

На правах рукописи

Макарова Ирина Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ
НЕОДНОРОДНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ
С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2021

Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Федулаев Юрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, главный научный сотрудник

Доктор медицинских наук

Тихоненко Виктор Михайлович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор научно-клинического и образовательного центра «Кардиология»

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 на базе ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ежегодно в РФ выявляется более 1 млн новых случаев ИБС, а общее количество зарегистрированных случаев приближается к 8 млн. В структуре смертности от болезней системы кровообращения на долю ИБС приходится более 50% случаев (данные Росстата, 2018 г.).

В основе развития ИБС – прогрессирующий атеросклеротический процесс в эпикардальных артериях. Стеноз коронарного сосуда условно считается «значимым», если его диаметр уменьшен не менее чем на 70% (на 50% – для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (Bailey S.R., 2011; Montalescot G., 2013; Demirtas A.O., 2019).

В клинической практике верификация коронарной обструкции осуществляется на основании данных коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии (МСКТ-коронарографии), внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии (ОКТ). Традиционным общепризнанным методом диагностики ИБС, позволяющим оценить степень поражения коронарного русла, остается коронароангиография. Однако, помимо возможности оценки анатомических характеристик и особенностей кровотока по коронарным артериям, возникает потребность учета состояния электрической неоднородности миокарда – потенциального предиктора жизнеугрожающих нарушений ритма. В связи с этим необходимость разработки и внедрения неинвазивных прогностических маркеров течения ИБС, коррелирующих с тяжестью коронарной обструкции, не вызывает сомнений.

На сегодняшний день регистрация стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) покоя и Холтеровское мониторирование ЭКГ стали неотъемлемой частью обследования кардиологических пациентов как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе. Большинство маркеров электрической неоднородности миокарда, анализируемых в автоматическом режиме в современных системах Холтеровского мониторирования – микровольтная альтернация зубца Т (MAT), турбулентность сердечного ритма (ТСР), дисперсия скорректированного интервала QT (QTcd) – продемонстрировало их негативное прогностическое значение при ИБС и потенциально может быть использовано для стратификации риска у данной категории пациентов (Disertori M., 2016; Lewek J., 2017; Rodríguez-Jiménez A.E., 2019).

За последние 15 лет в авторитетных зарубежных изданиях появились публикации, посвященные новому маркеру электрической нестабильности миокарда – фрагментации QRS-комплекса. Фрагментация может быть легко определена «вручную» по стандартной 12-канальной ЭКГ вне зависимости от базового ритма, что делает ее наиболее доступным (хотя и

наименее изученным) прогностическим маркером. В ряде небольших исследований продемонстрирована возможность ее использования в качестве предиктора жизнеугрожающих нарушений ритма, общей и сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС (Das M.K., 2008; Vandenberk B., 2017; Virk H.U.H., 2016).

Не менее важным аспектом представляется возможность предварительной неинвазивной оценки тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с предполагаемой ИБС (в частности, при промежуточной предтестовой вероятности).

Исследования, оценивавшие взаимосвязь параметров электрической неоднородности миокарда с ангиографической картиной, немногочисленны и ограничивались определением лишь одного из ЭКГ-параметров (Baydar O., 2015; Eyuboglu M., 2017; Helmy H., 2017).

С учетом вышесказанного, тема исследования представляется актуальной, а ее результаты – перспективными для внедрения в клиническую практику.

Цель исследования. Провести комплексную оценку взаимосвязи показателей электрической неоднородности миокарда со степенью тяжести и прогнозом заболевания у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Оценить качественные и количественные показатели фрагментации желудочкового комплекса, микроальтернацию зубца Т, дисперсию интервала QT и скорректированного интервала QT у пациентов с различной степенью поражения коронарного русла, а также у пациентов с интактными коронарными артериями.

2. Оценить показатели турбулентности сердечного ритма и сопоставить их с выраженностью аритмических проявлений.

3. Провести корреляционный анализ показателей электрической неоднородности миокарда, эхокардиографических и ангиографических показателей.

4. Построить многофакторную модель прогнозирования тяжести коронарной обструкции на основе параметров электрической неоднородности.

5. Оценить частоту и профильность госпитализаций, наличие неблагоприятных исходов в зависимости от качественных и количественных характеристик электрической неоднородности миокарда, а также выживаемость пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Научная новизна. В рамках комплексной электрокардиографической диагностики (ЭКГ, 12-канальное Холтеровское мониторирование ЭКГ) впервые проведен сравнительный анализ качественных и количественных показателей фрагментации QRS-комплексов, MAT, TSP, дисперсии интервала QT (QTd) и QTcd у пациентов с различной выраженностью обструкции коронарного русла, подтвержденной результатами коронароангиографии. В ходе

исследования выявлены более высокие значения маркеров электрической неоднородности у лиц со значимым стенозом коронарных артерий.

Впервые в нашей стране осуществлен анализ взаимосвязи ангиографических (тяжесть коронарного атеросклероза по шкале Gensini), эхокардиографических (фракция выброса левого желудочка) показателей и параметров электрической неоднородности миокарда у пациентов, ранее не подвергавшихся хирургическому лечению ИБС.

Получены новые данные о прогностической роли показателей электрической неоднородности в популяции больных с ИБС, подтверждаемые более низкими значениями TS (turbulence slope) при частых госпитализациях в профильные отделения, более высокими значениями дисперсии интервала QT (QTd_{max}) при максимальных значениях частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дисперсии интервала QTc при максимальных значениях ЧСС ($QTcd_{max}$) в случаях госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также более распространенной фрагментацией QRS-комплекса в случаях с неблагоприятными исходами. Продемонстрирована менее продолжительная бессобытийная выживаемость у пациентов с коронарным атеросклерозом при регистрации патологической $QTcd_{max}$.

Теоретическая и практическая значимость работы. Комплексная оценка маркеров электрической неоднородности миокарда позволяет осуществлять дифференцированный подход к ведению пациентов с различными формами стабильной ИБС на амбулаторном и стационарном этапах. В ходе исследования продемонстрирована целесообразность определения показателей электрической неоднородности миокарда – фрагментации QRS-комплексов, TS, QTd и QTcd – с использованием ЭКГ покоя и 12-канального Холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки прогноза (риска повторных госпитализаций, госпитализаций в отделения реанимации, неблагоприятных исходов) у пациентов со стабильной ИБС.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ и ГБУЗ ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ, а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа отражает результаты нерандомизированного проспективного одноцентрового исследования, направленного на совершенствование неинвазивной диагностики и оценки прогноза у больных стабильной ИБС. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Для выполнения поставленной цели и задач использованы клинические, электрокардиографические (ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой показателей электрической неоднородности миокарда), эхокардиографические и ангиографические

(определение тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini) методы исследования. Проведены статистический анализ и интерпретация полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Качественные и количественные характеристики фрагментации QRS-комплексов, а также абсолютные значения MAT, QTd и QTcd оказываются существенно выше при наличии значимого коронарного атеросклероза. Патологические значения показателя TS регистрируются у большинства пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

2. Отмечается прямая умеренная корреляционная связь величины фракции выброса (ФВ) с показателем TS и обратная умеренная корреляционная связь – с QTd_{max}.

