>*Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik,  
Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany*


---

*Рассматриваются вопросы удаленного мониторинга пациентов с имплантируемыми устройствами, приводятся результаты исследования ReHoming, обсуждается возможность оценки вариабельности сердечного ритма в длительном наблюдении за пациентами.*

**Ключевые слова:** удаленный мониторинг, электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор, сердечная ресинхронизирующая терапия, вариабельность сердечного ритма.

*The problems of remote monitoring of patients with implanted devices are considered, the results of the ReHoming study are given, and potentialities of assessment of the heart rate variability in the long-term survey is discussed.*

**Key words:** remote monitoring, cardiac pacemaker, cardioverter-defibrillator, cardiac resynchronization therapy, heart rate variability.

В электрокардиотерапии больных с нарушениями ритма сердца, угрозой внезапной сердечной смерти (ВСС) и сердечной недостаточностью (СН) все более широко применяются электрокардиостимуляторы (ЭКС) и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) с функцией Home Monitoring (постоянный домашний мониторинг пациента, НМ), включенной в 2012 году в рекомендации Европейского общества кардиологов [1, 2]. Отличительной особенностью технологии домашнего мониторинга, наряду с передачей отчетов стандартного наблюдения пациента с имплантатом (Follow-Up - FU, включая внутрисердечные электрограммы в период эпизодов аритмии), является ежедневная передача трендов физиологически значимых параметров состояния больного. Таким образом, обеспечивается не только удаленный FU, но, что гораздо важнее, в распоряжении врача имеется инструмент ранней диагностики и динамического ведения больного.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования доказали эффективность НМ в снижении числа серьезных осложнений, таких как состояние декомпенсации СН и инсульты [3]. Как продемонстрировано в исследовании IN-TIME [4], существенным фактором более чем двукратного снижения смертности больных СН, - благодаря применению НМ - является быстрое реагирование в замкнутой медицинской информационной системе «пациент - сервисный центр - врач - пациент» в ответ на клинически важные сообщения НМ.

Непрерывное наблюдение состояния пациента важно не только для больных с угрозой ВСС и/или застойной сердечной недостаточностью (СН), у которых в результате декомпенсации могут развиваться жизнеугрожающие состояния, но и для большой когорты больных, получающих электрокардиотерапию с применением ЭКС [6-9]. Хорошо известно, что высокая доля стимулированных сокращений желудочков

может ускорять процесс развития СН, т.к. постоянная стимуляция верхушки правого желудочка (ПЖ) в режиме частотно-адаптивной двухкамерной (DDDR) или однокамерной (VVIR) ЭКС часто приводит к уширению комплекса QRS и развитию асинхронии желудочков. Среди всех пейсмекерных пациентов доля больных со значительной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) меньше 40% составляет 30%; из них 70% имеют лишь небольшие симптомы заболевания [10]. Своевременное выявление ятрогенных эффектов стимуляции и адекватное лечение асимптоматичной дисфункции ЛЖ, развивающейся в результате электрокардиотерапии, является актуальной проблемой интервенционной аритмологии, которая может быть решена, в том числе, с использованием современных средств мобильного телемониторинга больных. Для этого необходимо выработать более четкие критерии определения групп риска пейсмекерных пациентов и дифференцировать методы наблюдения больных.

В рандомизированном исследовании MOST [11] на основании холтеровских данных, записываемых в память пейсмекера, было показано, что такой параметр, как аккумулированный процент стимулированных желудочковых событий Cum%VP, является сильным предиктором госпитализации в связи с СН. С ростом Cum%VP от 0% до 85% линейно возрастает и риск фибрилляции предсердий (ФП) как у пациентов со стимуляцией в режиме DDDR, так и у пациентов со стимуляцией в режиме VVIR. Таким образом, у больных с синдромом слабости синусового узла (СССУ) и базовым интервалом QRS, даже при сохранении атрио-вентрикулярной (АВ) синхронизации сердца, десинхронизация желудочков, вызванная постоянной стимуляцией ПЖ, увеличивает риск госпитализации в связи с ухудшением состояния СН и возникновения ФП. Минимизация количества сокращений, стимулированных из ПЖ, указанная в современных рекомендациях по

электрокардиотерапии [12], дает хорошие результаты у большинства пейсмерных больных с нормальной систолической функцией ЛЖ, но не у больных с АВ блокадой [11, 13].

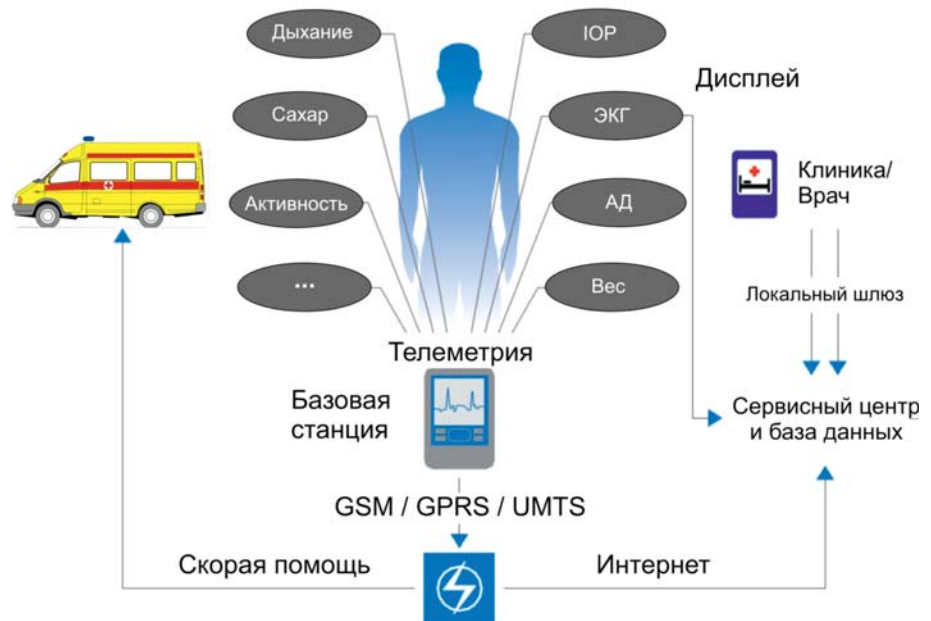
Воздействие постоянной стимуляции верхушки ПЖ на функцию ЛЖ включает как его систолическую и диастолическую дисфункции, так и неблагоприятное структурное ремоделирование миокарда [14-17], результатом которого является асинхронное сокращение сердца. Эти изменения объясняют высокую частоту госпитализаций в связи с СН у пациентов с преобладанием стимулированных сокращений сердца [18], у которых со временем снижается среднее значение ФВЛЖ [19-20]. С другой стороны, данные исследования PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) [19] показали преимущества бивентрикулярной (BiV) стимуляции перед стимуляцией ПЖ для предупреждения неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. Но при лечении больных с поперечной блокадой сердца не всегда удается сразу применять более дорогую и технически более сложную систему сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Поэтому имеет смысл мониторировать состояние пациентов для выявления тех, у которых развиваются ятрогенные эффекты постоянной стимуляции верхушки ПЖ [19], чтобы предупреждать их госпитализацию в связи с СН. Одним из вариантов решения в дальнейшем может быть переход на BiV-стимуляцию [20]. Конечно, вопрос, являются ли структурные изменения и ремоделирование миокарда обратимыми при замене системы стимуляции ПЖ на систему BiV-стимуляции [21, 22], остается открытым.