3. Совместное использование параметров электрической неоднородности миокарда (QTcd, TCP, фрагментации QRS-комплексов, патологических зубцов Q) позволяет прогнозировать тяжесть коронарной обструкции.

4. Для пациентов с частыми госпитализациями в кардиологические отделения характерны сниженные значения показателя TS. Фрагментация QRS-комплексов в двух и более стандартных отведениях чаще регистрируется в случаях с последующими летальными исходами. Дисперсия интервала QTc оказывает негативное влияние на выживаемость пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Степень достоверности и апробация диссертации. Степень достоверности определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборок, объективными методами диагностики и корректными методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации, приведенные в работе, аргументированы и являются результатом системного анализа полученных данных.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников кафедр факультетской терапии педиатрического факультета, клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников кардиологических отделений № 1 и 2, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГKB №13 ДЗМ «11» мая 2021 года (протокол №14).

Отдельные положения работы доложены и обсуждены на III международном конгрессе «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии», посвященном А.Ф. Самойлову (Казань, 2019 г.), XX межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной памяти заслуженного врача России профессора И.И. Чукаевой (Москва, 2019 г.)

Соответствие диссертации паспорту специальности. По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности 3.1.20. - кардиология.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования результатов диссертационных исследований.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 131 странице, включает в себя введение, 4 главы – обзор литературы, материал и методы, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, список таблиц, список иллюстраций. В работе представлены 14 таблиц и 35 рисунков. В списке литературы содержатся 26 российских и 103 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

Для реализации поставленных задач проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование с участием 236 пациентов, получавших стационарное лечение в кардиологических (№ 1, № 2) и терапевтическом отделениях ГБУЗ ГKB № 13 ДЗМ. Средний возраст участников составил $66,2 \pm 8,9$ года (95% ДИ: 65,0–67,3).

Единственным критерием включения было наличие ангиографически подтвержденной стабильной ИБС. Критерии не включения: 1) реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование) в анамнезе; 2) острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью до 2 месяцев на момент включения в исследование; 3) острое почечное повреждение; 4) хроническая болезнь почек С 3А-5; 5) непереносимость йодсодержащих препаратов. Критерием исключения явился отказ от участия в исследовании.

В исследование включены пациенты с клиническими и/или ЭКГ проявлениями, позволявшими подозревать наличие ИБС и послужившими показанием к проведению дополнительных инструментальных обследований (в том числе коронароангиографии). В зависимости от ангиографической картины исследуемые разделены на 3 группы:

1-я группа – пациенты со значимым коронарным атеросклерозом (стеноз одной или нескольких крупных артерий и их основных ветвей $\geq 70\%$, стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$);

2-я группа – пациенты с незначимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий ($< 70\%$ для основных коронарных сосудов и их ветвей, $< 50\%$ для ствола ЛКА);

3-я группа (контрольная) – пациенты с интактными коронарными артериями.

Деление на группы осуществлялось с учетом рекомендаций по диагностике и лечению ИБС и по реваскуляризации миокарда.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе выполнены физикальные обследования, регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях, эхокардиограммы. На втором этапе (спустя 1 месяц) проведено 24-часовое мониторирование ЭКГ в 12 отведениях. На третьем этапе (спустя 12 месяцев) в ходе телемедицинской консультации осуществлялась регистрация возможных неблагоприятных исходов – повторных госпитализаций в кардиологический стационар, больших сердечно-сосудистых событий, летальных исходов (Таблица 1).

Таблица 1 – Дизайн исследования

Параметр	1-й этап (<i>n</i> =236)	2-й этап (<i>n</i> =116)	3-й этап (<i>n</i> =219)
Срок выполнения	–	Через 1 месяц	Через 12 месяцев
Информированное согласие	+	–	–
Физикальное обследование	+	+	–
ЭКГ	+	–	–
Эхокардиограмма	+	–	–
Холтеровское мониторирование ЭКГ	–	+	–
Телемедицинское консультирование	–	–	+

Примечание. *n* – число пациентов на данном этапе.

Участники исследования получали антиангинальную, гипотензивную, гиполипидемическую, антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2020; Фибрилляция и трепетание предсердий, 2020; Артериальная гипертензия у взрослых, 2020; Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2018; Хроническая сердечная недостаточность, 2020).

Медиана периода наблюдения составила 15 месяцев. За время наблюдения 14 пациентов скончались (8 – от сердечно-сосудистых заболеваний, 6 – от внесердечных причин), 3 пациента отозвали согласие на участие в исследовании.

Методы исследования. Регистрация 12-канальной ЭКГ покоя проведена с помощью аппаратов CARDIOVIT AT-102 («Schiller», Швейцария); скорость движения ленты – 50 мм/с, амплитуда записи – 10 мм/мВ. У всех пациентов оценивали наличие фрагментации QRS-

комплексов в соответствии с критериями, предложенными М.К. Das (Das M.K., 2006, 2008). Примеры фрагментированных QRS-комплексов представлены на Рисунке 1.

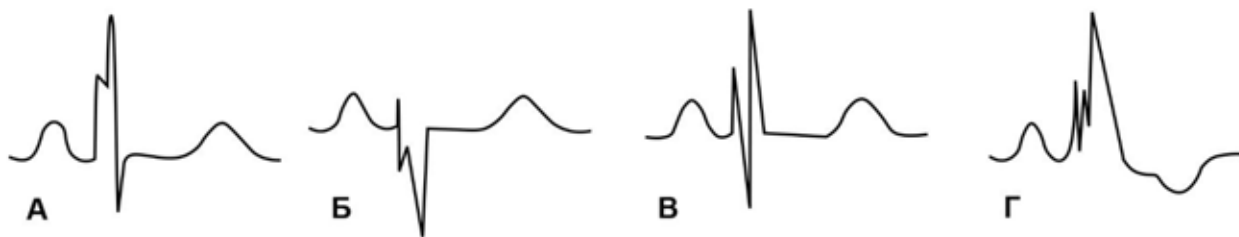


Рисунок 1 – Примеры фрагментированных QRS-комплексов.

А – расщепление зубца R; Б – расщепление зубца S; В – комплекс QRS типа RSR'; Г – расщепление уширенного (>120 мс) зубца R.

Фрагментацию определяли в QRS-комплексах базового ритма. ЭКГ с фибрилляцией предсердий не исключали из анализа, однако при наличии пароксизмальной формы предпочтение отдавалось записям, полученным после восстановления синусового ритма. Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях проводилось с использованием регистраторов ИН-33м, КР-04, КР-06 («Медиком», Россия) на протяжении 24 часов. Полученные данные обрабатывали с использованием ПО DiaCard, Winicar («Медиком», Россия).

Микровольтную альтернацию зубца Т оценивали в автоматическом режиме по методу модифицированного скользящего среднего (Hostetler B., 2005). Патологическими считались значения МАТ, превышавшие 65 мкВ.

Оценка ключевых параметров TCP – TO (turbulence onset) и TS – проведена у пациентов с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭС) при соответствии следующим критериям: 1) ≥ 2 R–R интервалов синусового ритма до ЖЭС и ≥ 15 R–R интервалов после; 2) ≥ 5 ЖЭС за время мониторирования; 3) исключение из анализа интерполированных ЖЭС; 4) исключение коротких (<300 мс), а также длинных (>2000 мс) RR-интервалов. Показатели TO и TS вычислялись автоматически на основе алгоритмов, описанных в литературе (Bauer A., 2008). В качестве патологических рассматривались значения $TO \geq 0\%$ и $TS \leq 2,5$ мс/RR.

Дисперсия интервала QT (QTc) определялась как разность между максимальным и минимальным интервалами QT (QTc) в 12 отведениях, выраженная в мс. Показатели оценивали при максимальной и минимальной ЧСС. Продолжительность интервала QTc (корректированного интервала QT, мс) вычисляли по формулам Bazett и Framingham.

Для проведения эхокардиографического исследования использован аппарат Vivid E9 («General Electric», США). Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка оценивалась по величине ФВ, рассчитанной биплановым методом дисков. Значения ФВ $\geq 52\%$ у

мужчин и $\geq 54\%$ у женщин считались нормой. На основании протоколов коронароангиографии у всех пациентов проведена количественная оценка тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini.

Статистический анализ данных. Проверка на нормальность распределения проведена при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки) или Шапиро–Уилка (для анализа распределения в группах). Средние значения представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3) – в случае распределения отличного от нормального.

Сравнительный анализ проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для парных сравнений количественных переменных в исследуемых группах применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. При сравнении категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проведении корреляционного анализа учитывали коэффициент ранговой корреляции (ρ Спирмена), тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для построения прогностических моделей использованы бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ. Анализ выживаемости осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные демографические, клинические и электрокардиографические характеристики пациентов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографические и электрокардиографические характеристики пациентов сравниваемых групп

Параметр	1-я группа (n=108)	2-я группа (n=90)	3-я группа (n=38)	<i>p</i>
Ангиографическая картина	Стеноз $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Стеноз $< 0\%$ ($< 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Интактные коронарные артерии	
Средний возраст, лет	67 (61–72)	67 (62–73)	62 (59–71)	$> 0,05$
Мужчины, % (абс.)	59,3 (64)	48,9 (44)	52,6 (20)	$> 0,05$
ИБС, % (абс.)	100 (108)	95,6 (86)	42,1 (16)	$< 0,0001^*$
Инфаркт миокарда в анамнезе, % (абс.)	48,1 (52)	17,8 (16)	0	$< 0,0001^*$
Стенокардия напряжения, % (абс.)	68,5 (74)	47,8 (43)	0	$< 0,0001^*$
Микрососудистая стенокардия, % (абс.)	0	0	42,1 (16)	$< 0,0001^*$
Пароксизмальная форма	25,0 (27)	27,8 (25)	42,1 (16)	$> 0,05$

фибрилляции предсердий, % (абс.)				
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	4 (3–5)	3 (3–4)	2 (3–4)	0,021*
ОНМК в анамнезе, % (абс.)	10,2 (11)	8,9 (8)	10,5 (4)	>0,05
ХСН со сниженной ФВ, % (абс.)	13,0 (14)	0	10,5 (4)	0,002*
АГ, % (абс.)	96,3 (104)	100,0 (90)	84,2 (32)	0,001*
Дислипидемия, % (абс.)	84,0 (89)	67,8 (61)	68,4 (26)	0,018*
Сахарный диабет 2-го типа, % (абс.)	33,3 (36)	13,3 (12)	31,6 (12)	0,004*
Ожирение, % (абс.)	51,9 (56)	53,3 (48)	47,4 (18)	>0,05
НЖЭС, количество за сутки	47 (21–191)	29 (5–404)	24 (7–160)	>0,05
ЖЭС, количество за сутки	61 (9–415)	40 (2–305)	4 (1–46)	0,005*
Внутрижелудочковая блокада, % (абс.)				
Неполная	7,4 (8)	14,4 (13)	15,8 (6)	>0,05
Полная	9,3 (10)	8,9 (8)	10,5 (4)	>0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы * – различия показателей статистически значимы.

Сформированные группы оказались сопоставимыми по возрастным и гендерным характеристикам, а также по ряду клинических (наличию ожирения, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, ОНМК в анамнезе) и электрокардиографических (наличию полных/неполных внутрижелудочковых блокад, количеству наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за сутки) признаков.

В ходе исследования последовательно изучены основные показатели электрической неоднородности миокарда у пациентов с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Результаты сравнительного анализа показателей электрической неоднородности миокарда. На первом этапе у всех участников ($n=236$) оценены качественные и количественные характеристики фрагментации QRS-комплексов. Оказалось, что фрагментация чаще встречалась у пациентов с коронарным атеросклерозом (в 43,5% и 33,3% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно), чем у лиц с интактными коронарными артериями (в 15,5% случаев, $p=0,008$). Выявленные различия могут быть связаны с наличием локальных рубцовых изменений в миокарде левого желудочка у больных с коронарным атеросклерозом. Традиционный маркер рубцовых изменений миокарда – патологические зубцы Q – регистрировался значительно реже: у 26,5% пациентов 1-й группы, у 9,4% – 2-й группы и у

11,8% – 3-й группы, различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,006$) и объяснялись более высокой частотой обнаружения патологических зубцов Q у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы ($p_{1-2}=0,009$). Учитывая тот факт, что у 48% ($n=52$) пациентов 1-й группы имеются указания на инфаркт миокарда в анамнезе, необходимость использования новых, более чувствительных ЭКГ-маркеров локального фиброза не вызывает сомнений.

Фрагментация в отведениях II, III, AVF (условно соответствуют нижней стенке левого желудочка) считается наиболее распространенной локализацией как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и в общей популяции (Terho Н.К., 2014). В настоящем исследовании на нижнюю локализацию пришлось 62% случаев фрагментации в 1-й группе, 64% – во 2-й группе и 100% в группе контроля.

Значения количественного показателя фрагментации (суммы фрагментированных отведений – $\Sigma_{\text{фр}}$), рассматриваемого в качестве одного из дополнительных маркеров распространенности миокардиального фиброза, существенно различались в исследуемых группах ($p=0,001$) за счет более высоких значений у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом в сравнении с лицами с интактными коронарными сосудами ($p_{1-3}=0,001$, Рисунок 2).