При динамическом наблюдении пациентов с нормальной систолической функцией особое внимание должно быть сконцентрировано в первую очередь на пациентах с АВ блокадой и с ожидаемой высокой долей желудочковой стимуляции. Более ранние исследования показывают, что факторами риска являются существующая дисфункция ЛЖ, сопутствующие сердечные заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертензия или сахарный диабет) и индикаторы электрической асинхронности, такие как широкий комплекс QRS [23-25]. Потенциально полезным маркером развития ремоделирования ЛЖ является вызванная стимуляцией систолическая асинхронность на эхокардиограмме, которая возникает у почти половины пациентов при имплантации системы стимуляции ПЖ [26-28].

Технология удаленного мониторинга с ежедневной автоматической передачей диагностических данных пациента в сервисный центр [29, 30]

открывает широкие возможности для создания динамического предиктора риска осложнений. Детектируя патофизиологические изменения жизненных параметров до их явного воздействия на клиническое состояние пациента, можно расширить горизонт стратификации риска сердечно-сосудистого события. В исследовании Home-CARE (Home Monitoring in Cardiac Resynchronization Therapy) с применением имплантатов с функцией НМ были изучены возможности выработки такого алгоритма предсказания событий, включая эпизоды острой декомпенсации СН (ОДСН) [5]. Для выработки предсказательного алгоритма с высокой специфичностью аккумулировались данные о серьезных клинических событиях (экстренной госпитализации или смерти пациентов) в статистически значимой группе пациентов. В алгоритм были включены 7 параметров НМ: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за 24 часа, ЧСС в состоянии покоя, активность пациента, частота желудочковых экстрасистол, интервалы предсердных сокращений (вариабельность сердечного ритма - ВСР), импеданс желудочковых стимулов и импеданс безболезненных шоковых разрядов.

По различным оценкам в России насчитывается более 3 миллионов больных СН [31]. Большинство из них имеют ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий, первичную гипертензию, заболевания легких, сахарный диабет, почечную недостаточность, анемию, которые повышают риск госпитализации или смерти [32-34]. Для улучшения клинических результатов и снижения экономической нагрузки на систему здравоохранения необходимо не только предсказывать возможность ОДСН [35-37], но и обеспечивать динамическую стратификацию риска других важных сердечно-сосудистых событий.



**Рис. 1.** С помощью наружных приборов и имплантатов могут быть измерены различные физиологические параметры человека, которые могут быть переданы с помощью мобильного трансмиттера в сервисный центр для обработки и анализа. Результаты анализа могут быть просмотрены в интернете врачом или региональным центром телемониторинга для принятия решения о необходимости врачебных мер [42].

Стратегия последовательного дополнения набора мониторируемых параметров, развитая в исследовании [5], позволяет последовательно усиливать предсказательную силу алгоритма, особенно в отношении стратификации риска различных осложнений, связанных с СН [34, 38, 39]. Современная технологическая платформа для автоматического ежедневного удаленного скрининга диагностических данных является основой создания и постоянного развития многопараметрических алгоритмов предсказания ухудшения состояния пациента. Кроме того, возникают возможности перспективной оценки результатов лечения, нагрузки на клиническую структуру и экономической эффективности системы здравоохранения.

В исследовании TRIAGE-CRT [40] была предпринята попытка одновременного мониторинга состояния пациента с СН и показаниями к имплантации СРТ-ИКД не только с помощью технологии НМ, но и с применением системы мониторинга веса и артериального давления (АД) - ETM system, Carematix Inc. [41]. Обе системы работают на основе интернет-браузеров, но, в отличие от системы НМ, о превышении установленных сигнальных значений веса и АД персонал узнавал не автоматически, а должен был еженедельно обращаться к веб-странице фирмы. Оценка эффективности передачи данных и их корреляция для НМ и двух сопутствующих систем, которая была первичной целью исследования, показала, что данные передавались значительно эффективнее в автоматическом режиме, который обеспечивает технология НМ.

Клинический опыт применения телемониторинга кардиопациентов доказывает перспективность развития систем дистанционного наблюдения больных посредством отслеживания физиологически важных параметров состояния человека. С помощью имплантатов и наружных приборов могут быть измерены различные жизненные параметры человека: ЭКГ, давление крови, насыщение крови кислородом, паттерн дыхания, содержание сахара в крови, физическая активность, вес (рис. 1), которые могут быть переданы с помощью телеметрического устройства в сервисный центр для обработки и анализа. Информационные сети связывают пациентов, сервисные центры и лечебные учреждения. На основе этого может быть реализована концепция «мобильный пациент - виртуальный доктор», которая позволит широко применять методы ранней диагностики различных заболеваний, проводить скрининг населения на большом удалении от центров высоких медицинских технологий, обеспечить своевременную помощь больным в остром периоде заболевания.

Одним из важнейших направлений повышения результативности медицинского обслуживания пациентов может быть получение и последующий анализ как можно более полной информации о пациенте, не только по основным показателям, определенным для данного заболевания, но и по сопутствующим, а также общим. На основании только лишь клинической картины далеко не всегда можно однозначно оценить состояние пациента и принять правильное решение, поскольку изменение показателей может вызываться различными причинами, в том числе временными, вы-

званными определенными внешними воздействиями. При этом анализ поступающей информации должен производиться быстро, и зачастую решение приходится принимать безотлагательно.

А если учесть, что врачу приходится одновременно вести наблюдение за большим количеством пациентов, то задача становится достаточно сложной. Таким образом, речь идет о необходимости инструмента, который бы

- давал возможность врачам наблюдать за большой группой пациентов и видеть различные показатели по каждому пациенту;
- указывал уровень риска и сигнализировал о вероятности критических состояний;
- предоставлял комплексную информацию по выбранному пациенту с возможностью посмотреть материалы всех ранее выполненных исследований;
- формировал статистику по группе или определенной выборке пациентов по выбранной нозологии.

#### ***Технология персонального телемониторинга и интеграция данных в медицинских информационных системах***

Как отмечено в клинических рекомендациях по применению имплантируемых антиаритмических устройств Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), динамическое наблюдение процесса лечения и реабилитации пациентов с ЭКС и ИКД становится совершенно новым направлением в кардиологии [31]. Непрерывное наблюдение состояния (телемониторинг) пациента способно повысить эффективность здравоохранения, особенно для больных с угрозой ВСС и больных СН, у которых в результате декомпенсации могут развиваться жизнеугрожающие состояния. Преимущество могут получить больные с имплантатами для электрокардиотерапии [43], например, больные с высокой долей сокращений желудочков, стимулированных ЭКС.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации принята «Концепция создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» (приказ Минздравсоцразвития от 28 апреля 2011 года №364). В частности, в составе регионального фрагмента ЕГИСЗ определены функциональные требования к системе удаленного мониторинга состояния здоровья отдельных категорий пациентов, обязательной для создания в 2011-2012 годах в рамках реализации региональных программ модернизации здравоохранения:

- автоматическая передача параметров состояния пациента (включая ЭКГ) в центр обработки данных с использованием средств мобильной связи,
- автоматический комплексный анализ трендов параметров состояния пациента,
- автоматическое определение выхода контролируемых параметров состояния здоровья пациента за предельные значения,
- автоматическое информирование врача об угрозе серьезных осложнений состояния и необходимости наблюдения пациента,
- автоматическое информирование пациента о необходимости обратиться к врачу.