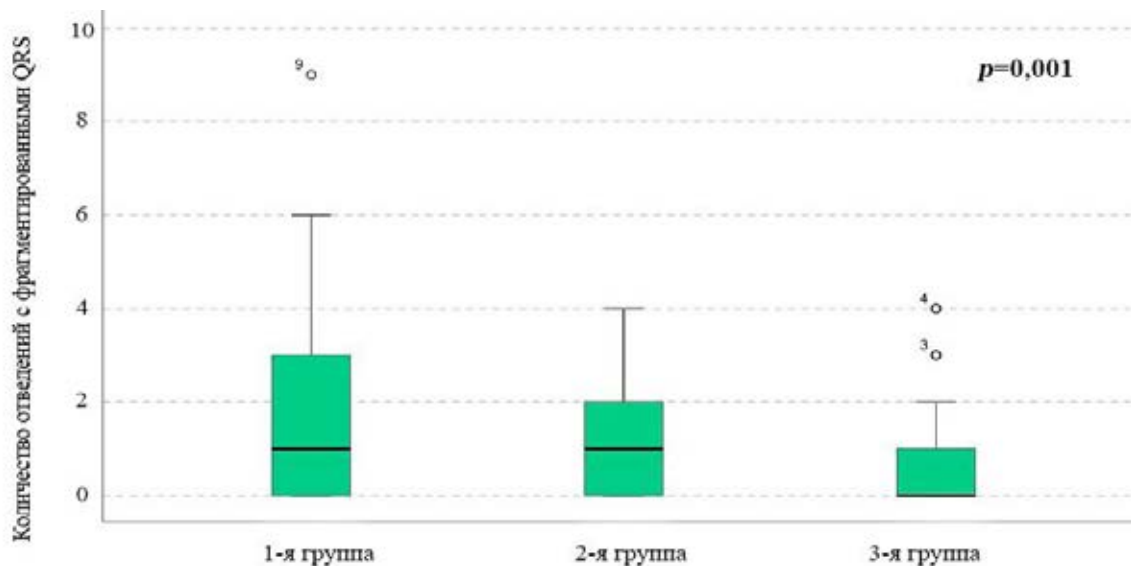


Рисунок 2 – Сравнительный анализ количественного показателя фрагментации (суммы фрагментированных отведений – $\Sigma_{\text{фр}}$) в изучаемых группах.

Фрагментация в трех отведениях и более, рассматриваемая в качестве маркера неблагоприятного течения ИБС, встречалась у 28,7% пациентов 1-й группы, у 21,1% – 2-й группы и лишь у 10,5% – 3-й группы ($p=0,063$).

На втором этапе участникам ($n=116$) выполнено суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, включавшее анализ МАТ, $QTd_{\max}$, $QTcd_{\max}$, дисперсии интервала QT при минимальных значениях ЧСС ($QTd_{\min}$) и дисперсии интервала QTс при минимальных значениях ЧСС ($QTcd_{\min}$). Оценка указанных параметров не проводилась при наличии постоянной/персистирующей формы фибрилляции предсердий ($n=10$), а также на фоне внутривентрикулярных блокад ($n=15$).

Абсолютные значения показателя МАТ статистически значимо различались в сравниваемых группах ($p=0,015$). Медиана МАТ составила 130 мкВ в 1-й группе, 98 мкВ во 2-й группе и 84 мкВ в группе контроля (Рисунок 3).

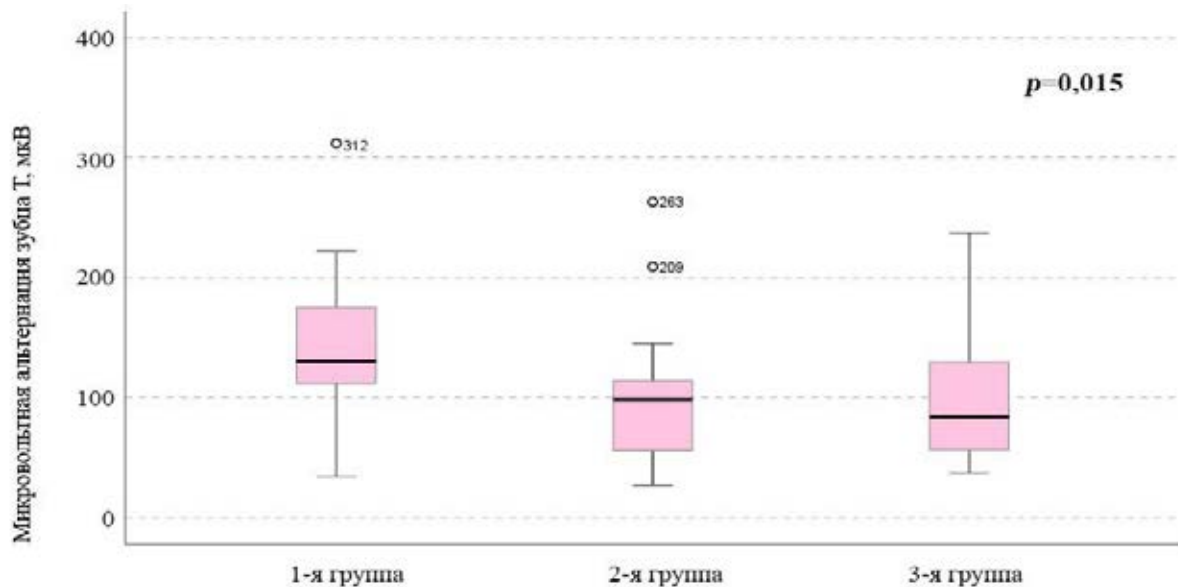


Рисунок 3 – Сравнительный анализ абсолютных значений показателя микровольтовой альтернации зубца Т у пациентов исследуемых групп.

Абсолютные значения $QTd_{\max}$ и $QTcd_{\max}$ статистически значимо различались между группами – медианы $QTd_{\max}$ и $QTcd_{\max}$ составили 36 мс и 48 мс при наличии значимого коронарного атеросклероза, 16 мс и 19 мс при незначимом коронарном атеросклерозе, 16 мс и 24 мс при интактных коронарных артериях ($p<0,0001$).

В целом патологические значения $QTcd_{\max}$ выявлены у 38,5% пациентов 1-й группы, у 5,9% – 2-й группы и у 6,3% – 3-й группы ($p=0,001$), что указывает на существенно более высокую частоту регистрации патологической $QTcd_{\max}$ у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом. Статистически значимые различия в отношении показателей $QTd_{\min}$ и $QTcd_{\min}$ не выявлены ($p>0,05$).

ТСР удалось оценить у 68 пациентов с синусовым ритмом и ЖЭС. Значения показателя ТО носили патологический характер у всех участников. Патологические значения TS выявлены

у 92,9% участников 1-й группы, у 83,3% – 2-й группы и лишь у 37,5% – 3-й группы ($p<0,001$). Медиана TS составила 0,8 мс/RR у пациентов 1-й группы, 0,2 мс/RR – 2-й группы и 3,8 мс/RR – 3-й группы ($p=0,016$, Рисунок 4).