Технология НМ компании BIOTRONIK решает все указанные выше задачи и обеспечивает автоматический мобильный телемониторинг больных с высоким риском ВСС и больных СН, которым показана имплантация ЭКС или ИКД (рис. 2). Эта технология до сих пор не имеет аналогов в мире, несмотря на то, что она применяется в широкой клинической практике начиная с 2001 года. В общей сложности за прошедшие годы около 300 000 пациентов получили имплантаты с функцией НМ. С помощью этой технологии около 4000 клиник постоянно мониторируют около 25 000 пациентов в 60 странах мира, включая Россию.

Важно отметить, что технология обеспечивает измерение различных физиологически значимых параметров у больных СН в совокупности (Heart Failure Monitor - Монитор Сердечной Недостаточности) непрерывно по временной шкале для сопоставления различных показателей с целью выявления однозначных зависимостей.

В настоящее время на основе большого количества носимых медицинских устройств и постоянно растущего множества мобильных гаджетов, позволяющих непрерывно получать информацию по различным показателям, усиленно развиваются концепции по интеграции медицинских данных пациентов. Эти устройства продолжают совершенствоваться, становятся все более надежными и удобными, собирают все большее количество параметров. Примером интеграции трендов различных показателей с применением единой приборной платформы (один носимый прибор) является разработка компании BIOVOTION [45], которая позволяет одновременно мониторировать такие показатели как физическая активность, сердечный ритм, насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ), температура и кровотоков кожи.

Получаемая с наружных устройств информация, например, об изменениях веса и артериального давления крови пациента, может быть важным и необходимым дополнением к информации, получаемой непосредственно с имплантатов для электрокардиотерапии, например, для больных СН [40]. К сожалению, не все имеющиеся на рынке технологии соответствуют требованиям и уровню технологии НМ: они должны быть исключительно просты в понимании и удобны в использовании пациентами, по возможности автоматическими и обеспечивающими достаточный комплаенс пациентов. При этом врач должен заниматься своим делом, не тратя больших усилий на освоение смежных технологий.

Важнейшим требованием для новых инструментов, которые могут быть применены в клинической практике для интеграции физиологически значимой и необходимой информации, является устойчивая работа с большими объемами данных и обеспечение защиты персональных данных в соответствии с требованиями

законодательства. Для выполнения этой задачи было принято решение опробовать новый инструмент для работы с данными в защищенном облачном хранилище, который, решая задачу интеграции медицинской информации, позволяет врачу работать с ним везде, где есть доступ к инструменту.

Инструмент получил название «Портал ReHoming», по одноименному названию проекта «ReHoming» (Registry Home Monitoring), реализуемому с 2014 года под эгидой ВНОА в рамках научного гранта компании BIOTRONIK.

ReHoming - это мультицентровое, перспективное, нерандомизированное исследование, направленное на решение целого ряда задач. Во-первых, проводится оценка клинических и экономических преимуществ наблюдения больных с помощью технологии удаленного мобильного мониторинга в странах с обширной территорией, таких, как Россия и Казахстан. Во-вторых, будут разработаны основы новых стандартов наблюдения пациентов с ЭКС и ИКД с применением удаленного мобильного мониторинга. В-третьих, результаты, полученные в ходе реализации проекта, могут быть использованы для разработки методов мобильного мониторинга больных с различными сопутствующими заболеваниями, например, гипертонией, сахарным диабетом и т.п. В-четвертых, эти результаты могут быть полезны при разработке методов телемониторинга с целью широкого скрининга групп риска населения Российской Федерации (в том числе, на периферии) для ранней диагностики заболеваний на до-нозологическом этапе.

К концу 2015 года в исследование было включено 124 пациента в 10 клинических центрах Российской Федерации, и в 2 клинических центрах Республики Казахстан. В ходе исследования регистрируются нежелательные события, такие как госпитализация, осложнения основного заболевания, необходимость изменения в терапии, нарушения в работе имплантата.

Портал ReHoming разработан для участвующих в проекте исследователей, на основе универсальной платформы HELTERBOOK™ [45], поскольку данная платформа не только обеспечивает наиболее полный сбор данных отдельных исследований и непрерывного мониторинга, но и поддерживает активное взаимодействие врача и пациента (рис. 3).

Интернет-портал rehomining.dicoming.com и мониторинговый центр исследования являются «серд-



**Рис. 2. Система мобильного телемониторинга электронных имплантатов для лечения нарушений ритма сердца и предупреждения внезапной смерти (BIOTRONIK Home Monitoring): 1 - пациент с имплантатом; 2 - мобильный передатчик, телеметрически связанный с имплантатом и передающий данные в сети мобильной связи (3); 4 - сервисный центр, обрабатывающий полученные с имплантата данные и передающий кардио-отчет на интернет-страницу врача (5) [43].**

цевиной» проекта ReHoming, центральная функция которых направлена на интеграцию медицинских данных и дальнейшую разработку принципов удаленного наблюдения больных как с электронными имплантатами, так и с наружными приборами. Создана система автоматического статистического анализа индивидуальных регистрационных карт пациентов исследования ReHoming для оценки эффективности технологии в выявлении нежелательных клинических событий и определения функции НМ в структуре организации медицинской помощи.

Дальнейшее развитие проекта ReHoming с применением анонимизированных медицинских данных большого числа пациентов позволит применить мощные вычислительные ресурсы для математической обработки интегрированных данных и поиска алгоритмов предсказания возможных осложнений состояния кардиологических больных [5].

### Новое здравоохранение

Статистика показывает, что во всех развитых странах и в большинстве стран вообще темпы роста расходов на здравоохранение существенно, часто в разы, превышают темпы роста экономики (валового национального продукта). Это происходит в связи с тем, что по мере развития общества граждане предъявляют все большие требования к своему здоровью, качеству и продолжительности жизни. Технический прогресс предлагает все новые и новые медицинские технологии, обычно, все более дорогостоящие. Эти факторы неизбежны в развивающемся мире.

Однако существенный «вклад» в рост расходов вносит неэффективная экономика здравоохранения. Нет должного контроля за объемом и качеством ока-

зываемых медицинских услуг, нет соответствия достигнутых результатов расходам. Соответственно, по истечении определенного времени расходы на здравоохранение становятся все более обременительными как для государства, так и граждан.

Причины кризиса современного здравоохранения в том, что отрасль (а здравоохранение - это именно отрасль хозяйства), в которой не определена четко категория продукта, не может эффективно работать в рыночных условиях, государственное же регулирование и прямое управление не может действовать иначе, лишь как наращивая свое бюрократическое присутствие, по существу, делая здравоохранение еще более неэффективным.

Повсеместно в центре модели здравоохранения находится либо администратор (в системах с преимущественно государственной системой здравоохранения), либо - клиника или доктор частной практики (в системах преимущественно частного здравоохранения). Все эти системы направлены на решение собственных задач, при этом потребителю отводится второстепенная роль объекта системы, но не субъекта (участника).

То есть само современное здравоохранение, как система, решает свою задачу, а именно, задачу обеспечения восстановления здоровья, недостаточно качественно и крайне неэффективно. Современное здравоохранение сопровождается большими накладными расходами, многократное дублирование медицинских процедур, потеря данных, низкое качество диагностики и недостаточная результативность лечебного процесса, слабый контроль за исполнением обязанностей.