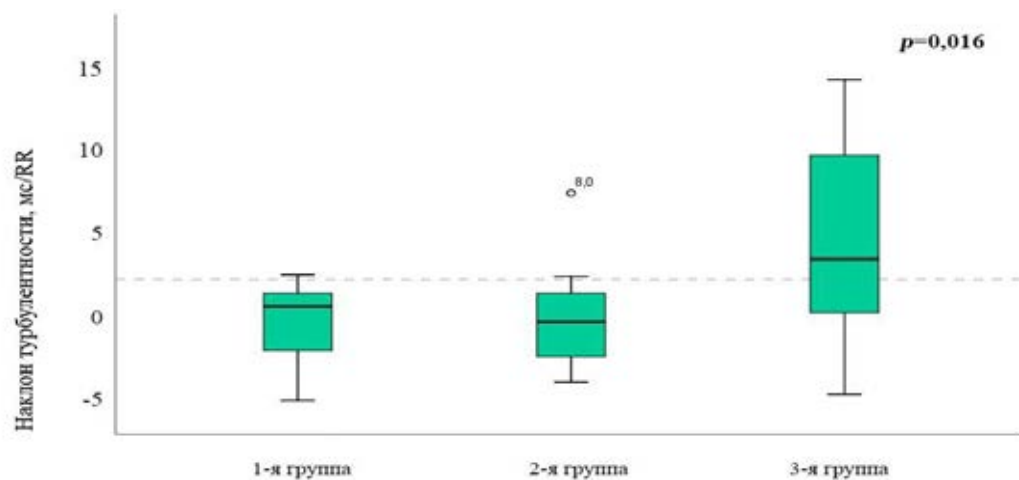


Рисунок 4 – Сравнительный анализ значений показателя наклона турбулентности (TS) (мс/RR) в исследуемых группах. Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормальных значений TS.

Результаты корреляционного анализа не выявили статистически значимых взаимосвязей между TS, качественными (класс по В. Lown и М. Wolf) и количественными (число ЖЭС за сутки) характеристиками желудочковых нарушений ритма ($p>0,05$).

Результаты сравнительного анализа ангиографических, эхокардиографических показателей. Особенности ангиографической картины в сравниваемых группах отображены в Таблице 3.

Атеросклеротический процесс в двух и более коронарных артериях отмечен у 84,3% участников 1-й группы и у 26,7% – 2-й группы ($p<0,0001$). Медиана количества баллов по шкале Gensini, предназначенной для оценки тяжести коронарного атеросклероза, составила 59 в 1-й группе и 5 – во 2-й группе ($p<0,0001$).

Таблица 3 – Ангиографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	1-я группа (n=108)	2-я группа (n=90)	3-я группа (n=38)	p
Ангиографическая картина	Стеноз $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Стеноз $< 70\%$ ($< 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Интактные коронарные артерии	

Правый тип кровоснабжения, % (абс.)	67,6 (73)	70,0 (63)	68,4 (26)	>0,05
Атеросклеротическое поражение ≥ 2 сосудов, % (абс.)	84,3 (91)	26,7 (24)	0	<0,0001*
Коронарная окклюзия, % (абс.)	56,6 (60)	0	0	<0,0001*
Оценка по шкале Gensini, баллы	59 (Q1–Q3: 31–108)	5 (Q1–Q3: 3–10)	0	<0,0001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Сведения о локализации атеросклеротического процесса в коронарных артериях пациентов основных групп представлены на Рисунках 5, 6.

Для оценки глобальной сократительной способности миокарда мы ограничились определением ФВ. Медиана ФВ составила 58% в 1-й группе, 61% – во 2-й группе и 61% – в 3-й группе, различия статистически значимые ($p=0,002$).

Результаты корреляционного анализа указывали на наличие прямой умеренной корреляционной связи ФВ с показателем TS ($\rho=0,415$, $p<0,001$) и обратной умеренной корреляционной связи ФВ с QTd_{max} ($\rho=-0,314$, $p<0,01$).

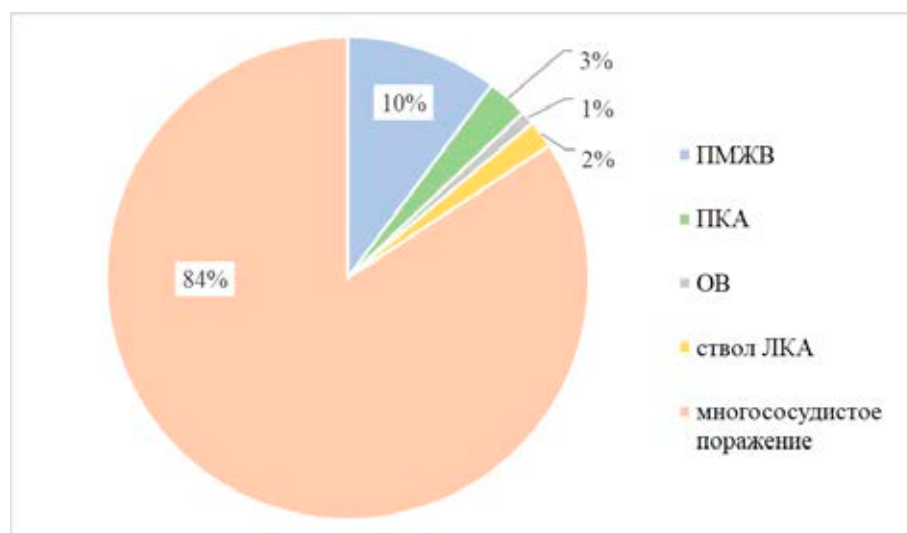


Рисунок 5 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 1-й группы.

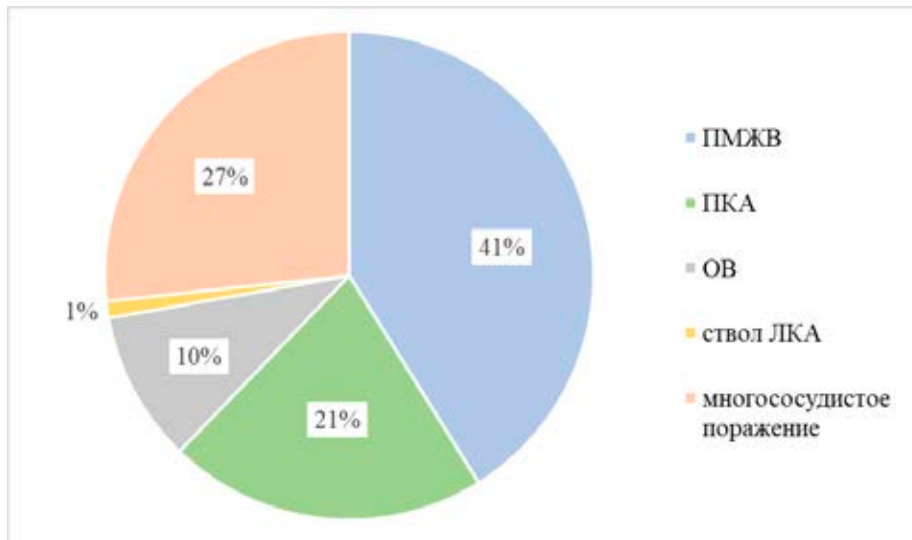


Рисунок 6 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 2-й группы.

Прогнозирование тяжести коронарной обструкции на основании неинвазивных показателей. В прогностическую модель, построенную методом бинарной логистической регрессии, вошли следующие ЭКГ-параметры: $QTcd_{max}$, наличие ТСР, патологических зубцов Q и фрагментации QRS комплексов в боковых отведениях. Выявленная зависимость описывалась уравнением:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-z})},$$

$z = -24 + 0,1 \times X_{QT} + 20,6 \times X_{ТСР} + 40,8 \times X_{fQRS} + 22,9 \times X_Q$ (1), где

p – вероятность наличия значимых коронарных стенозов; X_{QT} – $QTcd_{max}$ (мс); $X_{ТСР}$ – наличие ТСР (0 – нет, 1 – есть); X_{fQRS} – наличие фрагментации QRS в боковых отведениях (0 – нет, 1 – есть); X_Q – наличие патологических зубцов Q (0 – нет, 1 – есть).

В соответствии со значениями регрессионных коэффициентов факторы $QTcd_{max}$, ТСР, $fQRS$ в боковых отведениях и патологические зубцы Q имели прямую связь с вероятностью значимой обструкции коронарных сосудов. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и учитывала 70,5% факторов, определяющих вероятность наличия выраженной обструкции коронарных сосудов. Пороговое значение логистической функции p определяли с помощью ROC-анализа. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 7.

Площадь под ROC-кривой составила $0,94 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,87–1,0). Значение логистической функции в точке cut-off оказалось равным 0,4. При значениях $p \geq 0,4$ прогнозировалось наличие выраженной обструкции коронарного русла. Напротив, если значение функции p не достигало 0,4, риск выявления значимых коронарных стенозов считался

незначительным. При заданном пороговом значении прогностической функции p чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 94,4% соответственно.

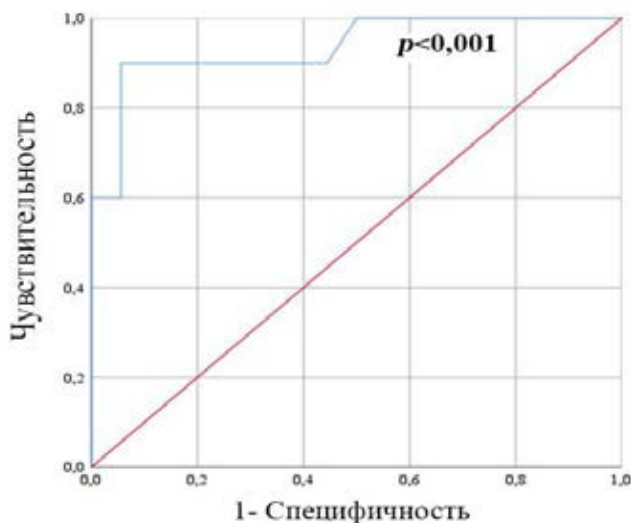


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности значимого коронарного атеросклероза от значений логистической функции p .

Сравнительный анализ показателей электрической неоднородности миокарда в зависимости от частоты и профильности госпитализаций, наличия неблагоприятных исходов. Третий этап исследования заключался в анализе частоты обращений за медицинской помощью, в том числе в связи с развитием больших сердечно-сосудистых событий – нестабильной стенокардии, ОИМ, ОНМК, а также летальных исходов. В Таблице 4 отображены электрокардиографические характеристики пациентов, имевших одну, две и более госпитализаций в кардиологический стационар в течение периода наблюдения.

Таблица 4 – Электрокардиографические характеристики пациентов с разным количеством госпитализаций

Показатель	1 госпитализация ($n=122$)	≥ 2 госпитализаций ($n=114$)	p
НЖЭС, количество за сутки	27,0 (7,0–122,5)	56,5 (15,5–556,0)	0,003*
ЖЭС, количество за сутки	13,0 (1,0–256,0)	61,0 (3,0–379,0)	0,061
TS, мс/RR	1,6 (–0,4–3,6)	0,4 (–2,8–1,6)	0,031*
QTd _{max} , мс	21,5 (9,0–35,0)	18,0 (16,0–36,0)	$>0,05$
QTcd _{max} , мс	27,5 (12,0–42,5)	26,5 (16,0–48,0)	$>0,05$

МАТ, мкВ	100,0 (59,5–128,0)	90,5 (57,0–160,0)	>0,05
Фрагментация QRS-комплексов, % (абс.)	35,2 (43)	35,1 (40)	>0,05

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Обращали на себя внимание более низкие значения показателя TS в группе с частыми госпитализациями (0,4 по сравнению с 1,6 в группе с одной госпитализацией ($p=0,031$; Рисунок 8).

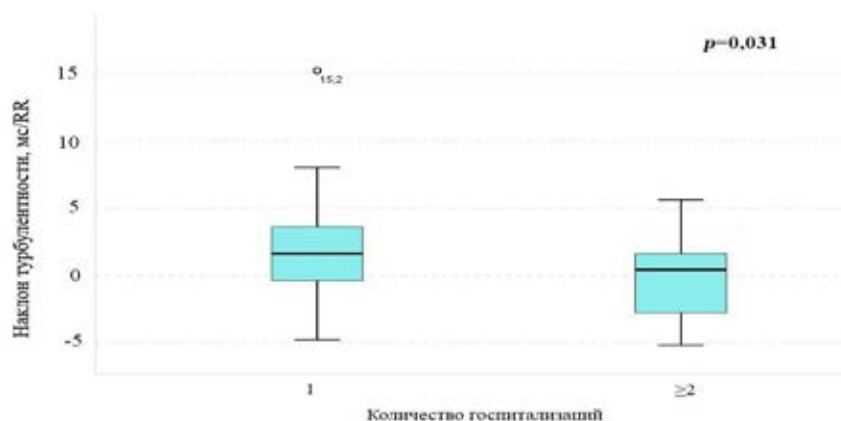


Рисунок 8 – Диаграмма размаха значений показателя TS (мс/RR) в зависимости от количества госпитализаций.

В Таблице 5 представлены показатели, характеризующие результаты основных инструментальных (электрокардиографических, эхокардиографических и ангиографических) обследований пациентов, госпитализированных в ОРИТ один раз и более, и пациентов, не имевших показаний к госпитализации в ОРИТ на протяжении периода наблюдения.

Таблица 5 – Основные инструментальные показатели в зависимости от наличия госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии

Показатель	Госпитализация в ОРИТ		<i>p</i>
	Да (<i>n</i> =47)	Нет (<i>n</i> =189)	
Оценка по шкале Gensini, баллы	42 (6–97)	8 (2–40)	0,002*
НЖЭС, количество за сутки	100,5 (20,0–301,0)	29,0 (9,0–160,0)	0,025*
ЖЭС, количество за сутки	59,0 (4,0–178,0)	24,5 (2,0–303,0)	>0,05
TS, мс/RR	0,2 (–3,4–1,2)	0,8 (–1,2–2,7)	>0,05

QTd _{max} , мс	26,0 (16,0–44,0)	18,0 (12,0–32,0)	0,054
QTcd _{max} , мс	35,5 (21,0–58,0)	25,0 (13,0–40,0)	0,061
МАТ, мкВ	90,5 (44,5–136,0)	100,0 (61,0–145,0)	>0,05
Фрагментация QRS-комплексов, % (абс.)	40,4 (19)	33,9 (64)	>0,05
ФВ, %	59,0 (49,0–62,0)	60,5 (55,5–66,0)	0,019*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы.