Современное здравоохранение - это комплекс мер организационного и административного характера, ориентированный, главным образом, на клиническую медицину, которая решает проблемы уже нарушенного здоровья пациента. В то же время, более важным является предупреждать нарушения здоровья путем упреждения и профилактики. Социальный заказ на профилактическую медицину растет, и можно уже сегодня видеть, как политическая власть начинает уделять профилактической медицине все большее внимание.

Обществу необходимо Новое здравоохранение. Мы определяем четыре базовые требования, каким оно должно быть

- персональным (адресованным каждому гражданину);
- непрерывным (с постоянным обслуживанием и измерением параметров онлайн каждого пациента);
- качественным (диагностика должна осуществляться не «ближайшим» врачом, а именно профильным специалистом экспертного уровня);
- доступным (медицинские услуги должны иметь социально приемлемую стоимость).

Для решения этой задачи необходимо изменить систему здравоохранения на па-



Рис. 3. Скриншот страницы Интернет-портала rehomining.dicoming.com с данными мониторинга имплантата для электрокардиотерапии с сайта производителя.

циент-ориентированную, поставив в центр системы не администратора, клинику или врача, а пациента. В этом - решение главной принципиальной проблемы здравоохранения с точки зрения системного отраслевого управления, каковой является неопределенность продукта. Основным продуктом здравоохранения должно быть здоровье пациента. Именно пациент является потребителем продукта здравоохранения, от него исходит запрос на продукт здравоохранения. Помещая пациента в центр системы, мы фиксируем продукт здравоохранения, обеспечивая выход на решение задачи повышения эффективности функционирования системы здравоохранения. При этом, безусловно, пациент должен иметь квалифицированного и надежного помощника в сложном мире профессионального здравоохранения.

Сложность задачи еще и в том, что формирование Нового здравоохранения должно происходить в рамках существующего здравоохранения. Соответственно, Новое здравоохранение должно быть реализовано на платформе, поддерживающей интеграцию с текущими медицинскими процессами.

Одним из решений задачи создания Нового здравоохранения может стать разработанная платформа HELTERBOOK, которая ориентирована, в первую очередь, на пациента (является пациент-ориентированной), поддерживает эффективную организацию оказания высококачественной медицинской помощи для всего населения при экономически обоснованных затратах. Платформа HELTERBOOK решает задачи клинической, превентивной и профилактической медицины, обеспечивая преимущественное развитие превентивной и профилактической медицины.

В качестве инструмента профилактики реализована система, позволяющая участнику системы самостоятельно или с помощью своего персонального консультанта составлять личную программу по улучшению здоровья и отслеживать автоматизировано показатели, получаемые с различных медицинских гаджетов. Клиническая медицина обеспечивается автоматизацией медицинских процессов на уровне пациентов, врачей и клиник.

Немаловажным является то, что платформа HELTERBOOK является также инструментом для решения задач отдельного раздела здравоохранения - промышленной медицины, представляющей особые, в некоторых случаях, критически жесткие требования к различным категориям специалистов на особо напряженных участках работы.

HELTERBOOK полностью соответствует и поддерживает двухзвенную архитектуру Нового здравоохранения, с уровнем первичной медицинской помощи и специализированным уровнем высокотехнологичной медицины, обеспечивая их интеграцию на уровне единого доступа к данным и совместную работу с «общими» пациентами.

HELTERBOOK формирует единое медицинское пространство (ЕМП) и обеспечивает функциональную поддержку для всех участников, прежде всего, пациентов и врачей, руководителей медицинских учреждений и административного аппарата, а также

для фармацевтов, страховщиков, юристов и т.д., для сферы специального образования: преподавателей и студентов, для научной-инженерной сферы: ученых и исследователей.

Идеология HELTERBOOK заключается в создании системы сбора всей медицинской информации в ЕМП с предоставлением участникам ЕМП доступа к собираемой информации (в соответствии с правами доступа) и возможности решать различные задачи с помощью предоставляемой Платформой универсальных систем для отдельных клиник (клиническая информационная система (КИС/HIS) и функциональных систем общего назначения, так и специальных систем, как мониторинг данных от имплантатов для электрокардиотерапии «Портал ReNoming», мониторинг беременных «Акушерский Мониторинг», а также от различных провайдеров медицинских услуг и разработчиков; в качестве примера можно указать такие функционалы, как мониторинг уровня свертываемости крови (антикоагуляция), мониторинг уровня сахара при диабете или риске его возникновения, и т.д. При этом платформа HELTERBOOK взаимодействует с клиническими информационными системами различных производителей.

Надо отметить специально разработанную и включенную в платформу НМ Клиническую информационную систему HELTERCLINIC (НС). НС - это самая современная система управления для клиник, система последнего поколения, созданная исключительно в облачной архитектуре, что позволяет сократить время установки, обучения пользователей и обеспечить запуск в «промышленную эксплуатацию» в считанные дни. В клинике не требуется устанавливать никакого дополнительного оборудования, поскольку точка входа в систему осуществляется с любого устройства, имеющего доступ к интернету. Система HELTERCLINIC, как и платформа HELTERBOOK, в целом, разработана исключительно на свободном программном обеспечении, что исключает расходы на лицензионный software.

Для сбора данных из всех источников («тяжелое» и лабораторное медицинское оборудование, клинические информационные системы, мобильные гаджеты непрерывного мониторинга) в платформе HELTERBOOK используется технологическое решение «Центральный Архив Медицинских Изображений» (ЦАМИ). ЦАМИ обеспечивает автоматическое получение данных практически от всех медицинских устройств известных производителей, от томографов и УЗИ до мобильных гаджетов для фитнеса. ЦАМИ сегодня работает в нескольких десятках регионов Российской Федерации и является базовым элементом региональных и кластерных систем. ЦАМИ состоит из двух принципиальных подсистем: «Хранилище» и «Система дистрибуции изображений». На сегодня в различных ЦАМИ хранятся медицинские данные нескольких десятков миллионов пациентов объемом, превышающим 200 Терабайт.

Таким образом, HELTERBOOK обеспечивает

- для пациентов - сбор и возможность управления всеми личными медицинскими данными, пре-

доставления необходимых данных выбранным врачам, непрерывную экспертную помощь в виде информационной поддержки, постоянной связи с персональным врачом, консультаций экспертов в выбранных областях;

- для врачей - возможность видеть все необходимые данные по пациенту, консультироваться с экспертами и координировать свою работу с клиниками;
- для клиник - возможность непрерывного контакта и наблюдения за своими пациентами;
- для страховых компаний - возможность оперативно-го взаимодействия с провайдером медицинских услуг и повышения объективности их требований.

При этом, ключевыми инструментами HELTERBOOK являются

- современные медицинские технологии;
- информационные технологии, обеспечивающие сбор, обработку и распределение больших массивов данных;
- телекоммуникационные технологии, обеспечивающие устойчивый доступ к системе и поддерживающие высокоинтенсивный трафик данных.

Телекоммуникационная составляющая является основой реализации решения как бизнеса уровня массового внедрения, поскольку Новое здравоохранение сопровождается очень высоким трафиком данных и огромными массивами данных, которые в совокупности представляют новую сущность, так называемые Big Data.

Платформа HELTERBOOK использует интернет и облачное хранение данных как основную инфраструктуру. Системы предоставления различных сервисов через интернет показывают ежегодный рост в 10÷20% и более. Нет сомнения, что предоставляемые через интернет сервисы, будут все более востребованы и в здравоохранении, и со временем из систем опциональных де-факто будут становиться основными системами де-юре.