Результаты анализа свидетельствовали о большем количестве наджелудочковых нарушений ритма и о более выраженном коронарном атеросклерозе у пациентов, госпитализированных в ОРИТ по крайней мере один раз, по сравнению с лицами, не имевшими показаний для пребывания в ОРИТ ($p=0,025$ и $p=0,002$ соответственно). Абсолютные значения показателей QTd_{max} и QTcd_{max} оказались несколько выше у лиц, госпитализированных в ОРИТ ≥ 1 раза ($p=0,054$ и $p=0,061$ соответственно).

Крупные сердечно-сосудистые катастрофы – нестабильная стенокардия, ОИМ, ОНМК – наиболее часто регистрировались у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом ($n=20$), реже – в группе с незначимым коронарным атеросклерозом и в группе контроля ($n=3$ и $n=2$ соответственно, $p=0,001$). У 9 из 18 пациентов, перенесших острое коронарное событие (ОИМ или нестабильную стенокардию), на исходной ЭКГ выявлена фрагментация QRS-комплексов, медиана $\Sigma_{\text{фр}}$ составила 3 отведения. За время наблюдения скончались 14 пациентов. Средний возраст умерших составил $71,6 \pm 8,9$ года (95% ДИ: 66,5–76,8). Информация о причинах летальных исходов представлена на Рисунке 9.

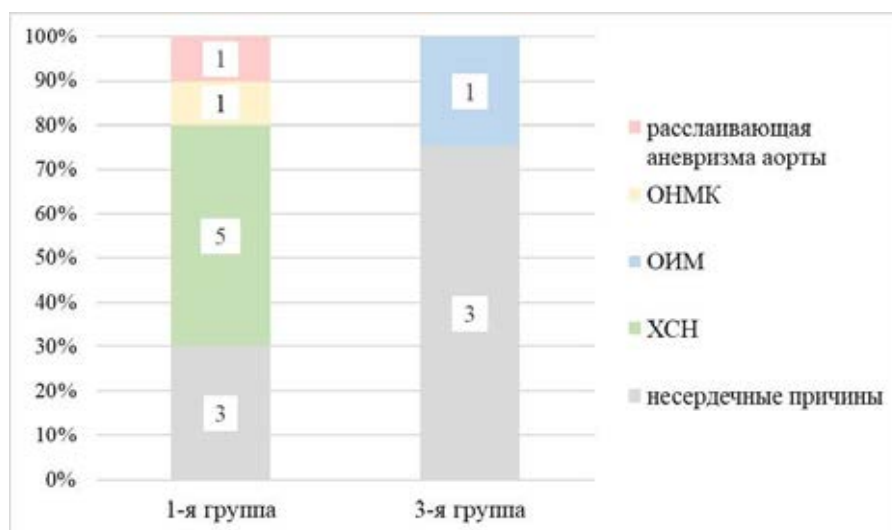


Рисунок 9 – Причины летальных исходов.

Следует обратить внимание, что диагностически значимая (в ≥ 2 отведениях) фрагментация QRS-комплексов существенно чаще регистрировалась у лиц с последующими

неблагоприятными исходами. Медиана показателя $\Sigma_{\text{фр}}$ составила 2 (1–3) в случаях с последующими летальными исходами и 1 (0–2) у выживших пациентов ($p=0,012$, Рисунок 10).

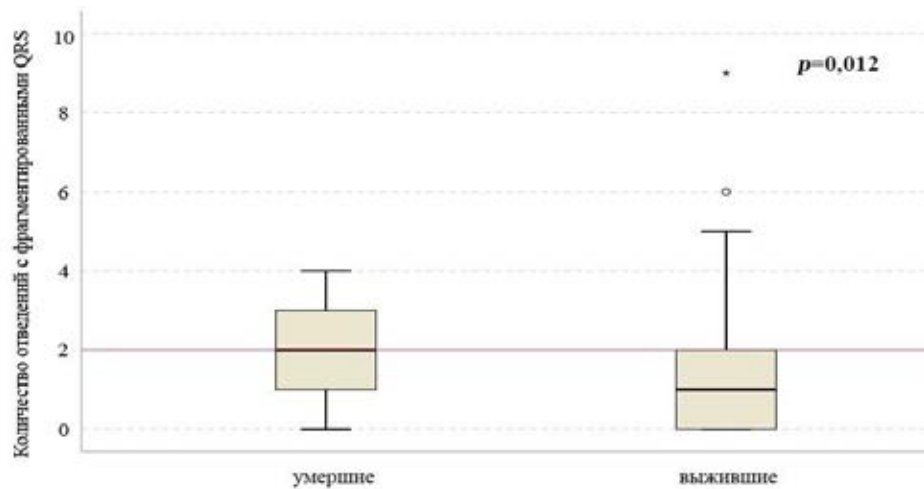


Рисунок 10 – Диаграмма размаха значений количества фрагментированных отведений ($\Sigma_{\text{фр}}$) в зависимости от исхода. Красной горизонтальной линией обозначена нижняя граница диагностически значимой фрагментации QRS-комплексов.

Медиана значений ФВ была ожидаемо ниже у пациентов с последующими летальными исходами (51,5% по сравнению с 60,0% у выживших пациентов, $p=0,001$).

Результаты анализа выживаемости пациентов с коронарным атеросклерозом. За время наблюдения 31 пациент с атеросклерозом коронарных сосудов (1-я группа+2-я группа) достиг комбинированной конечной точки – большое сердечно-сосудистое событие или смерть от любой причины. Для оценки зависимости вероятности достижения комбинированной конечной точки от электрокардиографических и ангиографических показателей мы воспользовались методом Каплана–Мейера (Рисунки 11, 12).

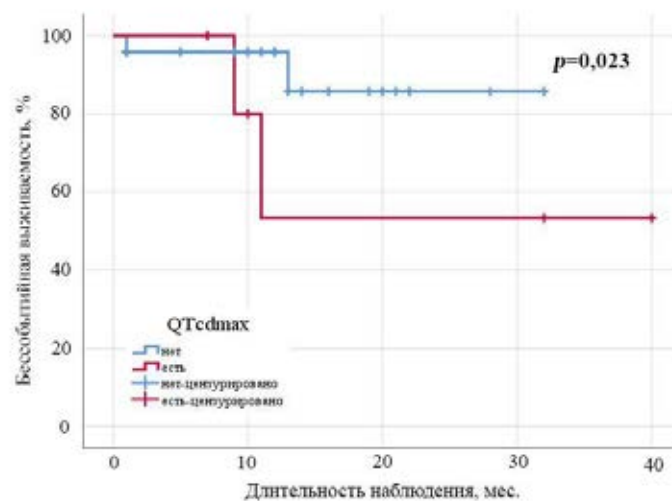


Рисунок 11 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения бессобытийной выживаемости в зависимости от наличия патологической дисперсии интервала QTс при

максимальных значениях ЧСС ($QTcd_{max}$) у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом (1-я группа+2-я группа).

Отмечено снижение бессобытийной выживаемости, наиболее выраженное на протяжении первого года наблюдения. Зависимость вероятности достижения комбинированной конечной точки от наличия патологической $QTcd_{max}$, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса, была статистически значимой ($p=0,023$). Среднее время достижения конечной точки при наличии патологической $QTcd_{max}$ составило $26,1 \pm 5,2$ мес, в отсутствие – $28,8 \pm 1,5$ мес.