Платформа HELTERBOOK может работать на любом Центре обработки данных (ЦОД), публичном, государственном или частном, в зависимости от условий заказчика. Платформа может клонироваться и использоваться для высоко защищенных групп участников, работать на собственном сервере без выхода во внешний интернет, например, в рамках страховой компании или корпорации.

Платформа HELTERBOOK как решение предназначено для различных категорий:

- индивидуальный пользователь - любое физическое лицо,
- клиника или частнопрактикующий врач,
- корпорация - это очень перспективный потенциальный заказчик, поскольку НВ позволяет создать внутри корпорации систему поддержки медицинского обслуживания для сотрудников и членов их семей;
- кластер - Платформа HELTERBOOK является исключительно эффективным инструментом для совместной работы сложных организаций, таких, как сети клиник или интегрированные структуры, включающие в себя объединения разного профиля, например, ассоциации, консорциумы и т.д.

- территория - Платформа HELTERBOOK может обеспечить полное управление здравоохранением в рамках административной территории - района, области или целого государства.

Будущее здравоохранения, безусловно, в едином медицинском пространстве, с единой средой хранения и обмена данными, которая сегодня уже реализуется современными технологиями, подобными НМ, Rehomeing, HELTERBOOK. Однако, здравоохранение - реальная дисциплина, с физическим взаимодействием врача и пациента. Повышение качества здравоохранения достижимо при комплексном применении медицинских, информационных и телекоммуникационных технологий.

#### *Экономика Нового здравоохранения*

При применении Нового здравоохранения возникает добавленная стоимость

- для пациентов - при реализации индивидуальных программ здоровья и в результате более простого доступа к специалистам, в том числе, экспертного уровня;
- для врачей и клиник - за счет снижения непроизводительных расходов (например, устранения дублированных анализов) и повышения производительности с более высоким качеством;
- для страховых компаний - за счет уменьшения необоснованных счетов и возможности непосредственно влиять на качество оказываемых медицинских услуг

Отдельно следует упомянуть фармацевтические компании, для которых HELTERBOOK является каналом адресной доставки предложений и в то же время обеспечивает обратную связь по эффективности применения препаратов и медикаментов. Применение НМ как первой технологии, более 15 лет назад получившей как медицинский продукт Европейский сертификат (2000 г.) и сертификат FDA (2001 г.), демонстрирует не только клиническую, но и экономическую эффективность Нового здравоохранения.

Результаты клинических исследований COMPAS [3] и OEDIPE [46] показывают, что удаленный мониторинг пациента позволяет, с одной стороны, значительно ускорить проведение необходимых обследований, а с другой стороны, резко сократить количество ненужных обследований: около половины больных не нуждаются в амбулаторном обследовании по стандартному расписанию [12], так как в большинстве случаев оно не приводит к каким-либо изменениям в терапии или программе работы имплантата [47]. Поэтому телемониторинг является не только надежной альтернативой амбулаторным обследованиям, но и позволяет существенно снизить нагрузку, связанную с визитами к врачу, как для клиники, так и для пациента: по данным исследования TRUST - на 45%, [29], COMPAS - на 56% [3]. Другой экономический аспект связан со сроком службы имплантата, а именно ИКД. По данным исследования ECOST технология НМ сокращает число неадекватных шоковых разрядов на 52% и число связанных с ними госпитализаций на 72% [48]. Обеспечивается снижение числа шоковых зарядов на 76% и снижение доставленных шоковых разрядов на 71%, что оказывает значительный поло-

жительный эффект на долговечность батареи и удлиняет срок службы имплантата.

Важнейший результат дало исследование IN-TIME [4], которое документировало почти трехкратное снижение общей смертности и сердечно-сосудистой смертности у больных СН при применении персонального телемониторинга. Таким образом, наблюдение больных с применением технологии НМ становится важной составляющей эффективной электротерапии сердца.

Рынок услуг телемониторинга и соответствующий рынок новой сферы медицины можно оценить на основе статистических данных для Российской Федерации, в соответствии с которыми 57% общей смертности в РФ обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [49]. Одной из главных медицинских проблем была и остается ВСС, от которой в России ежегодно умирает более 350 000 человек. Особенностью России является высокая смертность от ССЗ лиц молодого и среднего возраста: самый высокий в мире показатель смертности среди мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Это основная группа риска населения в России.

Развитию жизнеугрожающих аритмий сердца способствует СН, которая регистрируется у 0,5÷2% населения во всем мире. В России распространенность данного заболевания очень высока, и можно прогнозировать до нескольких миллионов больных СН. С определенной долей достоверности можно предположить, что в России проживает около 1 миллиона человек, имеющих жизнеугрожающие аритмии сердца и высокий риск ВСС. Многие из них не получают адекватной медицинской помощи и погибают.

Оценивая очередные задачи развития телемониторинга, необходимо учесть опыт применения технологии НМ а также результаты, полученные в рамках клинических исследований больных с имплантатами для электрокардиотерапии (ИКД, CRT, ЭКС). Ежегодно в России проводится около 40 тысяч имплантаций ЭКС, более 2 тысяч имплантаций ИКД и около 1 тысячи - CRT-систем. Принятые FDA и консенсусом Европейского общества кардиологов медицинские стандарты [1, 50] требуют обеспечения телемониторинга всех больных с ИКД, CRT-системами и пейсмейкер-зависимых больных (составляющих около 20% от общего числа пациентов с ЭКС), больных со значительной дисфункцией ЛЖ и ФВЛЖ менее 40%, пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в анамнезе [10, 11, 13, 51, 52]. Таким образом, телемониторингом в России необходимо обеспечивать более 10 тысяч новых пациентов ежегодно. Технологическая платформа НМ имеет достаточно ресурсов для этого: сейчас в режиме онлайн наблюдается более 50 тысяч больных.

Развивая службу телемониторинга, необходимо иметь в виду, что система ежедневного автоматического удаленного мониторинга диагностических данных пациентов потенциально является основой для создания и оптимизации алгоритмов, как предсказывающих возможные осложнения у пациентов, так и оценивающих их воздействие на выживание пациентов, на кли-

ническую нагрузку и на экономическую нагрузку для здравоохранения в целом [5]. Это необходимо учесть в дальнейшем проектировании функциональности технологии Rehomimg.

Экономический эффект применения телемониторинга пациентов с имплантатом для электрокардиотерапии складывается из различных составляющих. Его оценка, произведенная на основе данных клинических исследований [53], дает в пересчете около 30 000 рублей в год - это экономия на одного пациента при использовании системы НМ. В России ежегодно появляется около 10 000 пациентов с новыми имплантатами, которых необходимо наблюдать постоянно, т.е. удаленно. Экономический эффект применения телемониторинга только этой категории больных мог бы увеличиваться с темпом более 300 млн. рублей в год. После замены всех старых имплантатов, через 7-10 лет примерно (средний срок службы имплантатов) ежегодный экономический эффект мог бы составлять от 3 (общее число пациентов 100 000) до 6 (общее число пациентов 200 000) млрд. рублей.

Применение технологии Rehomimg может дать значительную экономию средств по сравнению со стандартной процедурой наблюдения благодаря предупреждению инсультов, лечение которых, например, в Германии обходится в среднем в 43 129 евро [54] в расчете на одного пациента. Исследования IN-TIME и MoniC показали эффективность централизованного телемониторинга пациентов [4, 55]. Благодаря персоналу центра мониторинга, активно работавшего в случае возникновения перерывов в получении сообщений от имплантатов, эффективность передачи сообщений составила почти 90%. Таким образом, можно предотвращать большинство случаев инсульта, связанных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

В соответствии с результатами исследования ECOST [48], благодаря применению телемониторинга удастся почти в 4 раза уменьшить число госпитализаций, связанных с подачей ИКД неадекватных шоковых разрядов: с 2,3% до 0,6% пациентов в год. В такой же пропорции сокращается число пациентов с опасной остаточной емкостью батареи (менее 50% начальной емкости), и могут быть полностью исключены случаи истощения батареи, которые имеют фатальные последствия для пациента. Снижение угрозы отказа имплантата всего лишь на 0,1% (на пациента в год) для больных с ИКД, т.е. для десятков тысяч больных с угрозой ВСС, означает спасение жизни сотен людей, что является важной социальной задачей.

Важными экономическими факторами телемониторинга, снижающими нагрузку и расходы здравоохранения, являются также

- уменьшение числа амбулаторных обследований в 2 раза [3, 29],
- уменьшение числа госпитализаций в 4 раза [48],
- удлинение срока службы имплантата [48].

#### ***Перспективные направления развития Нового здравоохранения***

Одним из приоритетов развития здравоохранения, несомненно, является преимущественное разви-



тие превентивной и профилактической медицины. В этом отношении одним из локомотивов, обеспечивающих порой опережающее развитие, может выступать промышленная медицина, предъявляющая особые, в некоторых случаях, критически жесткие требования к отдельным категориям специалистов на особо напряженных участках работы. Примером является развитие космической медицины, направленной на познание ресурсов адаптации регуляторных механизмов человеческого организма.

На заре советской космонавтики были разработаны методы анализа ВСР, ставшие эффективным диагностическим инструментом изучения механизмов контроля функций сердца со стороны автономной нервной системы (АНС). ВСР широко применяется в клинической практике для оценки состояния различных звеньев системы вегетативной регуляции [56, 57]: она отражает изменения при остром эмоциональном стрессе баланса симпатической и парасимпатической ветвей АНС, оказывающих значительное воздействие на работу сердца и приводящих к дисфункции ЛЖ, ишемии миокарда или нарушениям сердечного ритма [58]. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию организма в целом.

Неблагоприятное патологическое воздействие факторов окружающей среды, как известно, вызывает впервые описанный Гансом Селье общий адаптационный синдром [59, 60], основой развития которого является повышение активности симпатoadреналовой системы. В ответ на стрессорные воздействия могут наблюдаться разные реакции ритма сердца, отражающие как неспецифический, так и специфический компоненты адаптации (по Селье). Общая закономерность состоит в том, что более высокие уровни регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС), влияющие на сердечный ритм, вмешиваются в работу нижележащих и тормозят их активность только в том случае, если возникает их перенапряжение и функциональная недостаточность. Это проявляется усилением недыхательного компонента синусовой аритмии, модуляцией медленных волн более высоких порядков ВСР: очень медленных волн (VLF) [61-69] и сверхмедленных волн (ULF) [61-64], удлинение периода которых коррелирует с повышением уровня регуляции.

Высокая степень ритмичности работы сердца подчинена поддержанию миокардиально-гемодинамического гомеостаза, уровень адаптации которого определяется состоянием вегетативной регуляции, с одной стороны и энергетическими затратами на поддержание необходимого уровня функционирования системы кровообращения с другой. Ритм сердца является обобщенной реакцией всего организма в ответ на воздействие внешней среды и определяется множеством факторов, характеризующих состояние миокарда, сердца и организма в целом, т.е. является, таким обра-

зом, индикатором адаптационных реакций организма на внешние воздействия [70].

В зависимости от адаптационных возможностей сердца и организма в целом при нагрузке меняется уровень регуляции ССС. Общей закономерностью является возрастание факторов риска по мере снижения резервов адаптации. Состояние регуляторных механизмов и уровень функционирования системы кровообращения, способность организма мобилизовать функциональные резервы отражаются показателями ВСР. Наличие двух взаимосвязанных механизмов регуляции сердечного ритма, нижележащего специфического (вазомоторного) и вышележащего неспецифического (симптоадrenalового), обеспечивающих единый ответ организма, адекватный новым условиям кровоснабжения тканей и органов, проявляется, например, при ортостатических воздействиях [71]. Снижение активности или торможение с возрастом специфического компонента регуляции, наблюдаемое по резкому снижению мощности дыхательных волн и медленных волн ВСР, ведет к ухудшению качества регуляции кровообращения. В свою очередь, с возрастом происходит также снижение энергетических и метаболических резервов организма, требующее более высокого напряжения механизмов регуляции для обеспечения адекватного ответа на воздействующие факторы, мобилизацию которых осуществляет симпатический отдел АНС.

Возможность дифференциации по спектральным составляющим ВСР уровней специфической и неспецифической регуляции представляет большой интерес для оценки как адекватности адаптации ССС к изменяющимся гемодинамическим потребностям, так и степени физиологичности врачебного вмешательства, оказывающего влияние одновременно на оба компонента регуляции ССС.

Общим свойством жизнедеятельности является цикличность биологических процессов, происходящих в человеческом организме, которая выражается в непрерывном чередовании напряжения и ослабления деятельности клеток, тканей, органов, систем и организма в целом: ритмично накапливают и выделяют секрет железы, сокращается и расслабляется сердце, вдох чередуется с выдохом, возбуждение нервной системы сменяется торможением ее функции и т.д. [72].

Очевидно, что ВСР преимущественно определяется вариабельностью диастолической фазы сердечного цикла, меняющейся с повышением ЧСС в несколько раз [73]. Диастолическая функция сердца играет важную роль в адаптации к нагрузке, к стрессу в целом, именно в диастолической фазе происходят основные восстановительные энергетические процессы, и с ней связаны адаптационные возможности сердца и миокарда. Не столько систола, сколько диастола рассматривается как энергетически активное состояние миокарда [74]. Нарушения нейрогуморальной регуляции (НГР), контролирующей процессы адаптации, сопровождающие или обуславливающие заболевания сердца, проявляются в диастолической дисфункции сердца [75-78], и, соответственно, могут отражаться в изменениях ВСР. В частности, иммунопатологический воспалительный процесс, протекающий при развитии

СН, сродни адаптационному и непосредственно связан с НГР, реагирующей уменьшением парасимпатической и барорецепторной активности.

Сохранение гомеостаза при различных степенях функциональной нагрузки или в условиях патогенных воздействий обеспечивается на основе двух неспецифических реакций, стереотипных для всех тканей: изменения количества активно функционирующих клеток из числа имеющихся, а также увеличения размера клеток и их числа. Так, по данным электронно-микроскопических исследований, по мере усиления физической нагрузки в миокарде увеличивается число интенсивно функционирующих клеток (интенсивная функциональная деятельность сопровождается усиленным расходом структур: набухают митохондрии, просветляется их матрикс, расширяются каналцы эндоплазматического ретикула, уменьшается число рибосом, просветляется и набухает гиалоплазма, хроматин и ядрышко перемещаются к оболочке ядра) и уменьшается количество клеток, находящихся в состоянии физиологической регенерации ультраструктур (или время нахождения в состоянии регенерации), что свидетельствует о постепенном включении клеточных элементов в общую работу органа [79, 80].

Г.Н.Крыжановский на основе анализа данных из различных областей биологии, физиологии, биохимии и морфологии пришел к выводу, что переменная деятельность функционально однозначных структур (вариабельность) является общебиологической закономерностью [81]. Попеременная работа различных клеток на уровне органа выражается в форме различной функциональной активности его составных частей, например, долей печени, разных полей слизистой оболочки желудка, поджелудочной железы, отдельных групп нефронов, мышечных пучков и т.д.

Электронномикроскопические и гистохимические исследования свидетельствуют о том, что, по-видимому, в каждый данный момент времени в активном состоянии находится лишь часть органоидов, например, митохондрий [72]. Если одного только включения в напряженную деятельность имеющихся в клетке материальных ресурсов уже не хватает, то так же, как это происходит на тканевом уровне, начинается расширение структурно-функциональной базы клетки путем увеличения числа органоидов и их гипертрофии. Это установлено в многочисленных электронномикроскопических исследованиях, в частности, посвященных изучению ультраструктурных изменений миокарда при физической нагрузке [79, 82, 83]: в условиях длительного функционального напряжения клеток миокарда в них увеличивается число митохондрий, рибосом, миофибрилл, гиперплазируются пластинчатый комплекс Гольджи, эндоплазматическая сеть и др.

Адаптационные изменения метаболизма клеток нормализуются ультраструктурой миокардиальных клеток после физической нагрузки. В клетках миокарда около инфаркта происходит сложная перестройка обменных процессов компенсаторно-приспособительного характера [83, 84].

Г.Н.Крыжановский [85, 86] сформулировал закон перемежающейся активности функциональных струк-

тур как универсальный общебиологический принцип. На основе этого принципа одновременно обеспечивается непрерывность биологического процесса в целом и его прерывистость относительно каждой отдельно взятой структуры (т.е. дискретность, квантовость), вследствие чего последняя может периодически восстанавливать свои материальные ресурсы уже в процессе выполнения работы (органом или, соответственно, клеткой) [81, 86]. Дискретное, «квантованное», осуществление биологических процессов на уровне структурно-функциональных единиц в сочетании с перемежающейся активностью множества этих единиц обеспечивает непрерывность процесса в целом, на уровне всей системы. Изменения, происходящие при адаптации регуляторных систем в непрерывно текущем процессе жизнедеятельности и обусловленные первичными, внутриклеточными биоритмами организма, находят свое отражение в вариабельности работы сердечно-сосудистой системы.

С возрастом человека происходит снижение энергетических и метаболических резервов организма, что требует более высокого напряжения механизмов регуляции для обеспечения адекватного ответа на воздействующие факторы, мобилизацию которых осуществляет симпатический отдел АНС. Активация высших вегетативных центров, отвечающих за метаболизм и энергетический обмен, сопровождается снижением тонуса парасимпатической нервной системы, что характеризуется снижением ВСР и уменьшением суммарной мощности ее спектра в диапазонах дыхательных волн, очень медленных волн (VLF), и сверхмедленных волн (ULF). Поэтому при анализе ВСР необходимо строго учитывать возрастной фактор.

Снижение ВСР с увеличением отношения мощности низкочастотного диапазона (LF) спектра ее частот к мощности высокочастотного диапазона (HF) является маркером, характерным для физической и психоэмоциональной нагрузки, умеренной гипотензии, окклюзии коронарных или общих каротидных артерий [57]. Низкочастотная составляющая (LF) отсутствует у больных застойной СН [58], а снижение ее мощности в спектре ВСР является мощным независимым маркером ВСС пациентов с СН [87, 88]. Аномальная ВСР является также маркером неблагоприятного исхода при остром инфаркте миокарда, гипертензии и СН [89], которая является результатом хронической симпатической стимуляции в покое, вызванной повышенным уровнем катехоламинов в плазме крови больных [88]. Абсолютные значения мощности LF не являются индексом симпатической модуляции [57, 90], но осцилляции LF могут отражать симпатическую модуляцию со стороны центральной нервной системы [91, 92]. Кроме того, на мощность LF-компоненты и на вариабельность артериального давления действует фактор усиления барорефлекса [93, 94].

Применение методов анализа ВСР для разработки прогностических заключений на основе оценки текущего функционального состояния организма, выраженности его адаптационных ответов и состояния отдельных звеньев регуляторного механизма имеет исключительно важное значение [56].

В исследовании Home-CARE с применением имплантатов с функцией НМ [5] ВСП рассматривалась, но очень ограниченно: ежедневно определялось стандартное отклонение средних интервалов РР среди всех NN сегментов продолжительностью 5 минут (SDANN). Несомненно, расширенное применение анализа ВСП будет способствовать дальнейшему прогрессу в создании алгоритма предиктора ухудшения состояния больного. Кроме того, применение результатов, полученных в исследовании, для более широкого круга пациентов с различными патологиями, сопутствующими или связанными с СН, даст новый клинический материал для разработки алгоритма предиктора осложнений для большого количества заболеваний.

Поэтому для выработки динамического алгоритма предсказания событий, представляющих угрозу жизни больного, включая эпизоды декомпенсации СН и различные формы аритмии, необходимо анализировать диагностические данные, передаваемые автоматически в сервисный центр, совместно с другими данными, доступными для телемониторинга, такими как, например, артериальное давление крови и вес пациента. Таким образом, можно будет найти корреляцию изменений всего комплекса данных телемониторинга с изменениями клинического состояния пациента, происходящими при различных осложнениях заболевания, нарушениях ритма сердца и других патологических изменениях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012; 14: 278-293.
2. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12 (7): e69-e100.
3. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *European Heart Journal* 2012; 33: 1105-1111.
4. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 384 (9943): 583-590.
5. Sack S, Wende ChM, Nägele H, et al. Potential value of automated daily screening of cardiac resynchronization therapy defibrillator diagnostics for prediction of major cardiovascular events: Results from Home-CARE (Home Monitoring in Cardiac Resynchronization Therapy) study. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13: 1019-1027.
6. Hutten H, Schaldach M. Telecardiology Optimizing the Diagnostic and Therapeutic Efficacy of the Next Implant Generation. *Progress in Biomedical Research* 1998; 3 (1): 1-4.
7. Wallbrück K, Stellbrink C, Santini M, et al. The Value of Permanent Follow-up of Implantable Pacemakers First Results of a European Trial. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47 (Suppl 1, Part 2): 950-9534.
8. Stellbrink C, Filzmaier K, Mischke K, et al. Potential Applications of Home Monitoring in Pacemaker Therapy A Review with Emphasis on Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure. *Progress in Biomedical Research* 2001; 6(2): 107-114.
9. Lazarus A. Remote, Wireless, Ambulatory Monitoring of Implantable Pacemakers, Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Systems: Analysis of a Worldwide Database. *PACE* 2007; 30 (Supplement 1): S2-S12.
10. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, et al. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003; 24: 1143-1152.
11. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al., for the M-Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation among Patients with Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
12. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
13. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005; 2: 830-834.
14. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-1458.
15. O'Keefe JH Jr., Abuissa H, Jones PG Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005; 95: 771-773.
16. Fang F, Zhang Q, Chan JY et al. Deleterious effect of right ventricular apical pacing on left ventricular diastolic function and the impact of pre-existing diastolic disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 1891-1899.
17. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, et al. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr* (2011) 12 (10): 767-772.
18. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
19. Chan JY, Fang F, Zhang Q et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2533-2540.

20. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 36: 2123-2134.
21. van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010; 12: 223-229.
22. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1068-1071.
23. Zhang XH, Chen H, Siu CW, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 136-141.
24. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, et al. DAVID Investigators. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1628-1633.
25. Chung ES, Katra RP, Ghio S, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction <math>35\%</math>: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:581-587.
26. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, et al. BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace* 2006; 8: 629-635.
27. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 965-971.
28. Fang F, Chan JY, Yip GW, et al. Prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 109-118.
29. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. for the TRUST Investigators. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122: 325-332.
30. Boriani G, Diemberger I, Martignani C et al. Telecardiology and remote monitoring of implanted electrical devices: the potential for fresh clinical care perspectives. *J Gen Intern Med* 2008; 23(Suppl 1): 73-77.
31. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Москва, 2011: 518 с.
32. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 205-214.
33. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
34. Bruch C, Bruch C, Sindermann J et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Europace* 2007; 9: 681-686.
35. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M et al. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 363-370.
36. Small RS, Wickemeyer W, Germany R et al. Changes in intrathoracic impedance are associated with subsequent risk of hospitalizations for acute decompensated heart failure: clinical utility of implanted device monitoring without a patient alert. *J Card Fail* 2009; 15: 475-481.
37. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1803-1810.
38. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 205-214.
39. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.
40. Chatterjee NA, Gallagher JJ, Ip J et al on behalf of the TRIAGE-CRT investigators. Telemonitoring in Patients with Congestive Heart Failure and Indication for ICD-Cardiac Resynchronization Therapy: TRIAGE-CRT. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2011; 2: 347-352.
41. <http://www.carematix.com>
42. <http://www1.vde.com/wbb/pmm>
43. <http://www.biotronik.com>
44. <http://www.biovotion.com>
45. <https://helterbook.com>
46. Halimi F, Clémenty J, Attuel P et al OEDIPE trial Investigators. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace* 2008; 10: 1392-1399.
47. Heidbüchel H, Lioen P, Foulon S et al. Potential role of remote monitoring for scheduled and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. *Europace* 2008; 10: 351-357.
48. Kacet S, Guédon-Moreau L, Hermida J-S et al on behalf of the ECOST trial Investigators. Safety and effectiveness of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring: ECOST study. *European Society of Cardiology, Paris, 29 August 2011* <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/707-2-ECOST.aspx>
49. Бокерия Л.А. Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. ИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2010 год.
50. Varma N, Ricci RP. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit. *European Heart Journal* 2013.

51. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 404-411.
52. Schuchert A, Lepage S, Ostrander JJ et al. Automatic analysis of pacemaker diagnostic data in the identification of atrial tachyarrhythmias in patients with no prior history of them. *Europace* 2005; 7: 242-247.
53. Elsner et al., REFORM Trial, A Prospective Multicenter Comparison Trial of Home Monitoring against Regular Follow-up in MADIT II Patients. *Computers in Cardiology* 2006; 33: 241-244.
54. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. for the CompetenceNet Stroke. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections from a Population-Based Stroke Registry. *Stroke* 2006; 37: 1179-1183.
55. Vogtmann T, Stiller S, Marek A et al. Workload and usefulness of daily, centralized home monitoring for patients treated with CIEDs: results of the MoniC (Model Project Monitor Centre) prospective multicentre study. *Europace Advance Access* published November 9, 2012; doi: 10.1093/europace/eus25
56. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2001; №24: 65-87.
57. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
58. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of Low-Frequency Variability of Sympathetic Nerve Activity in Severe Heart Failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-1454.
59. Selye H. Stress and Disease. *Science* 1955; 122 (3171): 625-631.
60. Selye H. A Syndrome Produced by Nocuous Agents. *Nature* 1936; 138 (3479): 32.
61. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003; 285: 927-931.
62. Williams TD, Chambers JB, Henderson RP et al. Cardiovascular responses to caloric restriction and thermoneutrality in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1459-R1467.
63. Aoki K, Stephens DP, Johnson JM. Diurnal variation in cutaneous vasodilator and vasoconstrictor systems during heat stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R591-R595.
64. Blumberg MS, Knoot TG, Kirby RF. Neural and hormonal control of arterial pressure during cold exposure in un-anesthetized week-old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1514-R1521.
65. Overton JM, Williams TD, Chambers JB, Rashotte ME. Cardiovascular and metabolic responses to fasting and thermoneutrality are conserved in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1007-R1015.
66. Vornanen M, Ryokkynen A, Nurmi A. Temperature-dependent expression of sarcolemmal K<sup>+</sup> currents in rainbow trout atrial and ventricular myocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1191-R1199.
67. Porter GA Jr, Rivkees SA. Ontogeny of humoral heart rate regulation in the embryonic mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R401-R407.
68. Penttilä J, Kuusela T, Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 559-565.
69. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The Role of Heart Rate Variability in Risk Stratification for Adverse Postoperative Cardiac Events. *Anesth Analg* 2007; 105: 1548-1560.
70. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Газенко О.Г. Космическая кардиология. Л., Медицина, 1967. 206 с.
71. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина. 1997. 265 с.
72. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Приспособительная перестройка биоритмов (Электронно-автордиографическое исследование). М., „Медицина“, 1975, 184 с.
73. *Physiologie des Menschen*. Ed. R.F. Schmidt, G. Thews. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. 1985; p.
74. Хлопков А.М. Гистофизиологические особенности миокарда. Томск, 1948, 126 с.
75. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992; 117: 502-510.
76. Cohn J, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J. Med* 1984; 311: 819-823.
77. Remme W.J. Prevention of worsening heart failure: future focus. *Europ Heart J* 1998; 19 (suppl 1B): B47-B53.
78. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
79. Мульдьяров П.Я. Ультраструктура миокарда при различных режимах физической нагрузки. Дисс. Канд. М., 1967, 234 с.
80. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронномикроскопический анализ повышения выносливости сердца. М., «Медицина», 1969, 172 с.
81. Крыжановский Г.Н. Некоторые основные закономерности осуществления биологических процессов и их роль в патологии. „Пат. Физиол.“ 1974; №6, с. 3-15.
82. Втюрин Б.В. Некоторые вопросы функциональной морфологии ультраструктур миокарда. Дис. докт. М., 1969, 414 с.
83. Струков А.И., Лушников Е.Ф., Горнак К.А. Гистохимия инфаркта миокарда. М., „Медицина“, 1967, 303 с.
84. Данилова К.М., Клибанер М.И., Баранов В.Н. Метаболизм и регенерация миокарда. „Арх. пат.“ 1971, I, с. 29-36.
85. Крыжановский Г.Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологи-

- ческих процессов. В кн.: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М., 1973, 20-34.
86. Крыжановский Г.Н. Дистрофический процесс (некоторые аспекты проблемы). „Арх. пат.“ 1974; вып. 5, с. 3-12.
87. Pruvot E, Thonet G, Vesin JM et al. Heart rate dynamics at the onset of ventricular tachyarrhythmias as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2398-2404.
88. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003; 107 (4): 565-570.
89. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004; 90: 1248-1255.
90. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
91. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-492.
92. Montano N, Porta A, Malliani A. Evidence for central organization of cardiovascular rhythms. *Ann NY Acad Sci* 2001; 940: 299-306.
93. Pagani M, Montano N, Porta A et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95: 1441-1448.
94. Ando S, Dajani HR, Floras JS. Frequency domain characteristics of muscle sympathetic nerve activity in heart failure and healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 273: R205-R212.