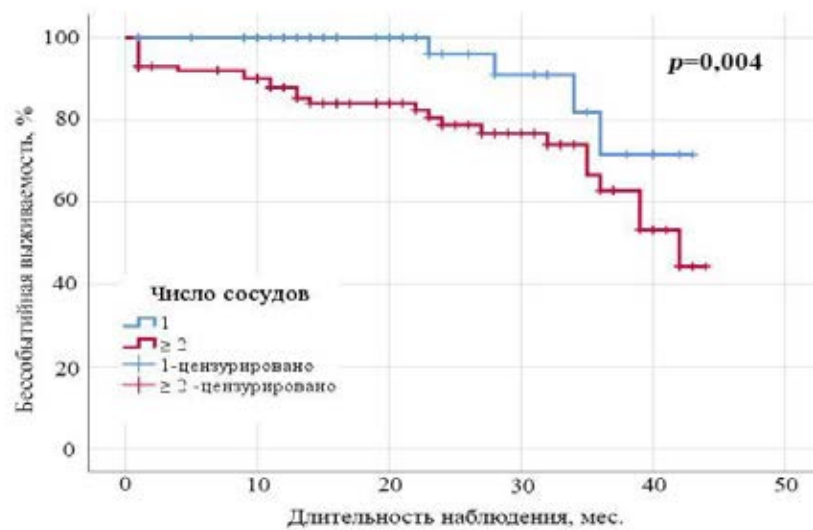


Рисунок 12 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения бессобытийной выживаемости в зависимости от числа пораженных сосудов.

Построенные кривые демонстрируют постепенное снижение бессобытийной выживаемости в течение периода наблюдения, более выраженное при многососудистом поражении. Зависимость вероятности достижения комбинированной конечной точки от числа пораженных сосудов оценена с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса и была статистически значимой ($p=0,004$). Среднее время достижения конечной точки при наличии атеросклероза в одной коронарной артерии составило $39,9 \pm 1,4$ мес, в двух и более артериях – $34,6 \pm 1,5$ мес.

Результаты анализа выживаемости указывали на негативный прогноз при наличии патологической $QTcd_{max}$ и многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом.

ВЫВОДЫ

1. Фрагментация QRS-комплексов регистрировалась у 43,5% пациентов со значимым коронарным атеросклерозом и у 33,3% – с незначимым коронарным атеросклерозом. Количественные характеристики фрагментации QRS-комплексов, MAT, QTd и QTcd оказались существенно выше при наличии выраженного атеросклероза коронарных артерий.

2. Значения показателя TS имели патологический характер у 92,9% пациентов со значимым коронарным атеросклерозом, у 83,3% – с незначимым коронарным атеросклерозом и лишь у 37,5% пациентов с интактными коронарными сосудами. Статистически значимые корреляционные связи между TS, качественными и количественными характеристиками желудочковых нарушений ритма не выявлены ($p > 0,05$).

3. Корреляционная связь между ФВ и показателем TS характеризовалась как прямая, умеренной силы ($\rho = 0,415$, $p < 0,001$), между ФВ и показателем QTd_{max} – как обратная, умеренной силы ($\rho = -0,314$, $p < 0,01$).

4. На основе параметров электрической неоднородности миокарда (QTcd, TSP, фрагментация QRS-комплексов, патологические зубцы Q) построена многофакторная модель прогнозирования тяжести коронарной обструкции (чувствительность – 90,0%, специфичность – 94,4%).

5. Пациенты, сообщавшие о частых (≥ 2 за время наблюдения) госпитализациях в кардиологический стационар, имели существенно более низкие значения TS ($p = 0,031$). Среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ в течение периода наблюдения, абсолютные значения QTd_{max} и QTcd_{max} оказались выше, чем у лиц, не имевших показаний к госпитализации в ОРИТ ($p = 0,054$ и $p = 0,061$ соответственно). Диагностически значимая фрагментация QRS-комплексов чаще выявлялась в случаях с последующими летальными исходами ($p = 0,012$). Дисперсия интервала QTc, определенная при максимальной ЧСС, оказывала негативное влияние на выживаемость пациентов с атеросклерозом коронарных артерий ($p = 0,023$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При решении вопроса о целесообразности проведения коронароангиографии у пациентов со стабильной ИБС рекомендуется дополнительно проводить оценку риска значимой коронарной обструкции на основании разработанной многофакторной прогностической модели.

2. С прогностической целью у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий целесообразно оценивать возможное наличие фрагментации QRS-комплексов по данным ЭКГ, а также определять показатели TS, QTd_{max} и QTcd_{max} по результатам суточного мониторинга ЭКГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макарова, И.В. Влияние распространенности и локализации фрагментации QRS-комплекса на течение ИБС у лиц, перенесших инфаркт миокарда / Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, А.В. Бабаев и др. // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 3 (378). – С. 53.
2. Макарова, И.В. Прогностическое значение фрагментации QRS-комплекса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, А.В. Бабаев, и др. // **Дневник Казанской медицинской школы.** – 2019. – № 1 (23). – С. 86-89.
3. Макарова, И.В. Фрагментация узкого QRS-комплекса синусового происхождения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом как прогностический критерий течения ишемической болезни сердца / Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук и др. // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т. 1. – № 9 (384). – С. 20-25.
4. Макарова, И.В. Дисперсия интервала QT: новые возможности в диагностике ишемической болезни сердца / Ю.Н. Федулаев, Л.Л. Клыков, А.Ю. Лебедева и др. // **Терапия.** – 2021. – № 4. – С. 64-70.
5. Макарова, И.В. Изучение особенностей желудочковых нарушений ритма у пациентов, направленных на коронароангиографию / И.В. Макарова, Ю.Н. Федулаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. - № 1S. – С. 54.
6. Макарова, И.В. Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля / Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук и др. // **CardioСоматика.** – 2021. – Т. 12. - № 1. – С. 11-14.
7. Makarova, IV. Fragmented QRS as a marker of coronary atherosclerosis severity evaluated by the Gensini score / Y. Fedulaev, I. Makarova, T. Pinchuk // *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* – 2021. – Т. 70. – № 3. – С. 143-147.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\Sigma_{\text{фр}}$ – сумма фрагментированных отведений

QTc – скорректированный интервал QT

QTcd – дисперсия скорректированного интервала QT

QTcd_{max} – дисперсия интервала QTc при максимальных значениях ЧСС

QTcd_{min} – дисперсия интервала QTc при минимальных значениях ЧСС

QTd – дисперсия интервала QT

QTd_{max} – дисперсия интервала QT при максимальных значениях ЧСС

QTd_{min} – дисперсия интервала QT при минимальных значениях ЧСС

ТО – Turbulence onset, начало турбулентности

TS – Turbulence slope, наклон турбулентности

ЖЭС – желудочковые экстрасистолы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛКА – левая коронарная артерия

МАТ – микровольтная альтернация зубца Т

НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ТСР – турбулентность сердечного ритма

ФВ – фракция выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма