

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Макарова Ирина Владимировна

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

14.01.05—кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Федулаев Юрий Николаевич

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные представления об электрокардиографических маркерах электрической неоднородности миокарда	12
1.1.1 Фрагментация QRS-комплекса	12
1.1.2 Микровольтная альтернация зубца Т	17
1.1.3 Турбулентность сердечного ритма	22
1.1.4 Дисперсия скорректированного интервала QT	26
1.2 Роль эхокардиографических параметров в оценке прогноза ишемической болезни сердца	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1 Основные характеристики сравниваемых групп	49
3.2 Сравнительный анализ качественных и количественных показателей фрагментации QRS-комплекса	53
3.3 Сравнительный анализ микроальтернации зубца Т, дисперсии интервала QT и скорректированного интервала QT	60
3.4 Сравнительный анализ турбулентности сердечного ритма, качественных и количественных характеристик желудочковых нарушений ритма	62
3.5 Сравнительный анализ ангиографических, эхокардиографических показателей	65
3.6 Корреляционный анализ показателей электрической неоднородности миокарда, эхокардиографических и ангиографических показателей	68

3.7 Прогнозирование тяжести коронарной обструкции на основании неинвазивных показателей	69
3.8 Сравнительный анализ показателей электрической неоднородности миокарда в зависимости от частоты и профильности госпитализаций, наличия неблагоприятных исходов	79
3.9 Анализ выживаемости пациентов с коронарным атеросклерозом	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
СПИСОК ТАБЛИЦ	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 эпикардиальных артериях [76]. Стеноз коронарного сосуда условно считается «значимым», если его диаметр уменьшен не менее чем на 70%, для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) – на 50% [32, 51, 91].

В клинической практике верификация коронарной обструкции осуществляется на основании данных коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии (МСКТ-коронарографии), внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии. 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 в 12 отведениях и длительное мониторирование ЭКГ стали неотъемлемой частью обследования пациентов с сердечно-сосудистой патологией

как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе. Большинство маркеров электрической неоднородности миокарда, анализируемых в автоматическом режиме в современных системах Холтеровского мониторинга – микровольтная альтернация зубца Т (МАТ), турбулентность сердечного ритма (ТСР), дисперсия скорректированного интервала QT (QTcd) – продемонстрировало неблагоприятное прогностическое значение при ИБС и потенциально может быть использовано для стратификации риска у данной категории пациентов [18, 42, 45, 53, 71, 82, 94, 105].

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.

Тем не менее в ряде небольших исследований продемонстрирована возможность использования фрагментации QRS-комплекса в качестве предиктора жизнеугрожающих нарушений ритма, общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с различными формами ИБС [48, 120, 125, 129].

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

Исследования, оценивавшие взаимосвязь параметров электрической неоднородности миокарда (фрагментации QRS-комплексов, ТСР, QTcd) с ангиографической картиной, немногочисленны и ограничивались определением лишь одного из ЭКГ-параметров [36, 56, 66, 78].

С учетом сказанного 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, TCP, 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 (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)) 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.

Продemonстрирована 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) пациентов со стабильной ИБС.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических (№ 1 и № 2) отделений ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», 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 выраженного коронарного атеросклероза. Патологические значения показателя TS регистрируются у большинства пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

2. Отмечается прямая умеренная корреляционная связь величины 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.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности 14.01.05 – кардиология.

Степень достоверности

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.

Апробация результатов

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.), на XX межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной памяти заслуженного врача России профессора И.И. Чукаевой (Москва, 2019 г.).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора заключался в разработке дизайна исследования, осуществлении статистической обработки, анализа и интерпретации полученных данных.

Автор участвовал в отборе и обследовании пациентов, интерпретировал результаты ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографического и ангиографического исследований (в том числе оценивал степень атеросклеротического поражения коронарного русла по шкале Gensini), осуществлял коррекцию назначенной терапии и динамическое наблюдение за пациентами.

Объем и 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.

ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления об электрокардиографических маркерах электрической неоднородности миокарда

1.1.1 Фрагментация QRS-комплекса

Электрокардиографический паттерн rsR' и его варианты (rSR' , rSr' , RSR' , Rsr') в правых прекардиальных отведениях традиционно рассматривались в качестве одного из критериев блокады правой ножки пучка Гиса. Диагностическое значение комплексов типа rsR' в отведениях, отличных от правых грудных, оставалось неясным.

В 1970 г. проведено небольшое проспективное исследование, включавшее 18 больных в возрасте от 40 до 67 лет (из них 14 – с клиникой ИБС), на ЭКГ у которых регистрировался rsR' паттерн хотя бы в одном из отведений: V_{5-7} , I, aVL . По результатам аутопсии у 11 из 12 умерших пациентов выявлена аневризма ЛЖ, во всех случаях диагностированы рубцовые изменения по передней или переднебоковой стенкам ЛЖ, чаще всего на фоне окклюзии или значимого стеноза передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Основываясь на полученных результатах, автор предложил рассматривать rSR' в левых прекардиальных отведениях как возможный маркер распространенных рубцовых изменений миокарда, а также аневризмы ЛЖ [54].

Дальнейшие исследования показали, что в отсутствие блокады левой или правой ножки пучка Гиса появление rsR' -комплексов может быть следствием замедления процессов деполяризации в зоне, окружающей рубцовую ткань [122]. Подобные «расщепленные» QRS-комплексы названы фрагментированными, а само явление замедленного распространения возбуждения по миокарду желудочков – фрагментацией.

Критерии фрагментации узкого (<120 мс) QRS-комплекса сформулированы следующим образом: зазубрина зубца R/S или 1 и более дополнительный зубец R (R'), зарегистрированные в двух и более смежных ЭКГ-отведениях (отведения II, III, aVF соответствовали нижней стенке, V_1 – V_5 – передней стенке, V_6 , I, aVL – боковой стенке) [47, 65]. Предложены также критерии фрагментации широкого (≥ 120 мс) QRS-комплекса: >2 зазубрин зубца R/S или >2 зубцов R' в ≥ 2 ЭКГ-отведениях, отвечающих за одну зону кровоснабжения. Термин «широкий QRS-комплекс» подразумевал под собой уширенные комплексы при полных внутрижелудочковых блокадах, желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) и комплексы электрокардиостимулятора (ЭКС) [47, 65, 98].

По данным зарубежных авторов, регистрация фрагментированных узких QRS-комплексов в двух и более смежных отведениях (условно соответствующих одной из стенок ЛЖ) может свидетельствовать о локальных фиброзных, рубцовых изменениях в миокарде [47, 72, 77, 129]. В сравнении с другим электрокардиографическим маркером – патологическими зубцами Q – фрагментацию отличают более высокая чувствительность (85,6% по сравнению с 36,3%) и прогностическая ценность отрицательных результатов (87,6% по сравнению с 70,0%), хотя и менее высокая специфичность (89,4% по сравнению с 99,2%). Более того, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q, фрагментация QRS-комплекса может оказаться единственным ЭКГ-маркером постинфарктных изменений [47].

Значение фрагментации узкого QRS-комплекса в диагностике ИБС подтверждено данными визуализирующих методов – коронароангиографии, МСКТ-коронарографии, ОФЭКТ (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, что позволяет рассматривать ее в качестве простого и доступного маркера миокардиального фиброза у данной категории больных [47, 48, 56, 83, 84]. Так, в одном из недавно опубликованных исследований фрагментация QRS-комплекса оказалась независимым предиктором коронарного атеросклероза, верифицированного результатами МСКТ-коронарографии (ОШ=2,2). По данным

ROC-анализа, наличие фрагментации в 3 и более отведениях ЭКГ указывало на высокую вероятность ИБС (площадь под кривой составила 0,89, чувствительность – 88%, специфичность – 83%, $p < 0,001$). При этом число отведений с фрагментированными комплексами коррелировало с индексом коронарного кальция (отражающего степень коронарного атеросклероза) и тяжестью диастолической дисфункции ($p < 0,001$) [84].

На сегодняшний день считается, что в отсутствие коронарного анамнеза фрагментация QRS-комплекса не является абсолютным критерием постинфарктного кардиосклероза и может указывать на фиброзные изменения при ряде сердечно-сосудистых и системных заболеваний: гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии-кардиомиопатии правого желудочка, AL-амилоидозе, саркоидозе с вовлечением сердца [68, 77, 97, 98]. В частности, T. Konno и соавт. предлагают использовать оценку фрагментации QRS-комплекса в качестве скрининга на предмет локального миокардиального фиброза у больных с гипертрофической кардиомиопатией (чувствительность и специфичность метода составили 40% и 80% соответственно). Всем пациентам, включенным в исследование, выполнена МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием, подтвердившая наличие фиброзных изменений [77]. Необходимость визуализации локального фиброза обусловлена повышенным риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма в миокарде, окружающем фиброзную ткань [9, 77, 113, 126].

Представляет интерес ряд зарубежных работ, рассматривающих фрагментацию QRS-комплекса как один из отрицательных прогностических маркеров у больных с органической патологией сердца [41, 48, 49, 97–99, 113, 117, 118, 120, 129]. В большинстве публикаций в качестве основной группы выступали пациенты с предполагаемой или верифицированной ИБС.

Авторским коллективом M.K. Das и соавт. проведена серия исследований, позволяющих говорить о целесообразности использования фрагментации QRS-комплексов для оценки отдаленных исходов у больных со стабильной ИБС. Фрагментация оценивалась как в узких, так и в широких (за счет полных

внутрижелудочковых блокад, ЖЭС и желудочкового ЭКС) QRS-комплексах [48, 49, 72]. Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера показал, что в группе с фрагментированными QRS-комплексами зафиксирован более высокий уровень смертности по сравнению с контрольной группой (медиана наблюдения – 29 месяцев, $p<0,001$). Использование модели пропорциональных рисков, в свою очередь, позволило выделить следующие предикторы неблагоприятного исхода: возраст, величина ФВ, наличие сахарного диабета в анамнезе и фрагментация QRS-комплексов [48]. Фрагментация QRS-комплексов встречается у каждого второго больного с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и лишь у 3,7% больных с нестабильной стенокардией [72]. У пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST фрагментация выступает в качестве фактора риска развития больших сердечно-сосудистых событий – жизнеугрожающих нарушений ритма, остановки сердца, кардиогенного шока ($p<0,001$) и внутрибольничной летальности ($p<0,003$), а большое количество отведений с фрагментированными комплексами ассоциируется с более низкой ФВ ($p<0,001$) [129].

А. Brenyo и соавт. проанализировали 1 040 ЭКГ пациентов, ранее включенных в исследование MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II), с целью выявления фрагментированных QRS-комплексов в передних, боковых и нижних отведениях. Оказалось, что наличие фрагментации в нижних отведениях стандартной 12-канальной ЭКГ (II, III, aVF) статистически значимо повышало шансы наступления конечных точек: срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) – (ОШ=2,05, $p=0,046$), внезапной сердечной смерти (ВСС) – (ОШ=4,24, $p=0,002$) и смерти от всех причин (ОШ=2,82, $p=0,001$) [41]. Спустя 5 лет В. Vandenberg и соавт. пришли к выводу, что фрагментация QRS-комплексов по нижней стенке статистически значимо увеличивала шансы срабатывания ИКД (ОШ=2,55, 95% ДИ: 1,28–5,07), а фрагментация по передней стенке являлась независимым предиктором общей смертности (ОШ=2,22, 95% ДИ: 1,33–3,69) [120]. В еще одном исследовании, включавшем 10 904 добровольца (из них 25% – с сердечно-сосудистой патологией), в качестве неблагоприятного прогностического маркера выступала

фрагментация по боковой стенке. Ее наличие ассоциировалось с повышенным риском общей, сердечно-сосудистой смертности и фатальных аритмий у кардиологических больных [116]. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единая концепция о прогностической роли фрагментации QRS-комплекса различной локализации.

Учитывая, что фрагментация QRS-комплекса указывает на локальные рубцовые изменения миокарда, возникает вопрос о возможной связи ее локализации с поражением конкретного коронарного бассейна. Исследований, посвященных данной теме, мы не нашли, однако в одной из работ подчеркивалось, что у пациентов с фрагментацией передней локализации чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий (28,6% по сравнению с 10,5%, $p=0,007$) [56]. Комментируя данную публикацию, D. Bonhorst связал полученные различия с тем, что фрагментация по передней стенке может указывать на поражение двух крупных сосудов – ПМЖВ и огибающей ветви (ОВ), в то время как фрагментация по нижней стенке связана, в первую очередь, с вовлечением правой коронарной артерии (ПКА) [40].

Фрагментация QRS-комплекса может оказаться полезным инструментом для оценки функционального значения коронарного атеросклероза. Показано, что наличие фрагментированных QRS-комплексов на ЭКГ является предиктором низкого фракционного резерва кровотока (ФРК) и соответственно функционально значимого стеноза у больных с «промежуточным» (40–70% стенозы) поражением коронарных артерий (чувствительность и специфичность составили 70% и 74% соответственно) [78].

Не меньший интерес представляет гипотеза о взаимосвязи распространенности фрагментации QRS-комплексов (количества отведений, в которых она регистрируется) с выраженностью коронарного атеросклероза. Проанализировав несколько сотен ЭКГ пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), F. Alattar и соавт. выяснили, что у пациентов группы с фрагментацией по двум и более стенкам ЛЖ отмечались более низкие значения ФВ по сравнению с пациентами группы без фрагментации ($p<0,05$) [28].

Существенным ограничением данного исследования явилось отсутствие данных об этиологии ХСН, а также об ангиографической картине у пациентов указанных групп.

В публикации К. Torigoe и соавт. выявлена связь возраста и суммарного количества отведений с фрагментированными QRS-комплексами с риском повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда. При этом фрагментация QRS-комплексов в 3 и более отведениях стандартной 12-канальной ЭКГ зарекомендовала себя как наиболее важный отрицательный прогностический маркер течения ИБС [118].

В целом определение фрагментации QRS-комплекса представляет собой простой, доступный и перспективный способ оценки электрической неоднородности миокарда у больных с ИБС, однако требуется его дальнейшее изучение.

1.1.2 Микровольтная альтернация зубца Т

Общеизвестно, что зубец Т является наиболее вариабельным компонентом ЭКГ, а его изменения, как правило, не носят специфического характера. Среди самых распространенных причин изменения морфологии конечной части желудочкового комплекса следует отметить позиционные факторы, прием ряда медикаментов, нарушения электролитного баланса, преходящие внутрижелудочковые блокады, поражение миокарда при ИБС, миокардитах, кардиомиопатиях и другие [12, 14, 21].

С течением времени накоплены данные о так называемом феномене альтернации зубца Т – периодическом изменении формы или полярности зубца в следующих друг за другом кардиоциклах. В основе альтернации лежат нарушения процессов реполяризации миокарда, объясняющиеся различиями потенциалов действия (ПД) в соседних кардиомиоцитах. Имеющиеся различия могут оказаться субстратом для формирования круга re-entry и развития желудочковых аритмий [18].

В свою очередь, МАТ представляет собой разновидность альтернации, отражающую минимальные (визуально не различимые) изменения морфологии зубцов Т, выявляемые с помощью компьютерных методов обработки ЭКГ-сигнала [14, 24].

Для оценки МАТ наиболее часто используются спектральная и временная методики. Бесспорным преимуществом временного анализа (или метода модифицированного скользящего среднего) является возможность его применения как в условиях нагрузочных проб, так и в ходе суточного мониторирования ЭКГ. Более того, временной анализ МАТ менее чувствителен к уровню шума. Одним из существенных недостатков является отсутствие общепризнанных диагностических и прогностических критериев [14, 17, 24]. Тем не менее в действующих российских рекомендациях по Холтеровскому мониторированию ЭКГ значения МАТ, превышающие 65 мкВ, являются одним из критериев электрической неоднородности миокарда и высокого риска аритмических событий [14]. В европейских рекомендациях 2015 г. по профилактике ВСС МАТ не рассматривается в качестве маркера жизнеугрожающих аритмий у больных с диагностированным ОИМ (класс рекомендаций III, уровень доказательности В), однако выступает как возможный неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [103]. В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС от 2018 г. альтернация зубца Т (наравне со значением ФВ, продолжительностью комплекса QRS, блокадой левой ножки пучка Гиса, вариабельностью и турбулентностью сердечного ритма, QTd) упоминается в качестве ценного прогностического маркера у больных, страдающих ХСН. У пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями определение МАТ включено в алгоритм стратификации риска ВСС [13].

На сегодняшний день оценка МАТ не входит в диагностические алгоритмы при стабильной ИБС, однако имеются сведения о ее прогностической роли у данной категории пациентов [14, 38, 42, 45, 76, 94, 119]. В частности, представляют интерес результаты многоцентрового проспективного исследования

ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator), в которое включены 566 больных с ХСН ишемического генеза ($ФВ \leq 40\%$) и документированными эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) по данным суточного мониторирования ЭКГ. Всем пациентам выполнены электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и проба с физической нагрузкой с оценкой МАТ спектральным методом; с учетом их результатов в 97% случаев принято решение об установке ИКД. В качестве первичных конечных точек рассматривались срабатывание ИКД или ВСС в течение 1 года. По результатам исследования оказалось, что предсказательная способность МАТ сопоставима с данными ЭФИ (положительная предсказательная ценность составила 9% и 11% соответственно, отрицательная предсказательная ценность – 95% для обоих методов), а шансы наступления первичных конечных точек были статистически значимо выше как в случае выявления МАТ ($ОШ=2,1$, $p=0,03$), так и в случае индукции ЖТ в ходе ЭФИ ($ОШ=2,4$, $p=0,007$) [45].

Похожие результаты получены D. Bloomfield и соавт., проанализировавшими данные 177 пациентов со стабильной ИБС, синусовым ритмом и $ФВ \leq 30\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). У лиц, включенных в исследование, перед установкой ИКД оценены продолжительность QRS-комплекса и МАТ с использованием спектральной методики. Выяснилось, что шансы достижения первичной конечной точки (двухлетняя смертность от всех причин) статистически значимо выше у пациентов с отличным от нормального (положительным или сомнительным) тестом на МАТ ($ОШ=4,8$, $p=0,02$). Различия, полученные при сравнении исходов у пациентов с узкими (≤ 120 мс) и широкими (>120 мс) QRS-комплексами, оказались статистически незначимыми ($p>0,05$). Частота летальных исходов у пациентов с отрицательным тестом на МАТ оказалась ниже, чем у пациентов с узкими комплексами (3,8% по сравнению с 12%). С учетом полученных результатов авторы сделали следующий вывод: альтернация зубца Т является одним из факторов, помогающих дифференцировать пациентов высокого риска (которым целесообразна

имплантация ИКД) от пациентов низкого риска (у которых срабатывание ИКД не произойдет) в когорте лиц с ХСН со сниженной ФВ ишемического генеза [38].

Двумя годами позже Т. Chow и соавт. назвали неотрицательный тест на МАТ независимым предиктором как общей смертности (ОШ=2,24, 95% ДИ: 1,34–3,75, $p=0,002$), так и фатальных нарушений ритма (ОШ=2,29, 95% ДИ: 1,00–5,24, $p=0,049$) у пациентов с ИБС и ХСН со сниженной ФВ [42].

В 2004 г. объявлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), сравнивавшего медикаментозную и хирургическую (установка ИКД) профилактику ВСС у больных ХСН со сниженной ФВ. У 490 пациентов дополнительно проведено нагрузочное ЭКГ-тестирование с определением МАТ. Медиана наблюдения составила 30 месяцев. По истечении данного периода не зафиксированы статистически значимые различия в отношении развития ЖТ, срабатывания ИКД и ВСС. Возможно, подобные результаты связаны с включением в протокол больных с ХСН как ишемического (49% имели документированную ИБС), так и неишемического генеза [61].

В отличие от указанных выше работ, в исследование FINCAVAS (Finnish Cardiovascular Study) решено включить всех пациентов, имевших показания к проведению нагрузочного теста (верификация ИБС, оценка толерантности к физической нагрузке, динамики нарушений ритма при нагрузке, эффективности назначенной терапии и др.), вне зависимости от величины ФВ. Больные с фибрилляцией предсердий также не исключались из протокола. МАТ оценена с использованием временного метода. После введения поправок на возраст, пол, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association), инфаркт миокарда в анамнезе, прием бета-блокаторов и на ряд других факторов оказалось, что патологические значения МАТ (≥ 65 мВ) ассоциировались с более высоким риском ВСС (ОР=7,4), сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР составил 6,0 и 3,3 соответственно), различия были статистически значимыми [94].

Возникает закономерный вопрос: можно ли использовать МАТ в качестве прогностического маркера у пациентов с ИБС и ХСН с сохраненной ФВ? Для ответа на него Т. Ikeda и соавт. провели проспективное многоцентровое когортное исследование, включившее 1 041 пациента с синусовым ритмом, инфарктом миокарда в анамнезе и ФВ $\geq 40\%$. Всем больным проведены ЭхоКГ и оценка МАТ спектральным методом (в 17% случаев тест оказался положительным). Дополнительно оценены возраст, пол, наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ), эпизодов неустойчивой ЖТ, локализация инфаркта, проводимая антиаритмическая терапия и методы реваскуляризации. Проведя анализ выживаемости, ученые выяснили, что положительный тест на МАТ увеличивал шансы развития фибрилляции желудочков или ВСС в 19,7 раз ($p < 0,0001$). На основании полученных результатов предложено рассмотреть проведение теста на МАТ для стратификации риска в постинфарктном периоде. Однако следует отметить ряд ограничений данного исследования: редкое ($< 25\%$) назначение бета-блокаторов, гендерные особенности (почти 80% от всех обследованных – мужчины), достаточно ранние сроки после инфаркта миокарда (в среднем спустя 48 дней), отсутствие данных об ангиографической картине. Обращает на себя внимание, что 63% больных имели ХСН с сохраненной ФВ, остальные – с промежуточной ФВ, при этом более низкие значения ФВ (40–44%) не ассоциировались с неблагоприятными исходами [71].

В рамках исследования PRESERVE-EF проведено дополнительное обследование (два суточных мониторирования ЭКГ – через 40 и более дней после перенесенного инфаркта и через 1 год) 80 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ. Осуществлена комплексная оценка 7 электрокардиографических показателей: частые ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ, МАТ, ППЖ, TCP, удлинение QTc, снижение показателя SDNN (Standard deviation of normal RR intervals). Предполагалось, что подобная двухэтапная модель позволит более взвешенно подойти к установке ИКД лицам данной когорты. Результаты оказались неоднозначными: в динамике не удалось получить статистически значимых различий ни по одному из данных

показателей, при этом у 6,3% больных спустя год появился хотя бы один из ЭКГ-маркеров (в дальнейшем им проведена программируемая желудочковая стимуляция для оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма). У пациентов, не имевших ни одного из ЭКГ-маркеров, за время наблюдения не выявлено клинически значимых аритмических событий. Существенные ограничения данной работы – малое количество включенных больных и непродолжительный период наблюдения, не позволявший с уверенностью говорить о том, будут ли изменяться ЭКГ-маркеры в долгосрочной перспективе [127]. Обобщив сказанное, следует отметить, что тест на МАТ является полезным инструментом для оценки прогноза при ИБС, однако его применение в рамках Холтеровского мониторингирования ограничивается небольшой доказательной базой: малым количеством работ, использовавших временную методику расчета МАТ, и исследований, вовлекавших пациентов с ХСН с сохраненной ФВ.

1.1.3 Турбулентность сердечного ритма

В конце XX века предложен новый ЭКГ-метод оценки риска неблагоприятных исходов у кардиологических больных, получивший название ТСР. Так же, как и более ранний метод – вариабельность сердечного ритма (ВСР) – ТСР подразумевает под собой оценку изменчивости R-R интервалов с применением определенных формул. Однако в случае ТСР изменения интервалов RR являются индуцированными, а в качестве триггера выступают ЖЭС.

ТСР – это барорефлекторная реакция, заключающаяся в кратковременных изменениях – ускорении, а затем замедлении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на преждевременное сердечное сокращение. В норме на 15–20-й секунде ЧСС достигает исходных значений. Для анализа ТСР используют 2 показателя: начало турбулентности (turbulence onset, TO) и наклон турбулентности (turbulence slope, TS), отражающие соответственно периоды тахикардии и брадикардии. Формула для расчета TO представлена ниже:

$$TO (\%) = \frac{(C+D)-(A+B)}{(A+B)} \cdot 100\% (1)$$

где A , B – два последовательных интервала RR, предшествующих ЖЭС;
 C , D – два последовательных интервала RR, следующих за
 постэкстрасистолической паузой.

TS (мс/RR) представляет собой максимальный положительный наклон линии регрессии для каждого следующих друг за другом пяти интервалов RR в пределах 20 постэкстрасистолических RR интервалов синусового ритма [14, 21].

В норме TO находится в пределах от $-2,7\%$ до $-2,3\%$, TS – от 11,0 до 19,2 мс/RR [14]. Патологическими считаются значения $TO \geq 0\%$, $TS \leq 2,5$ мс/RR. Для стратификации риска предложены три категории TSP: 0 – TO и TS находятся в пределах нормы, или суммарное количество ЖЭС не позволяет провести оценку TSP, 1 – один из показателей носит патологический характер, 2 – оба показателя выходят за пределы референсных значений [33, 48].

Помимо TO и TS, предложен ряд дополнительных показателей TSP, прогностическое значение которых остается неясным. К ним относят: 1) динамичность турбулентности, характеризующую взаимосвязь TS и ЧСС; 2) скачок турбулентности – максимальную разность между двумя соседними интервалами, 3) время турбулентности – номер первого из пяти RR-интервалов с максимальным наклоном регрессии и другие [79].

На сегодняшний день во многих системах Холтеровского мониторинга ЭКГ предусмотрен автоматический расчет параметров TSP. Однако метод имеет ряд ограничений: в анализ TSP включаются только ЖЭС с индексом преждевременности более 20% и компенсаторной паузой, превышающей 120% от средней продолжительности пяти предшествовавших экстрасистоле RR-интервалов, а общее количество ЖЭС за сутки должно быть более 5. Еще один важный критерий: наличие минимум двух синусовых интервалов до ЖЭС и минимум 15 после (по данным других источников – не менее 15–20 синусовых интервалов до и после экстрасистолы). Слишком короткие (<300 мс), как и слишком длинные (>2000 мс) интервалы RR должны быть исключены из обработки. Вычисление TSP обычно проводится для каждой ЖЭС, удовлетворяющей указанным условиям, с дальнейшим расчетом усредненной

ТСР [1, 21, 33]. Таким образом, оценка ТСР невозможна у пациентов с интерполированными ЖЭС, а также с эктопическими ритмами в течение всей записи.

По данным ряда исследований, ТСР может рассматриваться в качестве одного из маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [30, 51, 62, 75, 108, 123]. В частности, представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования JANIES-SHD (Japanese Multicenter Observational Prospective Study Structural Heart Disease), в которое включены 719 пациентов с органической патологией сердца (примерно у 60% диагностирована ИБС). Всем больным проведено 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ на предмет наличия эпизодов неустойчивой ЖТ, ТСР и ППЖ. После применения многомерного регрессионного анализа Кокса с поправкой на возраст и значение ФВ, оказалось, что неустойчивая ЖТ ($ОШ=2,5$, $p=0,02$) и патологические значения ТСР ($ОШ=2,4$, $p=0,02$) повышали вероятность достижения первичной конечной точки (общей смертности), а также статистически значимо увеличивали шансы развития фатальных нарушений ритма. Совместное использование данных показателей увеличивало предсказательную способность метода [75].

В другом исследовании оценено прогностическое значение ТСР и МАТ, определенной временным методом, у пациентов с декомпенсированной ХСН. Оба маркера (как при совместном использовании, так и по отдельности) оказались независимыми предикторами повторных госпитализаций в кардиологический стационар ($ОШ=5,1$, $p<0,001$) и сердечно-сосудистой смертности ($ОШ=2,4$, $p=0,009$) [123].

Аналогично МАТ, оценку ТСР предлагалось рассматривать в качестве одного из дополнительных критериев в пользу имплантации ИКД у больных с ХСН. Анализ суточных ЭКГ-записей пациентов, включенных в исследование SCD-HeFT, выявил, что TS является одним из статистически значимых предикторов срабатывания ИКД ($p<0,001$) [30].

В работе S.S. Al-Zaiti и соавт. сопоставлены данные суточного мониторирования ЭКГ (в частности, показатели ТСР), ЭхоКГ и позитронно-

эмиссионной томографии (ПЭТ) пациентов с ИБС и ХСН со сниженной ФВ, ранее включенных в исследование PAREPET (Prediction of ARrhythmic Events with Positron Emission Tomography), и оценены исходы (медиана наблюдения – 4 года). Критериями исключения служили: фибрилляция предсердий, имплантированный ЭКС и неудовлетворительное качество ЭКГ-сигнала. Результаты исследования не подтвердили прогностическую значимость патологической ТСР у данной категории лиц. При этом обращали на себя внимание небольшой объем выборки (127 участников) и соответственно малое число пациентов, достигших первичной конечной точки – ВСС [29].

В 2016 г. опубликованы результаты крупного метаанализа (15 исследований, более 11 000 пациентов), продемонстрировавшие значение патологической ТСР как маркера общей, сердечно-сосудистой смертности и аритмических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Несмотря на то, что основным оцениваемым ЭКГ-маркером в данном метаанализе оказалась ТСР, авторы указывают на важность интегральной оценки ЭКГ-показателей (в частности, ТСР и МАТ) в дальнейших клинических исследованиях [53].

Представляет интерес возможность использования ТСР для стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в частности, в отсутствие указаний на инфаркт миокарда в анамнезе. Исследования, посвященные данной проблеме, немногочисленны. В одном из них ИБС сама по себе не оказалась ассоциирована с патологической ТСР, а единственными независимыми предикторами патологических значений ТО и/или TS оказались возраст и ФВ [100].

J. Karjalainen и соавт. проанализировали данные 1 060 больных со стабильной ИБС, ранее включенных в исследование ARTEMIS (Innovation to Reduce Cardiovascular Complications of Diabetes at the Intersection). ИБС верифицирована ангиографически, причем более чем в 80% случаев потребовалась реваскуляризация миокарда. Всем пациентам проведены лабораторные тесты, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ. Период наблюдения составил 2 года, комбинированная конечная точка включала в себя

острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, госпитализацию по поводу обострения ХСН и смерть от сердечно-сосудистых причин. Проведя регрессионный анализ Кокса, исследователи пришли к выводу, что единственным прогностическим маркером в данной группе пациентов оказался высокочувствительный С-реактивный белок. Патологические значения TS статистически значимо увеличивали вероятность достижения конечной точки только в подгруппе с сопутствующим сахарным диабетом (ОШ=2,1, $p=0,003$) [73].

По данным О. Baydar и соавт., у пациентов со стабильной ИБС чаще регистрировались патологические значения ТСР ($p<0,01$), а также отмечалась корреляция между абсолютными значениями показателей ТСР и степенью поражения коронарного русла, оцененной по шкале Gensini ($r=0,282$ и $r=-0,287$ для ТО и TS соответственно, $p=0,001$). Тем не менее следует отметить ряд ограничений данного исследования: небольшое количество больных (58 – в основной группе и 52 – в контрольной), неоднородность основной группы: сумма баллов по шкале Gensini составила от 4 (начальный атеросклероз) до 165 (многососудистое стенотическое поражение коронарных артерий), отсутствие данных о медикаментозной терапии, анализа выживаемости [36].

1.1.4 Дисперсия скорректированного интервала QT

Оценка продолжительности интервала QT – электрической систолы желудочков – является обязательным этапом анализа ЭКГ-записи. Известно, что удлинение/укорочение интервала QT (вне зависимости от этиологии) ассоциировано с повышенным риском развития желудочковых нарушений ритма. Однако абсолютные значения интервала QT становятся менее информативными при изменении ЧСС (тахии-/брадикардии), в связи с чем на практике все чаще используют модифицированный показатель – скорректированный интервал QT (QTc). Для его расчета разработан ряд формул (Н. Bazett, L. Fridericia и др.), учитывающих частоту базового ритма. Наибольшее распространение получил метод, предложенный Н. Bazett:

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}, (2)$$

где RR – предшествующий RR -интервал.

В норме QTc составляет менее 430 мс у мужчин и 450 у женщин [1].

Определение скорректированных показателей по Н. Bazett неоднократно подвергалось критике в связи с завышением значений QTc на фоне тахикардии и занижением на фоне брадикардии [106]. В поисках оптимальной методики расчета QTc В. Vandenberg и соавт. проанализировали более 6 тыс. ЭКГ пациентов старше 18 лет с синусовым ритмом ($ЧСС < 90$ уд/мин) и нормальной продолжительностью QRS-комплексов. Для определения QTc использованы формулы Bazett, Rautaharju, Fridericia, Framingham и Hodges. Показатели, рассчитанные с помощью формул Framingham и Fridericia, оказались наиболее значимыми предикторами 30-дневной смертности от всех причин (ОШ составило 7,3 и 6,0 соответственно) и продемонстрировали наилучшую корреляцию с $ЧСС$ (по сравнению с другими методиками). Способ, предложенный Н. Bazett, напротив, приводил к ложному завышению числа больных с патологическими значениями QTc [121].

Не менее актуальна проблема адекватной оценки QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий. А. Dash и соавт. определяли продолжительность интервала QTc у 52 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, сравнивая данные, полученные разными формулами, до и после восстановления синусового ритма. Наиболее приемлемые результаты продемонстрированы при использовании формулы Fridericia (416 мс по сравнению с 411 мс на фоне фибрилляции предсердий и синусового ритма соответственно) [50]. Об аналогичных выводах докладывалось в публикации D.L. Musat и соавт., однако, как и в указанном выше исследовании, обращало на себя внимание ограниченное (менее 100) количество пациентов, включенных в анализ [92]. Следует также отметить, что ряд исследователей считает более корректным применение методов Sagie (Framingham) или Hodges при расчете QTc у лиц с фибрилляцией предсердий [19, 106]. В целом на сегодняшний день рекомендуется использовать формулу Bazett при частоте базового ритма от 60 до 100 уд/мин и формулы Framingham или Fridericia в случае более высоких/низких значений $ЧСС$

[7, 19]. Методика Холтеровского мониторингирования ЭКГ позволяет не только оценить значения интервалов QT и QTc на протяжении исследования, но и определить QTd и/или QTc – разность между максимальным и минимальным значениями названных выше интервалов в нескольких, как правило, в 12 отведениях ЭКГ. QTd отражает нарушения процессов реполяризации в миокарде ЛЖ и, соответственно, может служить одним из маркеров электрической неоднородности сердечной мышцы [18].

Значение показателей электрической систолы желудочков в диагностике ИБС наглядно продемонстрировано в недавно опубликованной работе А.О. Demirtaş и соавт. Известно, что ЭКГ-пробы с физической нагрузкой широко применяются у больных с ИБС, однако при этом обладают достаточно низкой чувствительностью (45–50%). Способ, предложенный авторами, предполагает дополнительную оценку интервала QTc и QTd в восстановительный период, что позволяет с большей вероятностью предсказать наличие значимого ($\geq 70\%$) атеросклеротического поражения коронарных артерий (чувствительность метода увеличивается до 90%) [10, 51].

Несколькими годами ранее Н. Hasan-Ali и соавт. сопоставили результаты ЭКГ-тестов с физической нагрузкой с ангиографической картиной у 112 пациентов, описывавших клинику стенокардии. Оказалось, что комплексная оценка ЭКГ-изменений (динамики сегмента ST+дисперсии) позволяла улучшить чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата метода. В отличие от способа, предложенного А.О. Demirtaş, авторы данной публикации использовали показатель QTcd, а не QTd, при этом измерения проводились на пиковой нагрузке, а не в период отдыха [51, 64].

Представляют интерес данные, полученные Н. Guo и соавт. в ходе стандартного (ЭКГ, ЭхоКГ, тест с 6-минутной ходьбой) обследования больных с ХСН со сниженной ФВ ишемического генеза. На протяжении всего периода наблюдения (исходно, через 1, 3, 6 и 12 месяцев) отмечена статистически значимая прямая корреляционная связь между значениями QTcd и ФК по NYHA ($r=0,4$) и обратная корреляционная связь между QTcd и величиной ФВ, а также

результатами теста с 6-минутной ходьбой ($r = -0,4$, $p < 0,05$) [63]. В другой работе выявлена высокая ($r = 0,9$) прямая корреляционная связь между значениями QTcd и выраженностью коронарного атеросклероза, оцененного по ангиографической шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [66].

У пациентов с диагностированной сердечно-сосудистой патологией значение QTcd может изменяться на фоне проводимого лечения (в том числе хирургического). Так, в одной из работ продемонстрировано статистически значимое уменьшение QTcd у больных со стабильной ИБС уже через 7 дней после реваскуляризации: чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования. Одной из особенностей данной работы является расчет интервала QTc по методике M. Hodges, а не по формуле H. Bazett, встречающейся в подавляющем большинстве публикаций [89].

По данным, полученным S.M. Aksoy и соавт., показатели QTc и QTcd статистически значимо улучшались на фоне терапии селективным бета-блокатором небивололом у больных с ХСН и сниженной ФВ ($p < 0,001$). Однако в указанном исследовании ИБС являлась одним из основных критериев исключения [27].

Аналогичные результаты получены на фоне гиполипидемической терапии (аторвастатин 10 мг/сут и 20 мг/сут по сравнению с плацебо) у пациентов с ХСН ишемической этиологии ($ФВ \leq 45\%$). Спустя 6 и 12 месяцев после начала лечения отмечалось статистически значимое снижение QTc и QTcd на фоне приема 10 и особенно 20 мг аторвастатина. В обеих группах параллельно наблюдалось снижение частоты госпитализаций ($p < 0,05$) [128].

Можно ли использовать QTcd в качестве одного из критериев отбора пациентов для ресинхронизирующей терапии? Для ответа на этот вопрос S. Timineri и соавт. разделили пациентов, направленных на сердечную ресинхронизирующую терапию, на 2 группы – с нормальными (≤ 60 мс) и патологическими (> 60 мс) значениями QTcd. Динамическое наблюдение за участниками на протяжении 1 года с момента имплантации

ресинхронизирующего устройства показало, что в группе с патологической QTcd отмечались более низкие значения ФВ (28 по сравнению с 34), более выраженная межжелудочковая диссинхрония (39 по сравнению с 24), а также меньшая толерантность к физической нагрузке (хуже результаты теста с 6-минутной ходьбой, более высокий ФК по NYHA), различия были статистически значимыми. Существенными ограничениями данного исследования явились небольшое количество больных, удовлетворявших критериям включения (31 и 22 в группах с патологической и нормальной QTcd соответственно), отсутствие нонреспондеров (пациентов без клинического ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию), а также отсутствие возможности автоматического вычисления длительности интервала QT и значений QTcd [117].

Неблагоприятное прогностическое значение QTc и QTcd подтверждается в ряде зарубежных публикаций. Так, удлинённый интервал QTc оказался наиболее значимым предиктором ВСС у больных с ИБС (ОШ=5,5, 95% ДИ: 3,2–9,6) [43]. Результаты исследования WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) также подтвердили неблагоприятное прогностическое значение удлинённого QTc в отношении риска ВСС – как в случае выраженного коронарного атеросклероза, так и при интактных коронарных артериях [86].

По данным проспективного обсервационного исследования, проведенного А.Е. Rodríguez-Jiménez и соавт., у пациентов с QTcd ≥ 80 мс статистически значимо увеличивалась вероятность развития повторного инфаркта миокарда (ОШ=3,09; $p=0,032$) [105]. В другом проспективном популяционном исследовании, включившем 1 357 больных с сахарным диабетом 2-го типа, наблюдалось повышение риска фатальных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде при QTcd >80 мс (ОШ=1,3, $p<0,05$). При этом следует отметить, что в группе с патологическими значениями QTcd средний возраст и исходный уровень артериального давления (АД) были статистически значимо выше, чем в группе с нормальной QTcd [60]. В еще одной работе проанализированы результаты обследования 123 женщин в возрасте 56–65 лет, продемонстрировано увеличение 10-летнего риска развития сердечно-сосудистой

патологии и смерти от кардиальных причин в подгруппе с увеличенными QTc и/или QTcd [20]. Таким образом, QTcd представляется перспективным и достаточно простым в использовании маркером электрической неоднородности миокарда. Однако его объективная оценка затруднительна при наличии внутрижелудочковых блокад, ритма ЭКС, фибрилляции/трепетания предсердий. Во всех исследованиях, упомянутых в данной главе, оценка QTcd проводилась исключительно на фоне синусового ритма. В большинстве работ расчет показателя QTcd осуществлялся по формуле H. Bazett, в том числе при синусовой тахи-/брадикардии. Вероятно, это объясняется техническими возможностями систем для автоматического анализа ЭКГ-сигнала, использованных в исследованиях. На сегодняшний день длительность интервала QTc может быть оценена по формулам Bazett, Framingham и Fridericia при помощи специальных онлайн-калькуляторов, однако автоматический расчет QTcd при этом не предусмотрен.

1.2 Роль эхокардиографических параметров в оценке прогноза ишемической болезни сердца

Трансторакальная ЭхоКГ является обязательным этапом в обследовании больных с предполагаемой ИБС. Исследование позволяет получить информацию об особенностях строения и функционирования сердца (оценить глобальную и локальную сократимость, диастолическую функцию), исключить некоронарогенные причины болей в грудной клетке [10, 76].

Важной составляющей ЭхоКГ исследования является оценка систолической функции – ФВ ЛЖ. ФВ – это часть (процент) объема крови, выталкиваемая из ЛЖ в течение систолы:

$$\text{ФВ ЛЖ (\%)} = \frac{\text{УО ЛЖ}}{\text{КДО ЛЖ}} \times 100 = \frac{\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}}{\text{КДО ЛЖ}} \times 100, (3)$$

где ФВ – фракция выброса, УО – ударный объем, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек [22].

Нормальными значениями ФВ, определенными биплановым методом дисков, считаются $\geq 52\%$ у мужчин и $\geq 54\%$ у женщин. При использовании 3D-ЭхоКГ нормальные значения несколько выше: $>54\%$ у мужчин, $>57\%$ у женщин.

ФВ является общепризнанным прогностическим маркером у пациентов кардиологического профиля [58]. Измерение ФВ должно проводиться у всех больных с предполагаемой ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [76]. В соответствии с действующими национальными рекомендациями оценка ФВ входит в алгоритм стратификации риска ВСС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ. Наличие ХСН со сниженной ФВ ($<40\%$) I–III ФК по NYHA у данной категории лиц является показанием к установке ИКД в рамках первичной профилактики ВСС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. В европейских рекомендациях указаны более низкие значения: ФВ $\leq 35\%$ считается показанием как к ИКД-терапии, так и к реваскуляризации миокарда (в случае, если снижение ФВ обусловлено ишемией).

При наличии стабильной ИБС и ФВ, превышающей 35%, необходимость реваскуляризации определяется ангиографическими данными – диаметром стеноза ($>90\%$), значениями ФРК ($\leq 0,80$) и моментального резерва кровотока (МРК) $\leq 0,89$ [76]. Снижение уровней ФРК и МРК указывает на функциональную значимость стеноза в развитии ишемии миокарда и, соответственно, на необходимость восстановления кровотока [32, 35]. По данным G. Gioia и соавт., оценка ФРК, предшествующая ЧКВ со стентированием, позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта, потребности в реваскуляризации) и пятилетнюю общую смертность у больных с ИБС и ХСН со сниженной ФВ (ОШ=0,81 и ОШ=0,64 соответственно, $p<0,05$) [52].

Среди проявлений ИБС следует отдельно упомянуть ВСС. Атеросклероз коронарных артерий является лидирующей причиной ВСС, при этом

большинство случаев связаны с развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма. Для снижения риска повторных ЖТ пациентам, пережившим ВСС, необходима не только оптимально подобранная медикаментозная терапия, но и установка ИКД [13]. Однако маркеры, указывающие на высокий риск повторных аритмических событий у лиц с ИКД, до конца не изучены.

По мнению Т. Такао и соавт., в качестве подобных маркеров можно использовать эхокардиографические параметры – ФВ и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Авторы обращают внимание, что у пациентов с повторными срабатываниями ИКД отмечались большие линейные размеры ЛЖ (КДР составил 62,3 по сравнению с 54,6 мм, $p < 0,001$) и более низкая ФВ (36,3 и 45,7 соответственно, $p < 0,001$) в сравнении с лицами, у которых срабатываний ИКД не было. Анализ выживаемости показал, что оба эхокардиографических показателя являлись независимыми предикторами развития жизнеугрожающих нарушений ритма [112]. Сходные результаты получены J. Blumer и соавт. на выборке из 245 больных с ИБС, получавших ИКД-терапию в рамках первичной или вторичной профилактики ВСС. На протяжении периода наблюдения у 53% пациентов отмечалась ЖТ, купированная при помощи ИКД. В качестве независимого маркера срабатывания ИКД вновь выступила сниженная ФВ ($< 35\%$) [39]. С другой стороны, следует отметить, что использование ФВ в качестве единственного предиктора аритмических событий продемонстрировало достаточно низкую чувствительность и специфичность (59% и 78% соответственно, данные метаанализа J.J. Bailey и соавт.). Авторы указали на необходимость интегральной оценки электрокардиографических, эхокардиографических и электрофизиологических параметров для стратификации риска развития желудочковых нарушений ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда [31].

ФВ ЛЖ может быть определена не только с помощью ЭхоКГ, но и по данным МРТ и ОФЭКТ, при этом корреляционная связь между значениями, полученными различными методами, варьирует от умеренной ($r = 0,49$) до заметной ($r = 0,66$) по шкале Чеддока. Однако вне зависимости от выбранной

методики снижение ФВ у больных с ИБС представляется маркером неблагоприятного прогноза, свидетельствующем о высоком риске летального исхода [96]. Прогностическое значение ФВ у пациентов с ХСН не вызывает сомнений. Одной из наиболее значимых работ, посвященных влиянию ФВ на течение сердечной недостаточности, является исследование S.D. Solomon и соавт., проведенное в рамках программы CHARM (Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality). В исследовании приняли участие более 7 тыс. больных с ХСН II–IV ФК по NYHA ишемического и неишемического генеза (медиана ФВ составила 36%). У большинства пациентов оценка ФВ проведена методом ЭхоКГ. В ходе анализа выживаемости оказалось, что снижение ФВ на каждые 10% сопровождалось статистически значимым увеличением относительного риска смерти от всех причин на 39%, сердечно-сосудистой смерти и ВСС – на 47% и 48% соответственно, фатального инфаркта миокарда – на 57%. При этом значения ФВ, превышавшие 45%, не ассоциировались с неблагоприятными исходами [111]. Сопоставимые результаты получены двумя годами ранее J.P. Curtis и соавт. на выборке из 7 788 пациентов с ХСН преимущественно ишемического генеза [46].

На сегодняшний день ФВ остается одним из ключевых параметров, характеризующих систолическую функцию ЛЖ. Однако ее использование сопряжено с рядом ограничений (зависимость от величины пред- и постнагрузки, ЧСС, геометрии ЛЖ, качества изображения, недостаточно высокая воспроизводимость, слабая корреляция с выраженностью ремоделирования миокарда и др.). Необходимо также учитывать, что ФВ дает представление об усредненной сократительной способности миокарда и может оставаться в пределах нормы при изолированном поражении продольных или циркулярных мышечных волокон. Для более объективной и детальной оценки систолической функции предложена speckle-tracking ЭхоКГ – метод, основанный на анализе деформации миокарда в трех направлениях: циркулярном, продольном и радиальном. К преимуществам метода следует отнести меньшую зависимость от величины преднагрузки (по сравнению с ФВ) и независимость от угла сканирования, а также хорошую воспроизводимость результатов, к недостаткам –

высокие требования к качеству изображения и наличие синусового ритма у обследуемого [8, 16, 44, 57, 90]. Анализ деформации миокарда представляет собой дополнительный инструмент для оценки систолической функции у больных с ХСН с сохраненной ФВ [44, 114]. Более того, результаты многоцентрового исследования TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) продемонстрировали, что нарушение продольной деформации наблюдалось у каждого второго пациента с ХСН с сохраненной ФВ и являлось независимым предиктором неблагоприятных исходов. У больных со сниженной глобальной продольной деформацией ($<15,8\%$) значимо повышался риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ=2,2, $p=0,016$) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ=3,2, $p=0,004$) [109]. В другом исследовании снижение продольной или циркулярной деформации миокарда оказалось неблагоприятным прогностическим маркером у больных, перенесших инфаркт миокарда [70].

В работе J. Scharrenbroich и соавт. добавление оценки циркулярной деформации к величине ФВ позволяло улучшить предсказательную способность метода у больных со стабильной ИБС (площадь под кривой составила 0,86, значение в точке cut-off – 20%, чувствительность и специфичность – 79% и 84% соответственно), но не с ОИМ [107].

Не меньший интерес представляют возможности оценки диастолической функции у больных с ИБС. В частности, в исследовании V.R. Taqueti и соавт. сопоставлены результаты ЭхоКГ и стресс-позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии (стресс-ПЭТ/КТ) и проанализирована частота госпитализаций пациентов с промежуточной предтестовой вероятностью стабильной ИБС. Выяснилось, что лица с диагностированной микрососудистой дисфункцией (по данным стресс-ПЭТ/КТ) продемонстрировали худшие показатели диастолической функции (снижение e' , повышение E/e') по сравнению с теми, у кого стресс-тест оказался отрицательным, различия были статистически значимыми. Следует также отметить, что у больных с подтвержденной ИБС и

диастолической дисфункцией риск госпитализаций по поводу ХСН повышался в 5 раз ($p < 0,001$), несмотря на нормальные значения ФВ [115].

В другом исследовании проведен сравнительный анализ показателей диастолической функции (Е/А, Е/е', индексированный объем левого предсердия) у женщин с клиникой стенокардии (основная группа) и у женщин без коронарного анамнеза (контрольная группа). Пациенткам основной группы проведена коронароангиография, выявившая незначимые ($< 50\%$) стенозы коронарных сосудов. В ходе исследования оказалось, что у женщин из основной группы чаще регистрировалось высокое давление наполнения ЛЖ. Различия сохранялись после введения поправок на ЧСС, базовый ритм, уровень систолического АД, факторы сердечно-сосудистого риска и лекарственную терапию [88]. Одной из причин полученных различий могла быть артериальная гипертензия (АГ) – ведущая причина гипертрофии ЛЖ и, в дальнейшем, диастолической дисфункции [6]. Однако сравниваемые группы были исходно сопоставимы по АГ (в каждой из групп 51% больных имели повышенный уровень АД). Другим возможным объяснением данного феномена могло стать наличие микрососудистой дисфункции, вызывавшей преходящую ишемию миокарда и нарушение диастолической функции. Однако гипотеза была ранее отвергнута авторами в исследовании, продемонстрировавшем отсутствие взаимосвязи между диастолической дисфункцией в покое и микроваскулярной дисфункцией, выявленной в ходе стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с дипиридамолом [87, 88].

Диастолическая функция может быть оценена не только по данным ЭхоКГ, но и в ходе стресс-ЭхоКГ, при этом ее ухудшение на пике нагрузки свидетельствует о более высоком риске обструктивной ИБС. Улучшение/отсутствие изменения диастолической функции во время проведения стресс-ЭхоКГ может указывать на отсутствие значимого коронарного атеросклероза (отрицательная предсказательная ценность метода составляет 91%) [85]. Стресс-ЭхоКГ может быть также использована для дифференциальной диагностики сердечных и внесердечных причин одышки. Дополнительная оценка

диастолической функции ЛЖ (E/e' и скорости трикуспидальной регургитации) в ходе стресс-ЭхоКГ позволяет увеличить чувствительность и специфичность метода и может быть широко использована у больных с подозреваемой ХСН с сохраненной ФВ и нормальными/неопределенными результатами оценки диастолической функции в покое [37, 74, 101].

В ряде работ сообщается о прогностическом значении показателя E/e' , измеренного в ходе теста с физической нагрузкой. В частности, в исследовании D.J. Holland и соавт. увеличенное давление наполнения ЛЖ ($E/e' > 14,5$), так же как и повышенный индекс нарушения локальной сократимости, оказалось независимым предиктором сердечно-сосудистых событий (госпитализаций и летальных исходов). Нормальные значения показателя E/e' и отсутствие стресс-индуцированной ишемии (нарушений локальной сократимости) миокарда, напротив, ассоциированы с благоприятным исходом [67]. В другом исследовании одновременное повышение уровня систолического давления в легочной артерии и давления наполнения ЛЖ ($E/e' \geq 15$) на нагрузке в 50 Вт выступило в качестве предиктора больших сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин ($p < 0,001$) [110].

Прогностическое значение диастолической дисфункции ЛЖ подтверждается и в случае ее оценки в покое. Так, в работе M. Ersboll и соавт. наблюдалось двукратное увеличение шансов госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и общей смертности у больных с ОИМ и повышенным давлением наполнения ЛЖ ($p < 0,0001$) [55]. Значимая диастолическая дисфункция (2–3-й степени) оказалась независимым предиктором комбинированной конечной точки (повторного инфаркта миокарда, ХСН и летального исхода) в постинфарктном периоде и в другом исследовании, при этом наиболее чувствительным маркером оказался не E/e' , а индексированный объем левого предсердия [102].

В более раннем исследовании продемонстрировано неблагоприятное влияние диастолической дисфункции 2-го и 3-го типов на выживаемость (частоту госпитализации и сердечно-сосудистую смертность) при стабильной ИБС и в

отсутствие ранее диагностированной ХСН (ОШ=6,3 и ОШ=3,9 соответственно). Однако при этом оценка диастолической функции проводилась исключительно с учетом показателя E/A и кровотока в легочных венах [104].

По данным многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION (Heart Failure – A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing), включившего более 2 тыс. пациентов с ХСН со сниженной ФВ и NYHA II–V, показатели E/e' , E/A оказались наиболее мощными предикторами неблагоприятных исходов, превзойдя даже значения ФВ. В качестве одного из критериев исключения использован недавний (<6 недель) эпизод ВСС. Этиология ХСН (в том числе наличие ИБС, АГ) у больных, принявших участие в исследовании, не уточнялась [59].

В целом следует отметить, что наравне с традиционным и наиболее изученным маркером – ФВ – появляется все больше данных о неблагоприятном прогностическом значении других показателей систолической (глобальная, циркулярная деформация, индекс нарушения локальной сократимости) и диастолической функций (E/e' , E/A , индексированный объем левого предсердия) миокарда.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие 236 пациентов (128 мужчин и 108 женщин), получавших стационарное лечение в кардиологических (№ 1 и 2) и терапевтическом отделениях ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» в период с 2017 по 2020 г. Средний возраст участников составил $66,2 \pm 8,9$ года (95% ДИ: 65,0–67,3). Пациенты имели клинические и/или ЭКГ проявления, позволявшие подозревать наличие ИБС и потребовавшие проведения дополнительных инструментальных обследований (в том числе коронароангиографии). В зависимости от полученной ангиографической картины участники разделены на 3 группы (Таблица 1).

Таблица 1 – Ангиографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число пациентов, <i>n</i>	108	90	38
Коронарный атеросклероз	Значимый	Незначимый	Нет
Ангиографическая картина	Стеноз одной или нескольких крупных артерий и их основных ветвей $\geq 70\%$, стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$	Стеноз основных коронарных сосудов и их ветвей $< 70\%$, стеноз ствола ЛКА $< 50\%$	Интактные коронарные артерии

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия.

Деление на группы осуществлялось с учетом рекомендаций по диагностике и лечению ИБС и по реваскуляризации миокарда [32, 91].

Основная информация о больных, принявших участие в исследовании, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики участников исследования

Показатель	Пациенты, включенные в исследование ($n=236$)
Возраст, лет	66,2±8,9
Мужчины, % (абс.)	54,2 (128)
Ишемическая болезнь сердца, % (абс.), в т.ч.:	89,0 (210)
– стабильная стенокардия напряжения	49,6 (117)
– постинфарктный кардиосклероз	28,4 (67)
– микрососудистая стенокардия	6,8 (16)
Фибрилляция предсердий, % (абс.), в т.ч.	37,7 (89)
– пароксизмальная	28,8 (68)
Желудочковые нарушения ритма, % (абс.)	71,6 (169)
Артериальная гипертензия, % (абс.)	95,8 (226)

Участники исследования получали антиангинальную, гипотензивную, гиполипидемическую, антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [2, 10, 11, 13, 25].

2.2 Дизайн исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Критерий включения: стабильная ИБС, подтвержденная ангиографически.

Критерии не включения:

- реваскуляризация (ЧКВ или коронарное шунтирование) в анамнезе;
- ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью до 2 месяцев на момент включения в исследование;

- острое почечное повреждение;
- хроническая болезнь почек С 3А-5;
- непереносимость йодсодержащих препаратов.

Критерий исключения: отказ от участия в исследовании.

На клинической базе кафедры факультетской терапии педиатрического факультета (ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ») проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование. На 1-м этапе выполнены физикальные обследования, регистрация стандартной ЭКГ покоя в 12 отведениях, ЭхоКГ. На 2-м этапе (спустя 1 месяц) проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях на протяжении суток. На 3-м этапе (спустя 12 месяцев) в ходе телемедицинской консультации осуществлена регистрация возможных неблагоприятных исходов – повторных госпитализаций в кардиологический стационар, больших сердечно-сосудистых событий (ОИМ, инсультов) за отчетный период, летальных исходов. 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. В обобщенном виде информация о дизайне исследования представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – 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	+	–	–
ЭхоКГ	+	–	–
Холтеровское мониторирование ЭКГ	–	+	–
Телемедицинское консультирование	–	–	+

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

2.3 Методы исследования

2.3.1 Электрокардиография

На госпитальном этапе всем пациентам выполнено одно или более электрокардиографических исследований в состоянии покоя. Регистрацию 12-канальной ЭКГ проводили с помощью аппаратов CARDIOVIT AT-102 («Schiller», Швейцария); скорость движения ленты – 50 мм/с, амплитуда записи – 10 мм/мВ. Интерпретация результатов осуществлялась исследователем и включала: определение базового ритма, нарушений ритма и внутрижелудочковой проводимости (полных/неполных блокад левой/правой ножек пучка Гиса), патологических зубцов Q (ширина зубца $\geq 0,04$ с, глубина $\geq 25\%$ от высоты зубца R), недостаточного нарастания зубцов R в правых прекардиальных отведениях (≤ 3 мм в V_3), изменений сегмента ST и зубца T [26]. Далее проводилось определение фрагментации QRS-комплекса в соответствии с критериями, предложенными М.К. Das и соавт. (Таблица 4, Рисунок 1) [47, 48, 65].

Таблица 4 – Критерии фрагментации QRS-комплекса

Показатель	Узкие комплексы	Широкие комплексы
Ширина комплексов базового ритма, мс	<120	≥ 120
Количество зазубрин зубца R	≥ 1	> 2
Количество зазубрин зубца S	≥ 1	> 2
Количество зубцов R'	≥ 1	> 2

Фрагментация QRS-комплекса подтверждалась при наличии хотя бы одного из критериев, указанных в Таблице 3, в ≥ 2 смежных отведениях ЭКГ (отведения II, III, aVF – нижняя стенка, V_1 – V_5 – передняя стенка, I, aVL, V_6 – боковая стенка). Комплексы QRS типа RSR' продолжительностью >100 мс в отведениях V_1 и V_2 не рассматривали как фрагментацию QRS-комплексов и описывали как проявление блокады правой ножки пучка Гиса [49].

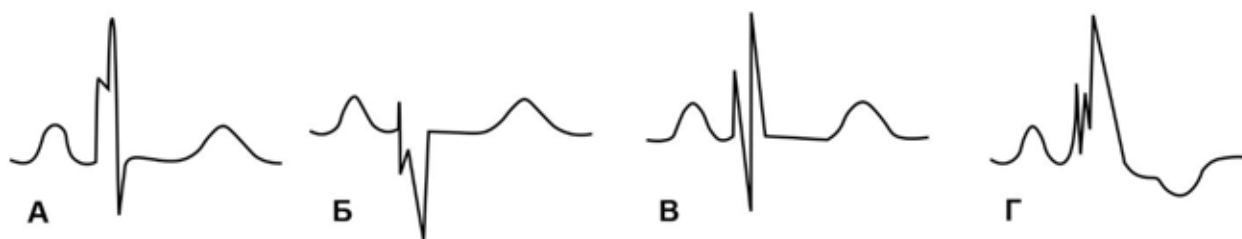


Рисунок 1 – Примеры фрагментированных QRS-комплексов. А – расщепление зубца R; Б – расщепление зубца S; В – комплекс QRS типа RSR'; Г – расщепление уширенного (>120 мс) зубца R.

Фрагментация QRS-комплекса подтверждалась при наличии хотя бы одного из критериев, указанных в Таблице 3, в ≥ 2 смежных отведениях ЭКГ (отведения II, III, aVF – нижняя стенка, V_1 – V_5 – передняя стенка, I, aVL, V_6 – боковая стенка). Комплексы QRS типа RSR' продолжительностью >100 мс в отведениях V_1 и V_2 не рассматривали как фрагментацию QRS-комплексов и описывали как проявление блокады правой ножки пучка Гиса [49].

Фрагментацию оценивали в QRS-комплексах базового ритма. ЭКГ с фибрилляцией предсердий не исключали из анализа, однако при наличии пароксизмальной формы предпочтение отдавали записям, полученным после восстановления синусового ритма.

2.3.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ

Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях проводили с использованием регистраторов ИН-33м, КР-04, КР-06 («Медиком», Россия). В состав комплексов суточного мониторирования ЭКГ входили указанные выше приборы, кабели для регистрации ЭКГ-сигнала в 12 отведениях, USB-кабели, карты памяти microSD, аккумуляторы и зарядные устройства.

В ходе исследования пациентом заполнялся дневник, в котором отмечались основные события (сон, физическая нагрузка, стрессовые ситуации, прием лекарственных препаратов) и жалобы (при наличии). Продолжительность мониторирования составляла 24 часа. Полученные данные обрабатывались с

использованием программного обеспечения DiaCard, Winicar («Медиком», Россия).

Микровольтная альтернация зубца Т оценивалась в автоматическом режиме по методу модифицированного скользящего среднего. Ключевым моментом в определении МАТ является преобразование ЭКГ-сигнала, направленное на снижение числа помех, удаление из анализа эктопических комплексов и формирование усредненных комплексов PQRSТ для четных и нечетных сокращений. Далее производится наложение усредненных четных и нечетных комплексов и определение максимальной разницы между ними на протяжении сегмента JT. Полученное значение, усредненное за 10–15 с и выраженное в мкВ, и является МАТ [69, 124]. Патологическими считаются значения МАТ, превышающие 65 мкВ [14]. Ниже представлены примеры нормальной (Рисунок 2, А) и патологической (Рисунок 2, Б) МАТ.

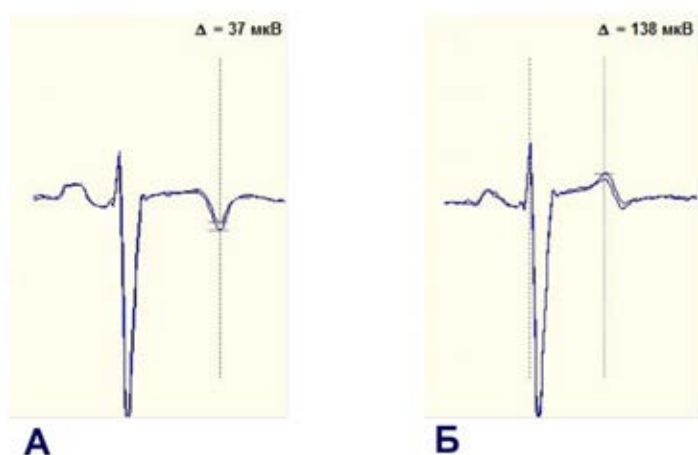


Рисунок 2 – Примеры нормальной (А) и патологической (Б) микровольтной альтернации зубца Т, мкВ.

У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма проведена оценка *турбулентности сердечного ритма*. ТСР определяли по двум параметрам – ТО и TS, в качестве патологических рассматривали значения $ТО \geq 0\%$ и $TS \leq 2,5$ мс/RR.

Критерии, необходимые для анализа ТСР:

- 1) ≥ 2 R-R интервалов синусового ритма до ЖЭС и ≥ 15 R-R интервалов после;

- 2) ≥ 5 ЖЭС за время мониторингирования;
- 3) исключение интерполированных ЖЭС;
- 4) исключение коротких (< 300 мс) и длинных (> 2000 мс) RR-интервалов.

Показатель ТО вычисляли по формуле (1):

$$TO (\%) = \frac{(RR_3 + RR_4) - (RR_2 + RR_1)}{(RR_2 + RR_1)} \cdot 100, (1)$$

где RR_3 и RR_4 – интервалы базового ритма, следующие после компенсаторной паузы, RR_1 и RR_2 – интервалы базового ритма, находящиеся перед интервалом сцепления.

Показатель TS (мс/RR) определяли, как максимальный положительный наклон линии регрессии в пяти последовательных RR-интервалах синусового ритма из первых 15 RR-интервалов, следующих за ЖЭС [33].

Рисунок 3 иллюстрирует возможность оценки TCP у пациента с синусовым ритмом и редкими (7 случаев за сутки) желудочковыми нарушениями ритма.

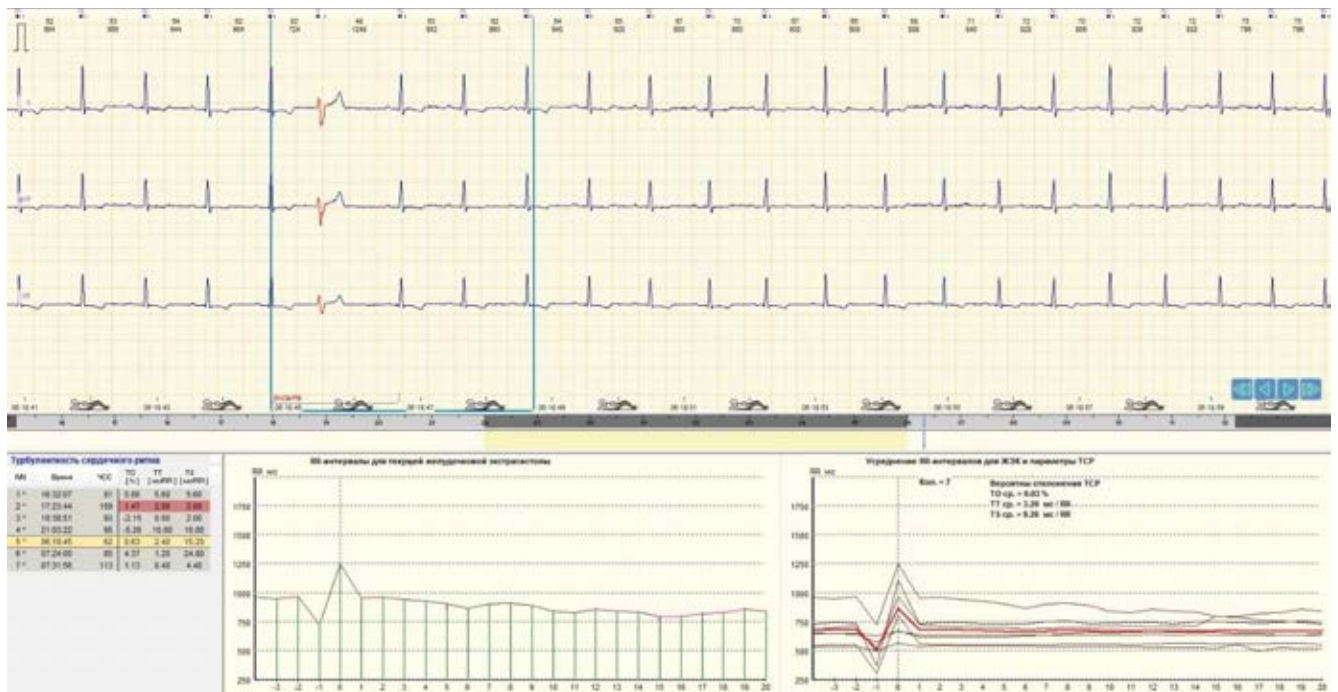


Рисунок 3 – Пример оценки турбулентности сердечного ритма у пациента с редкими желудочковыми экстрасистолами.

Дисперсию интервала QT определяли, как разность между максимальным и минимальным интервалами QT в 12 отведениях, выраженную в мс. Аналогичным образом вычисляли дисперсию интервала QTc. Показатели определяли при максимальной и минимальной ЧСС. Продолжительность интервала QTc (мс) вычисляли по формуле Bazett (при ЧСС 60–100 уд/мин) или по формуле Framingham (при более высоких/низких значениях ЧСС) [1, 7].

На Рисунке 4 представлены максимальный (отведение II) и минимальный (отведение V₆) интервалы QT на минимальных значениях ЧСС. $QTd = QT_{II} - QT_{V_6} = 432 - 416 = 16$ (мс).

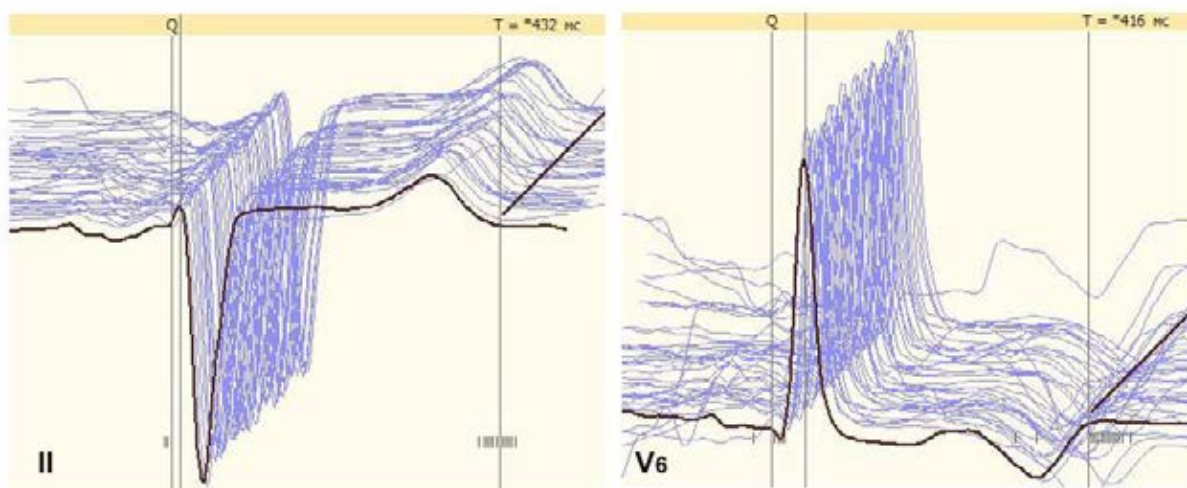


Рисунок 4 – Определение максимального и минимального интервалов QT для последующего расчета дисперсии интервала QT.

2.3.3 Эхокардиографическое исследование

Для проведения исследования использован аппарат Vivid E9 («General Electric», США). Глобальную сократимость левого желудочка оценивали по величине ФВ. Значения ФВ $\geq 52\%$ у мужчин и 54% у женщин считали нормой [58].

Расчет ФВ осуществлялся по биплановому методу дисков, в основе которого – деление полости левого желудочка на ряд дисков эллипсоидной формы и вычисление объема ЛЖ как суммы объемов вышеуказанных дисков. В

ходе исследования последовательно определялись КДО и КСО ЛЖ в апикальных четырехкамерной и двухкамерной позициях, далее производился автоматический расчет по формуле:

$$\text{ФВ (\%)} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}} \times 100, (4)$$

где ФВ – фракция выброса, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем [22, 80].

2.3.4 Данные коронароангиографии

Исследователем изучены протоколы коронароангиографии, выполненной в рамках обследования в стационаре. Оценка тяжести коронарного атеросклероза осуществлена по шкале Gensini (Таблица 5) [95]. Итоговая оценка представляла собой сумму произведений количества баллов и коэффициента умножения (k) каждой из пораженных артерий.

Таблица 5 – Шкала Gensini

Степень стеноза, %	Баллы	Локализация поражения	k
25	1	Ствол левой коронарной артерии	5
26–50	2	Передняя межжелудочковая ветвь:	
		– проксимальный сегмент	2,5
		– средний сегмент	1,5
		– дистальный сегмент	1
51–75	4	1-я диагональная ветвь	1
		2-я диагональная ветвь	0,5
76–90	8	Огибающая артерия:	
		– проксимальный сегмент	2,5 (3,5)
		– средний/дистальный сегмент	1 (2)
91–99	16	Ветвь тупого края	1

		Заднебоковая ветвь	0,5
100	32	Правая коронарная артерия	
		– проксимальный/средний/дистальный сегмент	1
		Задняя межжелудочковая ветвь	1

Примечание. В круглых скобках указано значение k при левом типе кровоснабжения; k – коэффициент умножения.

2.4 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 считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (далее отмечены *). Для построения прогностических моделей использованы бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ. Анализ выживаемости осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Основные характеристики сравниваемых групп

В 1-ю группу включены 108 пациентов со значимым коронарным атеросклерозом, во 2-ю группу – 90 пациентов с незначимым атеросклерозом, в 3-ю группу (контрольную) – 38 пациентов с интактными коронарными артериями. Основные демографические, клинические и электрокардиографические характеристики пациентов сравниваемых групп представлены в Таблицах 6, 7.

Таблица 6 – Клинико-демографические характеристики пациентов сравниваемых групп

Показатель	1-я группа (<i>n</i> =108)	2-я группа (<i>n</i> =90)	3-я группа (<i>n</i> =38)	<i>p</i>
Ангиографическая картина	Стеноз $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Стеноз $< 70\%$ ($< 50\%$ при поражении ствола ЛКА)	Интактные коронарные артерии	
Средний возраст, лет	67 (61–72)	67 (62–73)	62 (59–71)	$>0,05$
Мужской пол, % (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, %	68,5 (74)	47,8 (43)	0	$<0,0001^*$

(абс.)				
Микрососудистая стенокардия, % (абс.)	0	0	42,1 (16)	<0,0001*
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, % (абс.)	25,0 (27)	27,8 (25)	42,1 (16)	>0,05
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

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; * – различия показателей статистически значимы.

Таблица 7 – Основные электрокардиографические характеристики пациентов сравниваемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Ангиографическая картина	Стеноз $\geq$ 70% ($\geq$ 50% при поражении ствола ЛКА)	Стеноз $<$ 70% ($<$ 50% при поражении ствола ЛКА)	Интактные коронарные артерии	<i>p</i>
НЖЭС, % (абс.)	98,7 (74)	98,4 (63)	88,9 (32)	0,024*
НЖЭС, количество за сутки	47 (21–191)	29 (5–404)	24 (7–160)	$>0,05$
ЖЭС, % (абс.)	90,2 (74)	84,0 (63)	84,2 (32)	$>0,05$
ЖЭС, количество за сутки	61 (9–415)	40 (2–305)	4 (1–46)	0,005*
Неполные внутрижелудочковые блокады, % (абс.)	7,4 (8)	14,4 (13)	15,8 (6)	$>0,05$
Полные внутрижелудочковые блокады, % (абс.)	9,3 (10)	8,9 (8)	10,5 (4)	$>0,05$

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия; НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; * – различия показателей статистически значимы.

Сформированные группы оказались сопоставимыми по возрастным и гендерным характеристикам, несмотря на более низкие значения медианы возраста в контрольной группе (62 года по сравнению с 67 лет в основных группах). Группы также сопоставимы по ряду клинических (наличие ожирения, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, ОНМК в анамнезе) и электрокардиографических (наличие полных/неполных внутрижелудочковых

блокад, суммарное количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за сутки) характеристик.

Вместе с тем необходимо отметить следующие различия. Количество пациентов с ИБС закономерно выше в основных группах (1-я и 2-я группы), при этом выявлена более высокая частота выявления стенокардии напряжения и постинфарктного кардиосклероза в 1-й группе ($p_{1-2}=0,004$ и $p_{1-2}<0,001$ соответственно), что объясняется более выраженным коронарным атеросклерозом у данных пациентов. Медиана функционального класса при стенокардии напряжения составила 3 в 1-й группе и 2 во 2-й группе ($p<0,001$).

В 3-й группе выявлена только одна форма ИБС – микрососудистая стенокардия. Диагноз устанавливали на основании клинических данных и положительных нагрузочных проб при наличии интактных коронарных артерий по данным коронароангиографии. Остальные пациенты 3-й группы проходили обследование по поводу АГ и нарушений ритма.

При наличии фибрилляции предсердий пациенты 1-й группы имели более высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, оцененный по шкале CHA₂DS₂VASc, по сравнению с пациентами группы контроля ($p_{1-3}=0,031$).

Желудочковые нарушения ритма отмечались у большинства участников исследования, различия между группами оказались статистически незначимыми ($p>0,05$), однако при этом количественные показатели (число ЖЭС за сутки) оказались статистически значимо выше в 1-й группе ($p_{1-3}=0,004$).

У пациентов 1-й группы чаще регистрировались нарушения липидного обмена ($p_{1-2}=0,011$; $p_{1-3}=0,04$) и сахарный диабет 2-го типа ($p_{1-2}=0,001$).

Большинство участников исследования имели нормальную систолическую функцию ЛЖ, однако в 1-й и 3-й группах все же встречались пациенты с ХСН со сниженной ФВ. Различия между указанными группами оказались статистически незначимыми (13,0% по сравнению с 10,5%, $p_{1-3}>0,05$).

3.2 Сравнительный анализ качественных и количественных показателей фрагментации QRS-комплекса

На основе критериев, предложенных М.К. Das и соавт., нами оценены следующие показатели: наличие фрагментации QRS-комплексов и ее локализация (качественные показатели), а также суммарное количество отведений с фрагментированными комплексами (количественный показатель) [47, 48, 65].

Нами сопоставлена частота встречаемости ЭКГ-маркеров рубцовых изменений миокарда (фрагментации QRS-комплекса, патологических зубцов Q и недостаточного нарастания зубца R в отведениях V_{1-3}) у исследуемых сравниваемых групп (Таблица 8). Фрагментация QRS-комплекса оценена у всех ($n=236$) пациентов. Динамику зубца R не анализировали у лиц с внутрижелудочковыми блокадами ($n=49$). Наличие патологических зубцов Q не оценивали на фоне полной/неполной блокады левой ножки пучка Гиса ($n=19$).

Таблица 8 – Электрокардиографические признаки рубцовых изменений миокарда у пациентов сравниваемых групп

Показатель	1-я группа ($n=108$)	2-я группа ($n=90$)	3-я группа ($n=38$)	p
Фрагментация QRS- комплексов, % (абс.)	43,5 (47)	33,3 (30)	15,8 (6)	0,008*
Патологические зубцы Q, % (абс.)	26,5 (26)	9,4 (8)	11,8 (4)	0,006*
Недостаточный прирост зубца R, % (абс.)	25,6 (23)	27,5 (19)	14,3 (4)	>0,05

Примечание. * – различия показателей статистически значимы.

Традиционный маркер рубцовых изменений миокарда – патологические зубцы Q – зарегистрированы 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 в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p_{1-2}=0,009$), но не с 3-й группой (группа контроля).

Фрагментация QRS-комплексов выявлена у 43,5% пациентов 1-й группы (для сравнения у 33,3% пациентов 2-й группы и у 15,8% пациентов 3-й группы), различия между группами статистически значимые ($p=0,008$) и обусловлены более высокой частотой выявления фрагментации QRS-комплексов в 1-й группе по сравнению с 3-й группой ($p_{1-3}=0,007$). Частота выявления такого признака как недостаточное нарастание зубца R в V_{1-3} , в сравниваемых группах статистически значимо не различалась. У пациентов ($n=83$) с фрагментацией QRS-комплексов оценена ее локализация. Результаты представлены на Рисунках 5, 6.

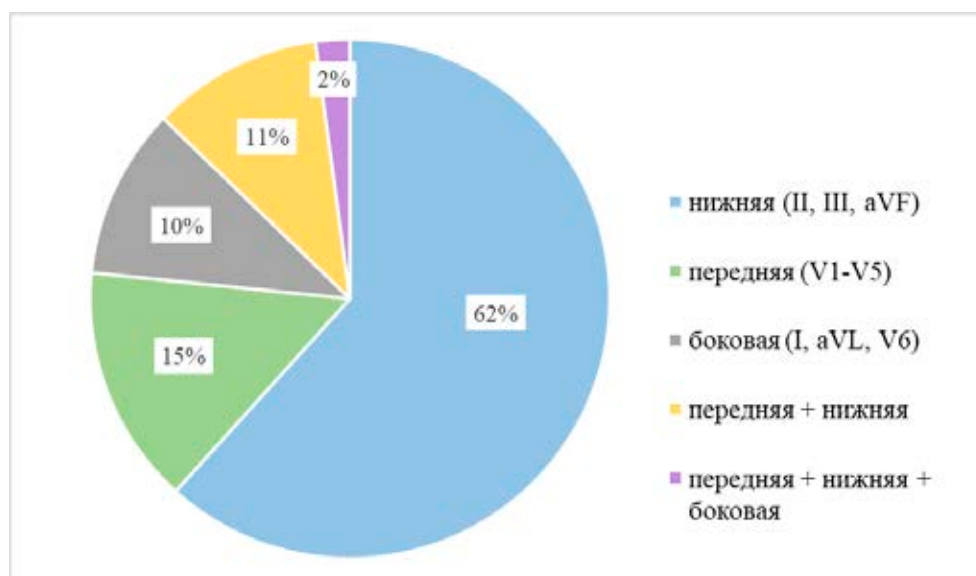


Рисунок 5 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у пациентов 1-й группы.

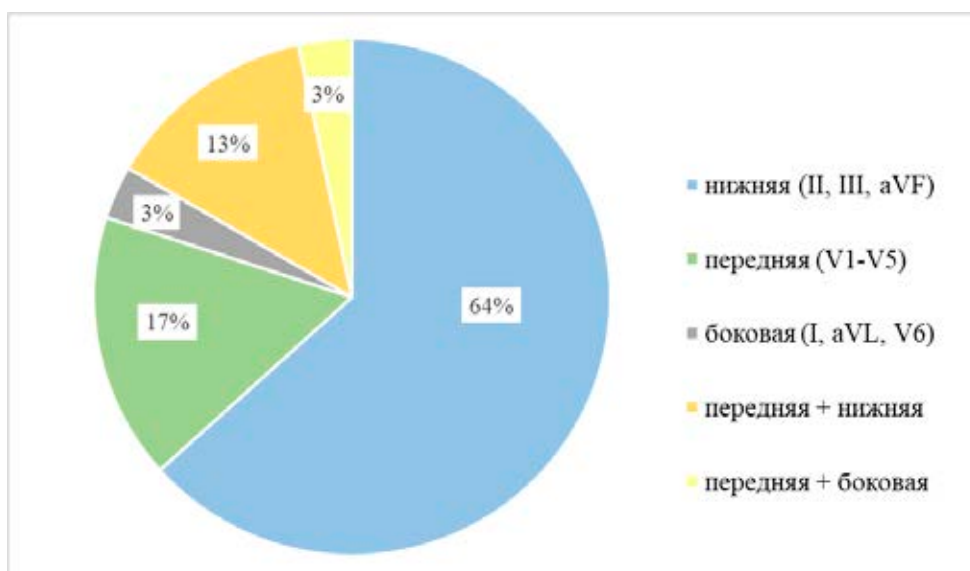


Рисунок 6 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у пациентов 2-й группы.

Наиболее часто фрагментация QRS-комплексов встречалась в отведениях, условно соответствующих нижней стенке ЛЖ (II, III, aVF), при этом в 1-й группе на данную локализацию приходились 62% случаев, во 2-й группе – 64%, в 3-й группе – 100%. На втором месте по частоте выявления оказалась фрагментация передней локализации (15% и 17% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно).

Фрагментация по боковой стенке ЛЖ несколько чаще встречалась в 1-й группе, чем во 2-й группе (10% и 3% соответственно), однако различия статистически незначимые ($p > 0,05$). На случаи распространенной (по ≥ 2 стенкам ЛЖ) фрагментации QRS-комплексов пришлось 13% в 1-й группе и 16% во 2-й группе, различия между группами статистически незначимые ($p > 0,05$).

Таким образом, основные группы (1-я и 2-я) статистически значимо не различались по локализации фрагментированных QRS-комплексов.

Далее нами оценен показатель $\Sigma_{\text{фр}}$ (количество отведений с фрагментированными QRS-комплексами) в трех группах. Результаты сравнительного анализа представлены на Рисунке 7.

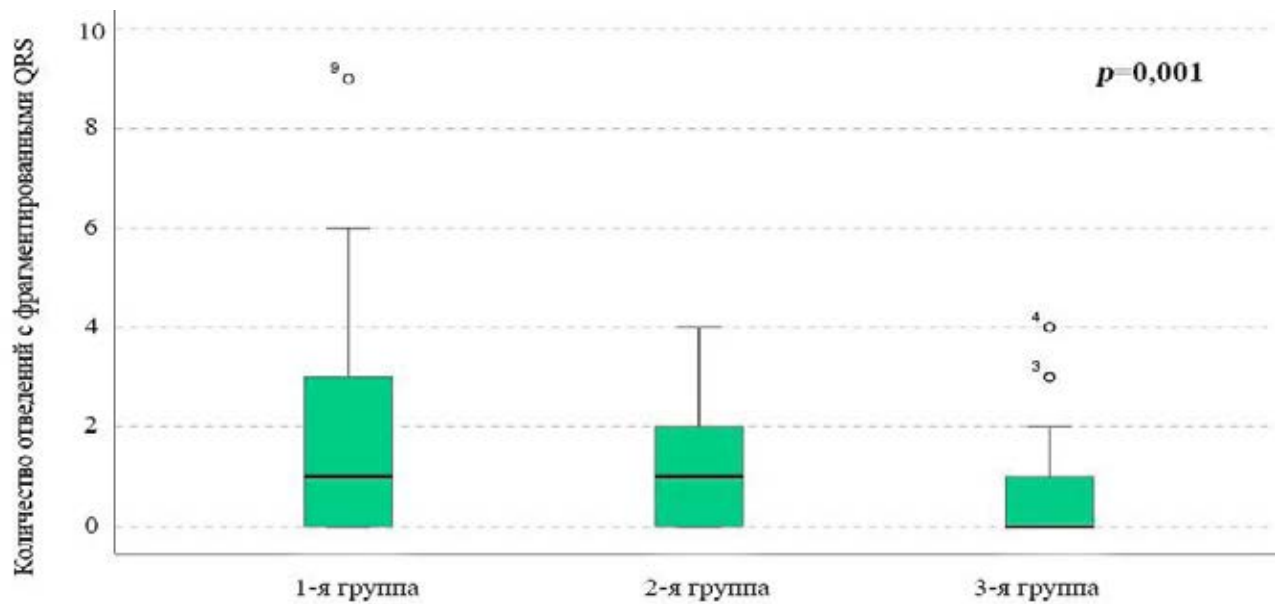


Рисунок 7 – Сравнительный анализ количественного показателя фрагментации (суммы фрагментированных отведений – $\Sigma_{\text{фр}}$) в изучаемых группах.

Нами выявлены статистически значимые различия $\Sigma_{\text{фр}}$ (количественного показателя фрагментации) у пациентов трех групп ($p=0,001$). В ходе попарного сравнения групп установлено, что при значимом коронарном атеросклерозе $\Sigma_{\text{фр}}$ существенно выше, чем при интактных коронарных сосудах ($p_{1-3}=0,001$).

Максимальное количество фрагментированных отведений ($\Sigma_{\text{фр}}=9$) зарегистрировано у пациента П. 63 лет с мультифокальным атеросклерозом.

Клинический пример № 1

Пациент П., 63 года, пенсионер. Госпитализирован в плановом порядке в кардиологическое отделение № 2 с жалобами на дискомфорт за грудиной, нарастающие явления недостаточности кровообращения (одышка при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей), перемежающуюся хромоту.

В анамнезе: АГ с максимальным повышением уровня АД до 210/100 мм рт. ст. (достигнуты целевые значения АД), дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, синдром диабетической стопы (нейроишемическая форма), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая

артериальная недостаточность IV стадии по А.В. Покровскому. В 2013 г. проведена ампутация II, III пальцев правой стопы в связи с развитием флегмоны. Пациент регулярно принимает амлодипин, эналаприл, торасемид, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, а также пероральные сахароснижающие препараты и статины. Ранее ретроспективно выставлен диагноз: гепатит В. Наличие вредных привычек отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Физическая активность резко ограничена. Расчетная предтестовая вероятность (ПТВ) ИБС составила 26% ($>15\%$, обосновано дополнительное неинвазивное обследование) [10].

В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 3,5 ммоль/л, триглицериды – 0,8 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 1,7 ммоль/л, глюкоза – 6,3 ммоль/л, общий билирубин – 20,5 мкмоль/л (прямой – 6,6 мкмоль/л), трансаминазы – в пределах нормы, креатинин – 78 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), – 97 мл/мин/1,73м² [81].

На ЭКГ покоя: синусовый ритм, ЧСС – 64 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево. АВ-блокада I-й степени (интервал PQ – 0,22 с). Недостаточное нарастание зубца R в V₁₋₄. Фрагментация QRS комплексов в I, II, III, aVL, aVF, V₃₋₆ отведениях (Рисунок 8).

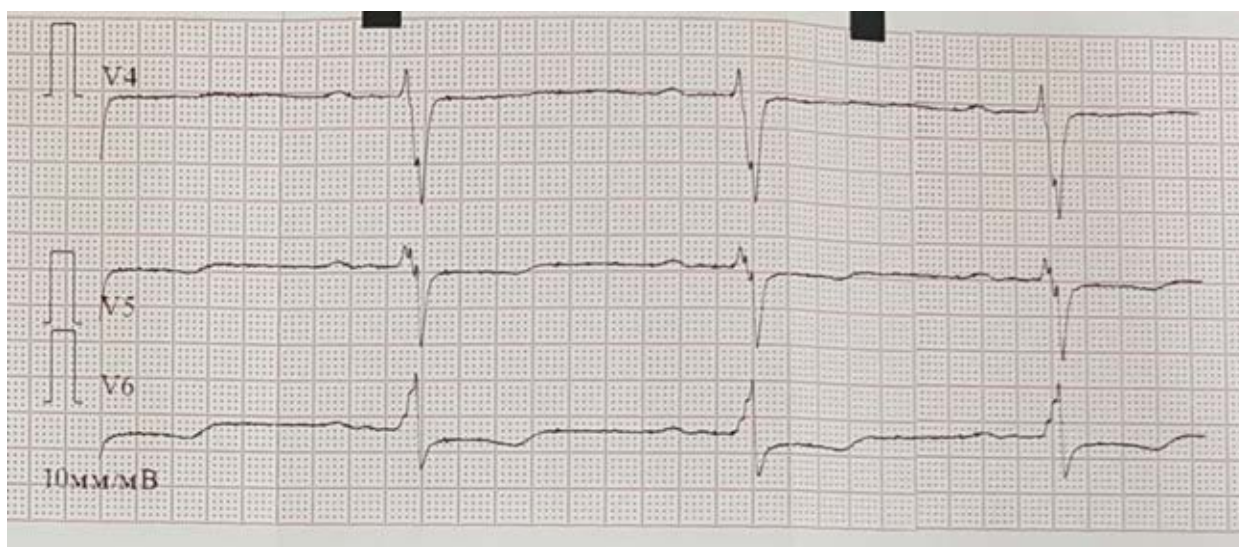


Рисунок 8 – Фрагментированные QRS-комплексы в отведениях V₄₋₆.

По данным ЭхоКГ: глобальная сократительная способность миокарда снижена (ФВ=35% биплановым методом), отмечаются диффузный гипокинез, дилатация всех камер сердца, значительная легочная гипертензия.

Клиническая вероятность ИБС у пациента оказалась высокой в связи с наличием сахарного диабета, АГ, дислипидемии и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Выявленное в ходе ЭхоКГ существенное снижение глобальной сократительной способности ЛЖ также могло быть связано с выраженной ишемией миокарда. С учетом описанных выше факторов, а также недостаточной эффективности антиангинальной терапии принято решение о проведении коронарографии с оценкой возможности реваскуляризации миокарда.

Результаты коронароангиографии: левый тип кровоснабжения миокарда. Выраженный кальциноз коронарных артерий. ПМЖВ – 50% устьевой стеноз, субтотальный стеноз в проксимальном сегменте, хроническая протяженная окклюзия среднего и дистального сегментов артерии, верхушечные сегменты контрастируются ретроградно по коллатералям из системы ПКА. ОВ – протяженный стеноз 70% в среднем и дистальном сегментах; кровоток по системе ОВ – TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) III. ПКА – небольшая артерия малого диаметра, субтотальный стеноз в проксимальном отделе артерии (несколько ниже устья), протяженный стеноз 60% на границе проксимальной и дистальной частей артерии; кровоток по системе ПКА – TIMI III (Рисунок 9).

Количество баллов по шкале Gensini – 156 (соответствует выраженному коронарному атеросклерозу).

В соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда пациенту с многососудистым поражением коронарных артерий и сопутствующим сахарным диабетом рекомендовано обращение к кардиохирургу для проведения операции шунтирования коронарных артерий (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [93]. Однако от оперативного вмешательства пациент категорически отказался, продолжена консервативная

терапия. На повторный прием с проведением Холтеровского мониторирования ЭКГ (спустя 1 месяц) пациент не явился.

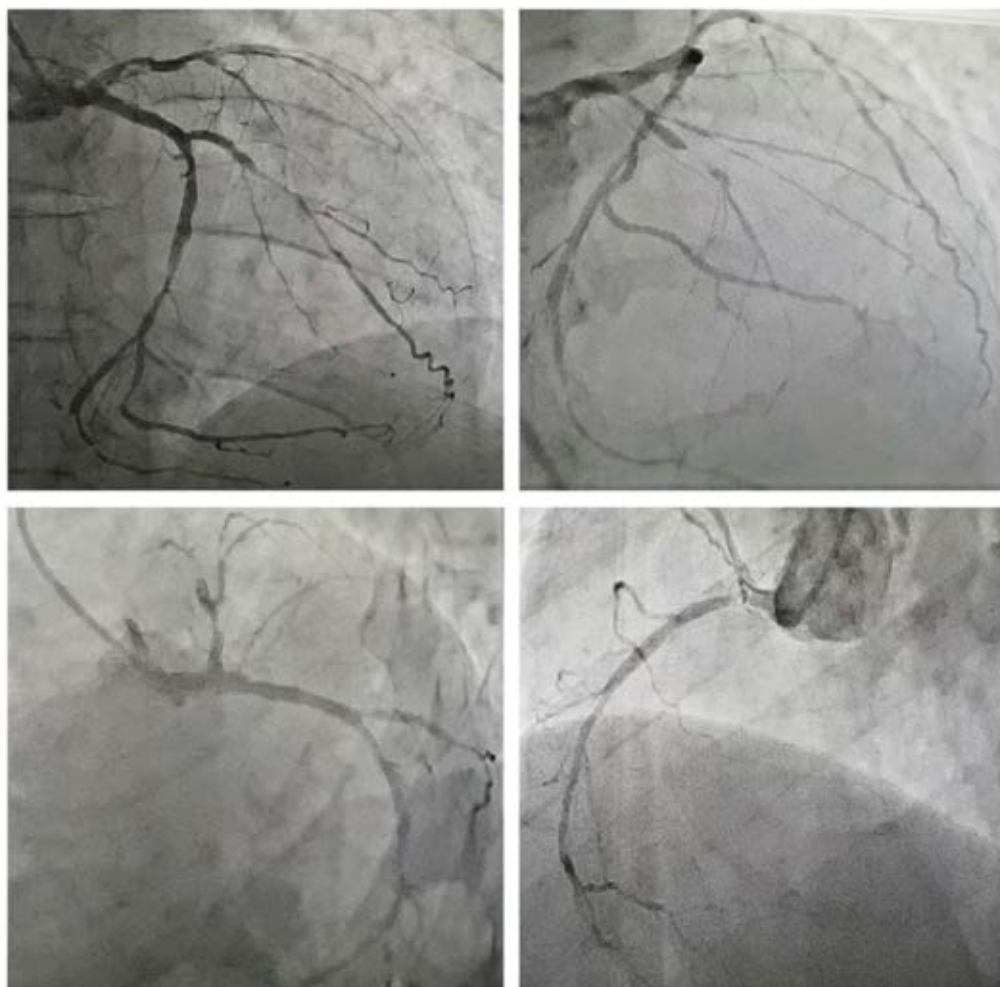


Рисунок 9 – Многососудистое поражение коронарных артерий (пациент П., 63 года).

Клинический диагноз сформулирован следующим образом: I25.8 ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Многососудистое поражение коронарных артерий (коронарография от 09.08.2017 г). Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <8%. Целевое АД <130/80 мм рт. ст. Осложнения: синдром диабетической стопы (нейроишемическая форма), ампутация II, III пальцев правой стопы в 2013 г. ХСН со сниженной ФВ, 2Б стадии по Стражеско–Василенко, III ФК по NYHA. Сопутствующее заболевание: облитерирующий

атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая артериальная недостаточность IV стадии по Покровскому. Гепатит В.

3.3 Сравнительный анализ микроальтернции зубца Т, дисперсии интервала QT и скорректированного интервала QT

На втором этапе (через 1 месяц после включения в исследование, $n=116$) участникам выполнено Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях в течение суток, что позволило проанализировать такие показатели электрической нестабильности миокарда, как МАТ, QTd_{max} , $QTcd_{max}$, дисперсия интервала QT при минимальных значениях ЧСС (QTd_{min}) и дисперсия интервала QTс при минимальных значениях ЧСС ($QTcd_{min}$).

Оценка данных показателей не проводилась у пациентов с постоянной/персистирующей формой фибрилляции предсердий ($n=10$), а также у лиц с внутрижелудочковыми блокадами ($n=15$) в связи с невозможностью достоверного определения изменений конечной части желудочкового комплекса.

Результаты сравнительного анализа МАТ у пациентов исследуемых групп ($n=92$) представлены на Рисунке 10.

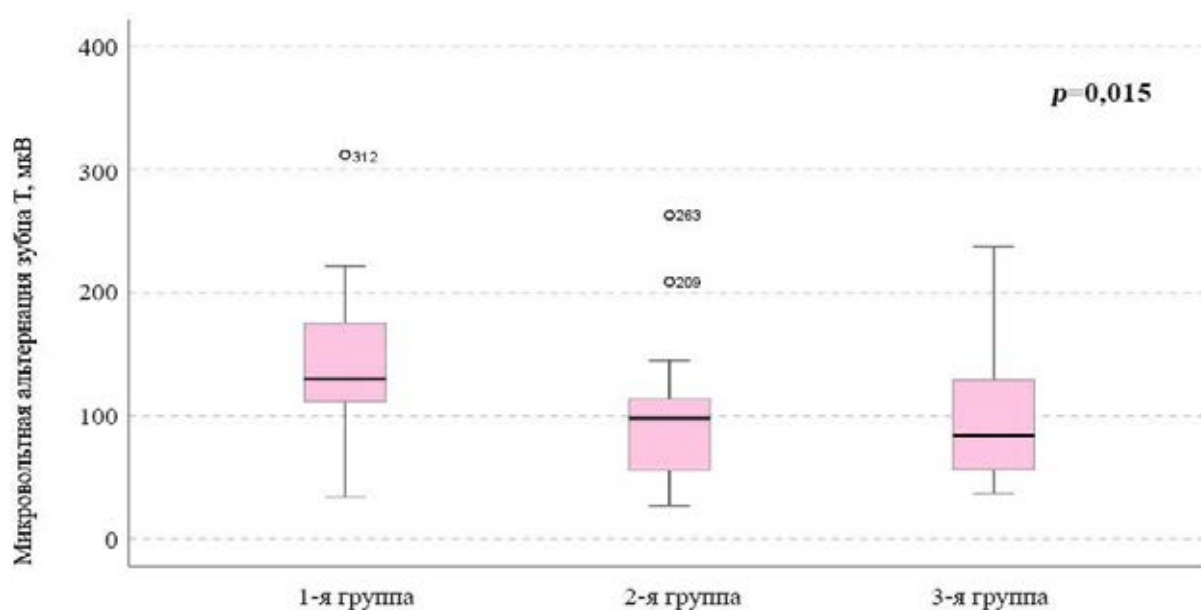


Рисунок 10 – Сравнительный анализ абсолютных значений показателя микровольтовой альтернции зубца Т у пациентов исследуемых групп.

Абсолютные значения показателя МАТ статистически значимо различались между сравниваемыми группами ($p=0,015$), преимущественно за счет более высоких значений МАТ в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p_{1-2}=0,019$). Различия между 1-й и 3-й группами при этом приближались к статистически значимым ($p_{1-3}=0,06$). Медиана МАТ составила 130 мкВ в 1-й группе, 98 мкВ во 2-й группе и 84 мкВ в группе контроля.

Результаты сравнительного анализа значений $QTd_{\max}$, $QTd_{\min}$, $QTcd_{\max}$ и $QTcd_{\min}$ в изучаемых группах ($n=92$) представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительный анализ значений $QTd_{\max}$, $QTd_{\min}$, $QTcd_{\max}$ и $QTcd_{\min}$

Показатель	1-я группа ($n=26$)	2-я группа ($n=34$)	3-я группа ($n=32$)	p
$QTd_{\min}$	20 (16–36)	16 (8–24)	14 (12–24)	$>0,05$
$QTd_{\max}$	36 (24–53)	16 (8–23)	16 (11–28)	$<0,0001^*$
$QTcd_{\min}$	18 (16–34)	18 (9–25)	15 (11–26)	$>0,05$
$QTcd_{\max}$	48 (32–68)	19 (11–30)	24 (14–36)	$<0,0001^*$

Примечание. $QTd_{\min}$ – дисперсия интервала QT при минимальных значениях ЧСС; $QTd_{\max}$ – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС; $QTcd_{\min}$ – дисперсия интервала QTс при минимальных значениях ЧСС; $QTcd_{\max}$ – дисперсии интервала QTс при максимальных значениях ЧСС; ЧСС – частота сердечных сокращений; * – различия показателей статистически значимы.

Данные, приведенные в Таблице 9, указывают на статистически значимые различия уровней $QTd_{\max}$ и $QTcd_{\max}$ ($p<0,0001$) в исследуемых группах, что связано с более высокими значениями дисперсий в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-2}<0,0001$ для $QTd_{\max}$ и $QTcd_{\max}$ соответственно) и 3-й группой ($p_{1-3}=0,002$ и $p_{1-3}=0,001$ для $QTd_{\max}$ и $QTcd_{\max}$ соответственно).

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.

Статистически значимые различия показателей QTd_{min} и QTcd_{min} в сравниваемых группах не выявлены ($p>0,05$).

3.4 Сравнительный анализ турбулентности сердечного ритма, качественных и количественных характеристик желудочковых нарушений ритма

Показатели TCP (TO, TS) удалось оценить у 68 участников второго этапа исследования. У остальных пациентов, принявших участие во втором этапе исследования ($n=48$), определение TCP не проводилось в связи с наличием постоянной/персистирующей формы фибрилляции предсердий и/или недостаточным (<5 за сутки) количеством неинтерполированных ЖЭС. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, значения показателя TO имели патологический характер у всех ($n=68$) пациентов. Патологические значения TS ($\leq 2,5$ мс/RR) выявлены у 92,9% участников 1-й группы, у 83,3% – 2-й группы и у 37,5% – 3-й группы ($p<0,001$). Медиана TS составила 0,8 мс/RR в 1-й группе, 0,2 мс/RR во 2-й группе и 3,8 мс/RR в 3-й группе, различия статистически значимые ($p=0,016$). Результаты сравнительного анализа представлены на Рисунке 11.

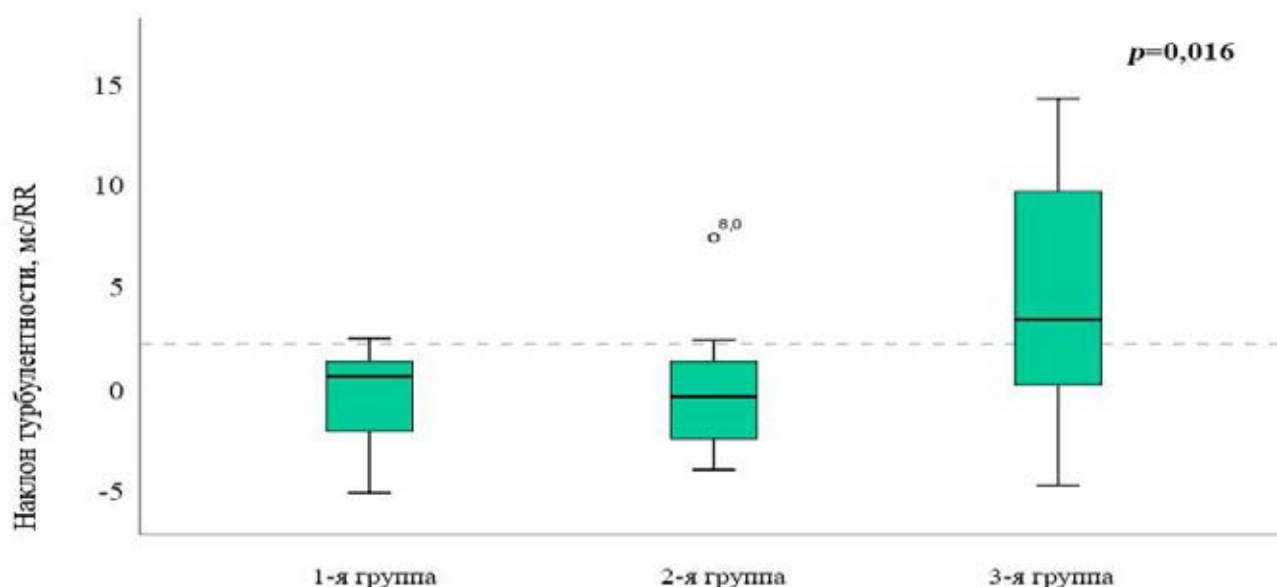


Рисунок 11 – Сравнительный анализ значений показателя наклона турбулентности (TS) (мс/RR) в исследуемых группах. Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормальных значений TS.

Количественная оценка желудочковых нарушений ритма (суммарное число ЖЭС за сутки) осуществлена у всех ($n=102$) пациентов с ЖЭС. Различия между сравниваемыми группами оказались статистически значимыми ($p=0,004$). Медиана количества ЖЭС за сутки составила 58 (24–303) у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом, 71 (2–650) у лиц с незначимым атеросклерозом и 4 (1–46) у лиц с интактными коронарными сосудами. В результате попарного анализа основные группы (1-я и 2-я) оказались сопоставимы между собой ($p>0,05$), однако выявлены статистически значимые различия между группой со значимым атеросклерозом и группой контроля ($p_{1-3}=0,004$), а также между группой с незначимым атеросклерозом и группой контроля ($p_{2-3}=0,042$).

Качественная оценка желудочковых нарушений ритма проводилась в соответствии с классификацией, предложенной В. Lown и М. Wolf [5]. Результаты представлены на рисунке 12.

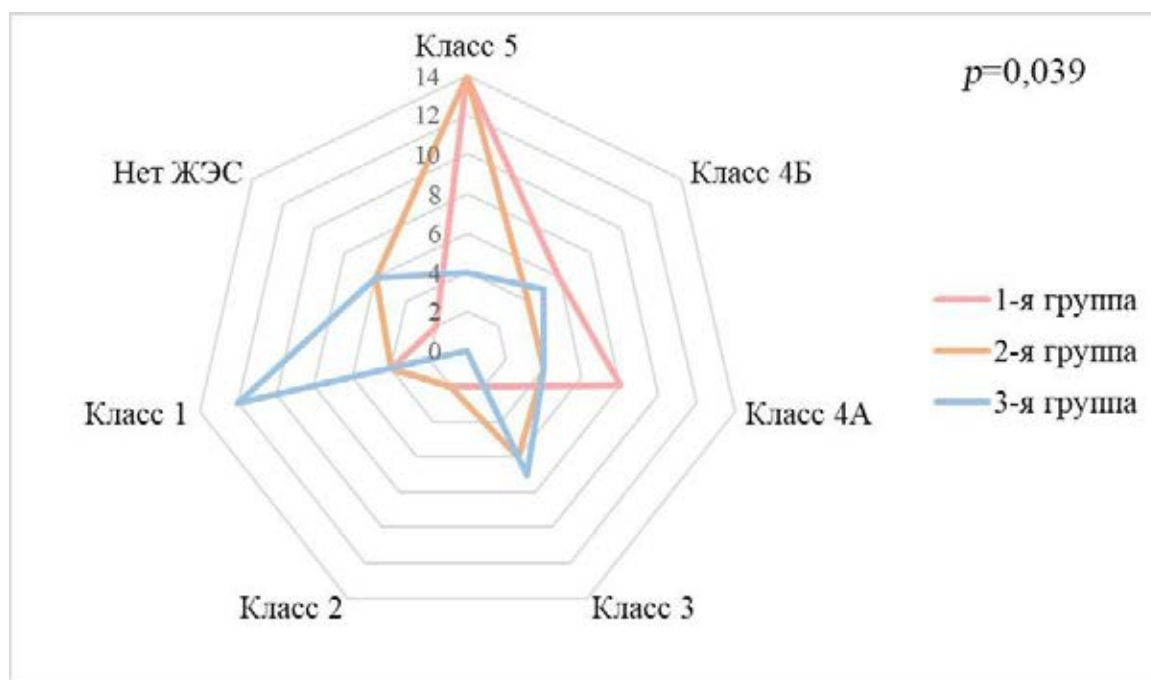


Рисунок 12 – Качественная оценка желудочковых нарушений ритма (в соответствии с классификацией В. Lown и М. Wolf). ЖЭС – желудочковые экстрасистолы.

Качественные характеристики ЖЭС статистически значимо различались в сравниваемых группах ($p=0,039$). В 1-й и 2-й группах наиболее часто регистрировались ранние (по типу «R на T») ЖЭС (в 36,8% и 35,0% случаев соответственно). В 3-й группе аналогичные ЖЭС выявлены лишь у 10,5% пациентов.

Частота регистрации эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (4Б класс по классификации В. Lown и М. Wolf) значимо не различалась между группами ($p>0,05$).

Частые ЖЭС встречались у 5,3% участников 1-й группы, у 5,0% – 2-й группы и не регистрировались в 3-й группе.

ЖЭС охарактеризованы как редкие у 10,5% пациентов 1-й группы, у 10,0% – 2-й группы и у 36,8% 3-й группы. Желудочковые нарушения ритма не выявлены за время мониторингирования у 5,3% участников 1-й группы, у 15,0% – 2-й группы и у 15,8% – 3-й группы.

Результаты корреляционного анализа не выявили статистически значимой связи между TS и количественными характеристиками ЖЭС, а также между TS и классом ЖЭС по B. Lown и M. Wolf ($p>0,05$).

3.5 Сравнительный анализ ангиографических, эхокардиографических показателей

У всех ($n=236$) пациентов последовательно оценены следующие ангиографические показатели: тип кровоснабжения, число пораженных сосудов (одно- или многососудистое поражение), наличие окклюзии сосуда, степень тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini. Результаты представлены в Таблице 10.

В анализируемых группах преобладал правый тип кровоснабжения миокарда, различия между группами статистически незначимые ($p>0,05$). Атеросклеротический процесс в двух и более коронарных артериях отмечен у 84,3% участников 1-й группы и 26,7% – 2-й группы ($p<0,0001$). У 56,6% пациентов 1-й группы выявлены хронические коронарные окклюзии.

Среднее количество баллов по шкале Gensini, предназначенной для оценки тяжести коронарного атеросклероза, статистически значимо различалось в сравниваемых группах, медиана составила 59 (31–108) баллов в 1-й группе и 5 (3–10) баллов во 2-й группе ($p<0,0001$).

Таблица 10 – 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. ЛКА – левая коронарная артерия; * – различия показателей статистически значимы.

Сведения о локализации атеросклеротического процесса в коронарных артериях пациентов основных групп представлены на Рисунках 13 и 14.

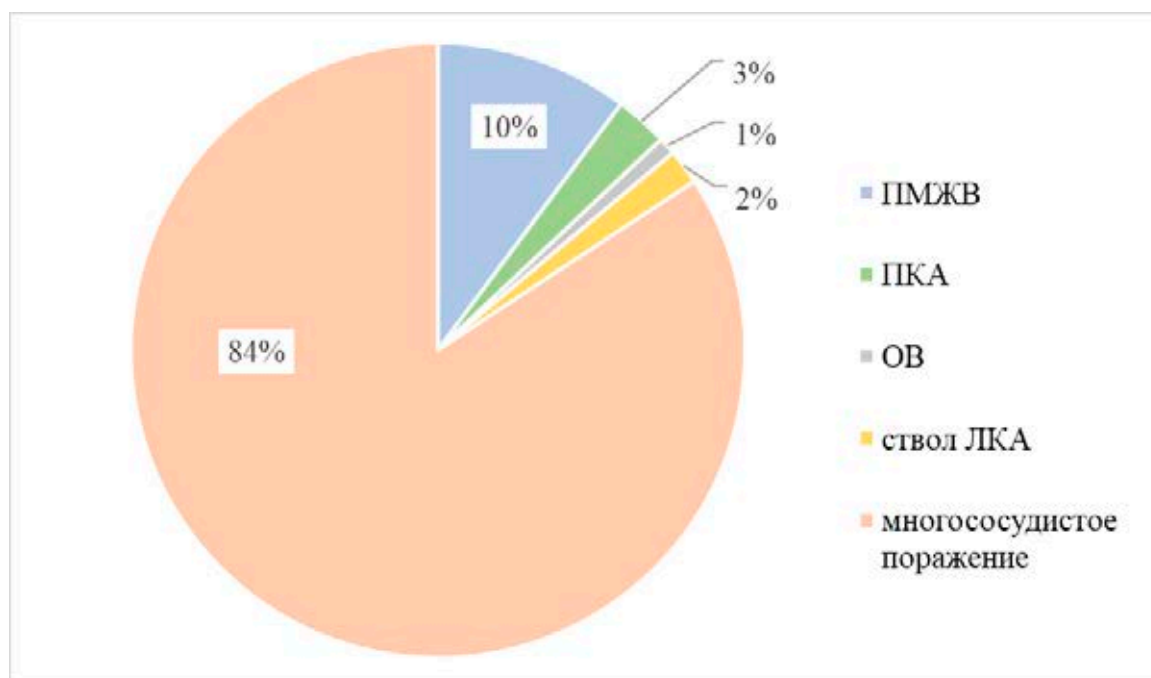


Рисунок 13 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 1-й группы. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ОВ – огибающая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия.

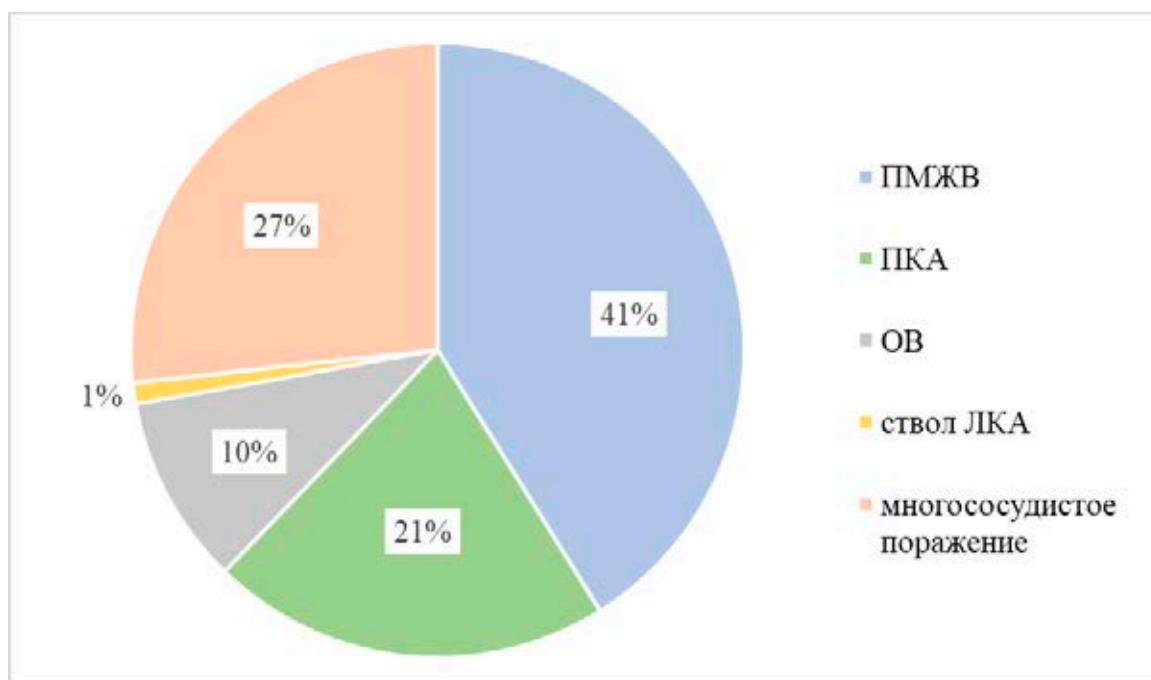


Рисунок 14 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 2-й группы. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ОВ – огибающая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия.

Сравниваемые группы статистически значимо различались по локализации атеросклеротического процесса в коронарных сосудах ($p < 0,0001$). У пациентов 2-й группы атеросклеротические бляшки наиболее часто располагались в ПМЖВ (41% случаев), реже – в ПКА, ОВ или в нескольких сосудистых бассейнах (21%, 10% и 27% случаев соответственно). Большинство пациентов 1-й группы имело многососудистое поражение.

Для оценки глобальной сократительной способности миокарда мы ограничились определением величины ФВ. Медиана ФВ составила 58% (48–64) в 1-й группе, 61% (58–66) во 2-й группе и 61% (56–67) в 3-й группе. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,002$) и были преимущественно связаны с более низкими значениями ФВ в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p = 0,002$).

3.6 Корреляционный анализ показателей электрической неоднородности миокарда, эхокардиографических и ангиографических показателей

Нами проведен корреляционный анализ показателей электрической неоднородности миокарда (MAT, QTd_{max}, QTcd_{max}, TO, TS, $\Sigma_{\text{фр}}$) с эхокардиографическими (величиной ФВ) и ангиографическими (степенью тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini) показателями. Результаты корреляционного анализа отображены в Таблице 11.

Нами выявлена прямая умеренная корреляционная связь величины ФВ с показателем TS ($\rho=0,415$, $p<0,001$) и обратная умеренная корреляционная связь ФВ с QTd_{max} ($\rho= -0,314$, $p<0,01$). Корреляционные связи ФВ с QTcd_{max} и суммарным количеством фрагментированных отведений оказались обратными, слабой силы ($\rho= -0,298$ и $\rho= -0,207$ соответственно, $p<0,01$).

Таблица 11 – Корреляционный анализ эхокардиографических и ангиографических данных с показателями электрической неоднородности миокарда

Показатель	Фракция выброса	Шкала Gensini
MAT	—	0,270**
QTd _{max}	–0,314**	0,267*
QTcd _{max}	–0,298**	0,287*
TO	—	0,253*
TS	0,415***	–0,297*
$\Sigma_{\text{фр}}$	–0,207**	0,222**

Примечание. Приведены значения коэффициента ранговой корреляции (ρ Спирмена). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; MAT – микровольтная альтернация зубца Т; QTd_{max} – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС; QTcd_{max} – дисперсии интервала QTс при максимальных значениях ЧСС; ЧСС – частота сердечных сокращений; TO – начало

турбулентности; TS – наклон турбулентности; $\Sigma_{\text{фр}}$ – количество отведений с фрагментированными QRS-комплексами.

Корреляционные связи степени тяжести коронарного атеросклероза (по шкале Gensini) с показателями MAT ($\rho=0,270$), QTd_{max} ($\rho=0,267$), QTcd_{max} ($\rho=0,287$), TO ($\rho=0,253$) и $\Sigma_{\text{фр}}$ ($\rho=0,222$) можно охарактеризовать как слабые, прямые, статистически значимые. Взаимосвязь между балльной оценкой по шкале Gensini и показателем TS носила обратный характер, была слабой, но статистически значимой ($\rho=-0,297, p<0,05$).

3.7 Прогнозирование тяжести коронарной обструкции на основании неинвазивных показателей

На основе рассмотренных выше неинвазивных показателей нами построена многофакторная модель прогнозирования тяжести коронарной обструкции. Для определения вероятности наличия значимых коронарных стенозов в зависимости от электрокардиографических (качественные и количественные показатели фрагментации QRS-комплекса, НЖЭС, ЖЭС, патологические зубцы Q, MAT, ТСР, QTd_{max}, QTcd_{max}, QTd_{min}, QTcd_{min}) характеристик, а также от значений ФВ, мы воспользовались методом бинарной логистической регрессии.

Исходя из результатов коронарографии, пациенты разделены на 2 группы: наличие значимой коронарной обструкции (1-я группа, $n=108$) и отсутствие значимой обструкции (2-я+3-я группы, $n=128$).

В прогностическую модель вошли следующие факторы: QTcd_{max}, наличие ТСР, патологических зубцов Q и фрагментации QRS комплексов в боковых отведениях.

Выявленная зависимость описывалась уравнением:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-z})}, z = -24 + 0,1 \times X_{\text{QT}} + 20,6 \times X_{\text{ТСР}} + 40,8 \times X_{\text{фQRS}} + 22,9 \times X_{\text{Q}} \quad (5),$$

где p – вероятность наличия значимых коронарных стенозов, X_{QT} – QTcd_{max} (мс), X_{TCP} – наличие TCP (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}, TCP, fQRS в боковых отведениях и патологические зубцы Q имели прямую связь с вероятностью значимой обструкции коронарного русла. Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, указанная модель учитывала 70,5% факторов, определяющих вероятность наличия выраженной коронарной обструкции. Пороговое значение логистической функции p определено с помощью ROC-анализа. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 15.

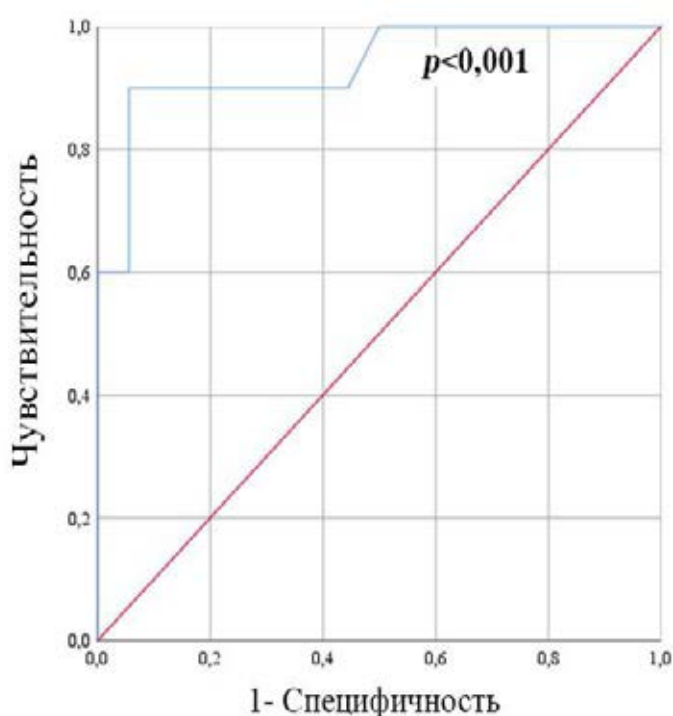


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности значимого коронарного атеросклероза от значений логистической функции p .

Площадь под ROC-кривой, описывавшей взаимосвязь прогноза значимой коронарной обструкции и значения логистической регрессионной функции, 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.

Ниже представлены клинические примеры, демонстрирующие возможность прогнозирования тяжести коронарной обструкции на основе неинвазивных электрокардиографических показателей.

Клинический пример № 2

Пациент М., 61 год. Госпитализирован в кардиологическое отделение № 2 ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» в экстренном порядке с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение.

Из анамнеза: на протяжении последних 20 лет отмечает периодическое повышение уровня АД, максимально до 180/100 мм рт. ст., гипотензивную терапию на постоянной основе не получает, контроль уровня АД осуществляет нерегулярно. С 2016 по 2020 г. – 13 госпитализаций в связи с развитием приступов учащенного неритмичного сердцебиения, не купировавшегося на догоспитальном этапе (на ЭКГ регистрировались фибрилляция и трепетание предсердий). Со слов больного, ранее перенес инфаркт миокарда (дату указать затрудняется). По данным коронарографии от 2017 г.: многососудистое стенотическое поражение коронарных артерий, реваскуляризация не проведена. Регулярно принимает соталол, ривароксабан. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Повседневная физическая

активность (вне пароксизмов) не ограничена, пациент придерживается здорового образа жизни – регулярно занимается гимнастикой, следит за рационом питания. Индекс массы тела (ИМТ) – 23,3 кг/м². Наличие вредных привычек отрицает. В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,3 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,6 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) – 0,8 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, трансаминазы – в пределах нормы, креатинин – 75 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле CKD-EPI, – 100 мл/мин/1,73м² [81]. На ЭКГ покоя: трепетание предсердий, неправильная форма с частотой желудочковых сокращений 48–111 уд/мин. ЭОС отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Вольтаж снижен в отведениях от конечностей. Выявлена фрагментация QRS-комплексов в виде зазубренности зубца S в отведениях III, aVF (соответствуют нижней стенке ЛЖ). На фоне антиаритмической терапии (амиодарон внутривенно) восстановлен синусовый ритм.

На ЭКГ, снятой в динамике (Рисунок 16): синусовый ритм, ЧСС – 68 уд/мин. P-mitrale. Недостаточное нарастание зубца R в V₁₋₃, в остальном – данные те же.

После медикаментозного восстановления синусового ритма пациенту выполнены ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ. По данным ЭхоКГ: эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 130 г/м², относительная толщина стенок = 0,42 [23]. Выявлена дилатация левого предсердия; отмечена диастолическая дисфункция ЛЖ. Глобальная и локальная сократительная способность миокарда в покое не изменены (ФВ=61% биплановым методом).

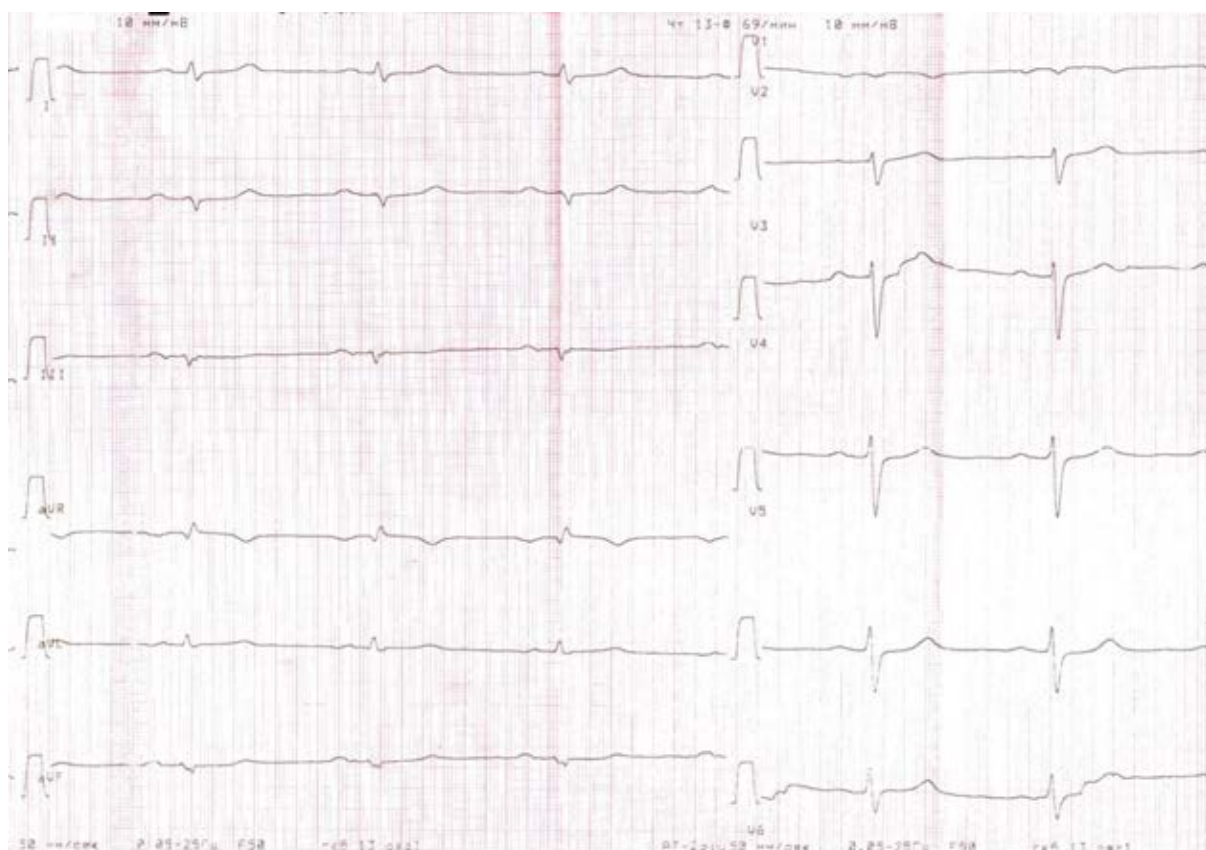


Рисунок 16 – Электрокардиограмма пациента М., 61 год. Регистрируется фрагментация QRS-комплексов в отведениях III, aVF.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 46–63–127 уд/мин; 3 эпизода синусовой тахикардии (по дневнику – подъемы по лестнице с 1-го на 8-й этаж); 2 коротких эпизода неправильной формы трепетания предсердий и 1 короткий эпизод фибрилляции предсердий (максимальная продолжительность эпизода – 4 с). В ходе мониторирования выявлены 237 полиморфных НЖЭС (в том числе по типу аллоритмии), 49 одиночных поздних полиморфных ЖЭС и 9 ранних (по типу «R на T») ЖЭС. На фоне физической нагрузки (подъемы по лестнице) зарегистрированы 3 непродолжительных безболевых эпизода горизонтальной, косонисходящей депрессии сегмента ST до – 202 мкВ (максимальная продолжительность эпизода – 2 мин) по каналам V₂, V₅₋₆, I, aVL (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Эпизод косонисходящей депрессии сегмента ST до -202 мкВ по каналу V2 продолжительностью 2 мин.

QTd_{max} составила 60 мс, $QTcd_{max}$ оказалась равной 85 мс. Показатели TSP ($T = 27,9$, $T = -4,8$) и MAT (160 мкВ) носили патологический характер (Рисунок 18).

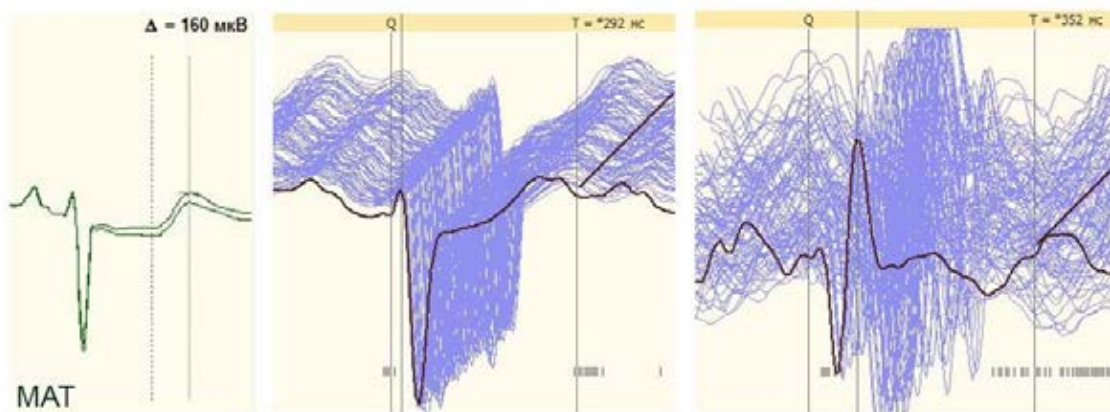


Рисунок 18 – Расчет MAT и QTd_{max} у пациента М., 61 год. MAT – микровольтная альтернация зубца T; QTd_{max} – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС.

Таким образом, результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ указывали на наличие традиционных (горизонтальная, косонисходящая депрессия сегмента ST при проведении лестничных проб) маркеров ишемии, а также основных показателей электрической неоднородности миокарда (TSP, MAT, $QTcd_{max}$). На ЭКГ покоя выявлен еще один маркер локальных рубцовых изменений миокарда – фрагментация QRS-комплексов.

Вероятность наличия тяжелой коронарной обструкции рассчитана по формуле (5) и составила 0,89 ($>0,4$, соответствует высокому риску значимых коронарных стенозов), что подтверждено ангиографическими данными.

Протокол коронароангиографии от 2017 г.: тип кровоснабжения – правый. Ствол ЛКА – стеноз в терминальном отделе до 60%, ПМЖВ – стеноз устья до 90%, проксимального сегмента до 70%, на границе проксимального и среднего сегментов – 90%. В проксимальном сегменте ОВ – стеноз 90%, в среднем сегменте – стенозы 90% и 80% с переходом на ВТК. ВТК – устьевой стеноз до 80%. ПКА – стеноз устья до 60%, среднего сегмента до 50%. Количество баллов по шкале Gensini – 94 (Рисунок 19).

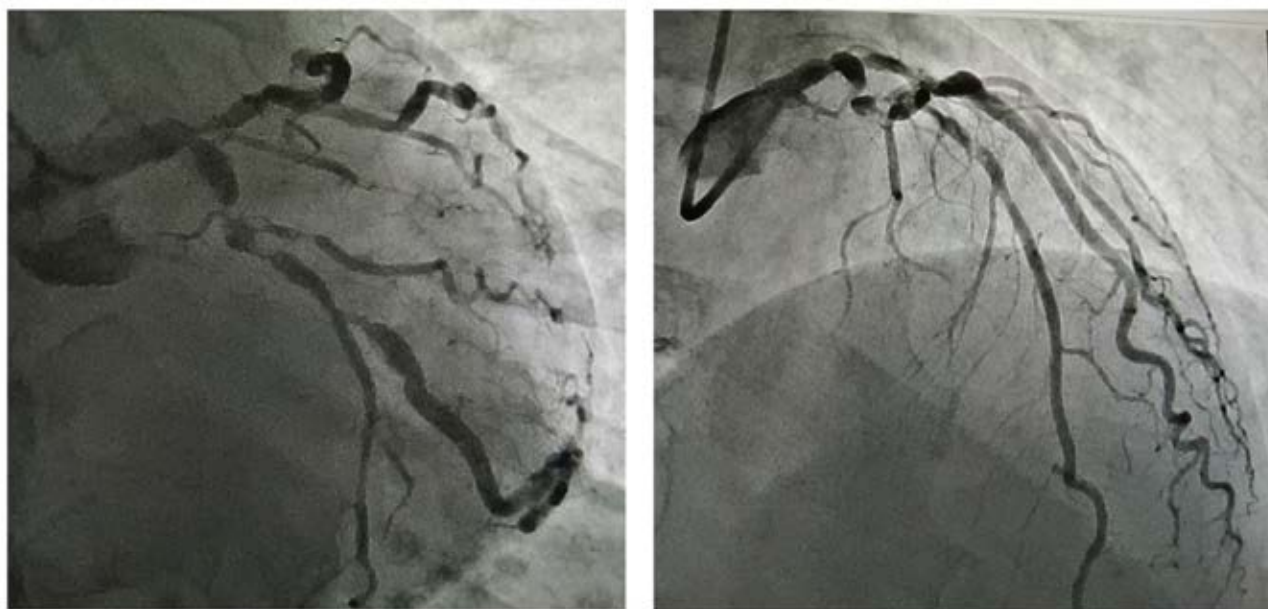


Рисунок 19 – Множественные стенозы в бассейне левой коронарной артерии (пациент М., 61 год).

Клинический диагноз сформулирован следующим образом: I25.8 ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Многососудистое поражение коронарных артерий (коронарография от 2017 г.). Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Дислипидемия 2А типа. Осложнения: ХСН с сохраненной ФВ, I-й стадии по Стражеско–Василенко, I ФК по NYHA. Пароксизмальная форма фибрилляции, трепетания предсердий, пароксизм фибрилляции предсердий от 06.02.2020 г.,

медикаментозное восстановление синусового ритма. EHRA 3, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc – 2 балла, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 1 балл. Желудочковая экстрасистолия 5 градации по B. Lown и M. Wolf.

За время пребывания в стационаре скорректирована антиаритмическая терапия (замена соталола на амиодарон), назначены гипотензивная терапия, статины. Рекомендовано обращение в кардиохирургический стационар для выполнения операции коронарного шунтирования.

Клинический пример № 3

Пациент Т., 66 лет, пенсионер, инвалид II группы. Госпитализирован «самотеком» в кардиологическое отделение № 2 ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ» с жалобами на нарастающую слабость, непродолжительные (до 15 мин) приступы давящих, ноющих загрудинных болей, возникающих при повышении уровня АД и на фоне стресса, без четкой связи с физической нагрузкой, а также на учащенное сердцебиение. В анамнезе: на протяжении нескольких лет отмечает повышение уровня АД, максимально до 170/110 мм рт. ст. В 2013 г. перенес ОНМК. В анамнезе также эпилепсия, сахарный диабет 2-го типа. Пациент осуществляет самоконтроль уровня АД и гликемии, на постоянной основе принимает следующие лекарственные препараты: метформин, глимеирид, ацетилсалициловую кислоту, а также противосудорожную терапию. Вредные привычки: отрицает. ИМТ – 25,0 кг/м². Физическая активность снижена. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. 23.02.2020 г. (3 дня назад) в связи с развитием интенсивных загрудинных болей на фоне повышения уровня АД до 170/100 мм рт. ст., госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ» с диагнозом: ОКС. В ходе обследования (ЭКГ, тропонин Т в динамике) диагноз ОКС не подтвержден, пациенту назначена антиангинальная, гипотензивная и гиполипидемическая терапия, рекомендован регулярный контроль уровня АД. От дальнейшего пребывания в стационаре категорически отказался, верификация ИБС не

проводилась. 25.02.2020 г. появились жалобы на давящие загрудинные боли продолжительностью до 15 мин. 26.02.2020 г. в связи с нарастанием слабости, сохранением болевого синдрома пациент самостоятельно обратился за медицинской помощью в приемное отделение ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ».

Расчетная ПТВ ИБС составила 44%, в связи с чем потребовалось проведение дополнительных инструментальных методов исследования [10].

В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 4,2 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л, глюкоза – 6,3 ммоль/л, креатинин – 81 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI, – 93 мл/мин/1,73м² [81].

На ЭКГ покоя (Рисунок 20): синусовый ритм, ЧСС 81 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС.

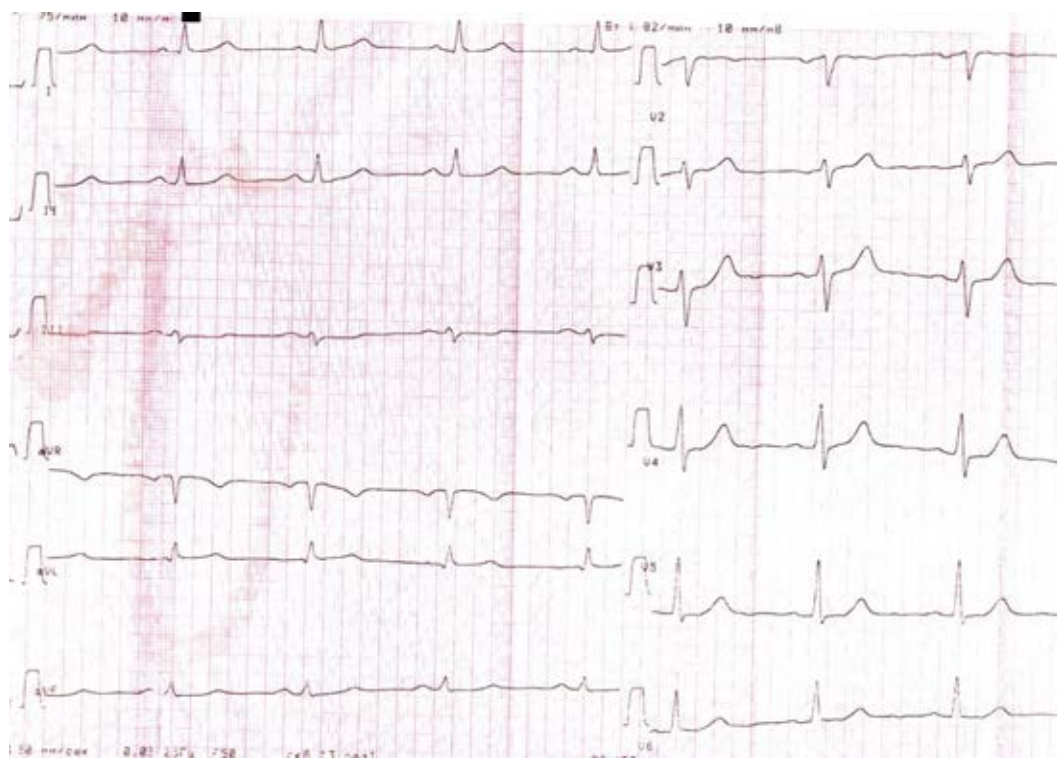


Рисунок 20 – Электрокардиограмма пациента Т., 66 лет.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с преобладанием синусовой тахикардии (ЧСС 71–91–152 уд/мин). Редкие (15 за сутки) полиморфные НЖЭС. Редкие (72 за сутки) мономорфные ЖЭС, в т. ч. по типу аллоритмии. Показатели TSP (TO=6,5, TS=0,4) и MAT (154 мкВ) носили

патологический характер. Значения $QTcd_{max}$ и $QTcd_{min}$ находились в пределах нормы (25 мс и 27 мс соответственно). Отмечалась преходящая неполная блокада правой ножки пучка Гиса с дискордантными изменениями сегмента ST в виде косонисходящей депрессии.

При ЭхоКГ не выявлены нарушения локальной и глобальной (ФВ 66% биплановым методом) сократительной способности миокарда ЛЖ. Отмечалось концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ (ИММЛЖ=112 г/м², относительная толщина стенок=0,53), диастолическая дисфункция ЛЖ [23].

ЭКГ с нагрузкой (на тредмиле): проба выполнена по протоколу Cornell, интерпретирована, как положительная (выявлена горизонтальная депрессия сегмента ST в V_5 – V_6 глубиной 1 мм на 2-й минуте 3-ей ступени, сохранявшаяся до 2-й минуты восстановительного периода).

Вероятность выраженной коронарной обструкции вычислена по формуле (5) и составила 0,14 ($<0,4$, что соответствует низкому риску значимых коронарных стенозов). Прогноз подтвержден результатами коронарографии, при которой не выявлен значимый атеросклеротический процесс в основных коронарных бассейнах (0 баллов по шкале Gensini, Рисунок 21).

С учетом клинической картины и результатов нагрузочных ЭКГ-проб у пациента диагностирована микрососудистая стенокардия, к лечению добавлены: бисопролол, эналаприл, лерканидипин, розувастатин, рекомендован самоконтроль уровня АД.

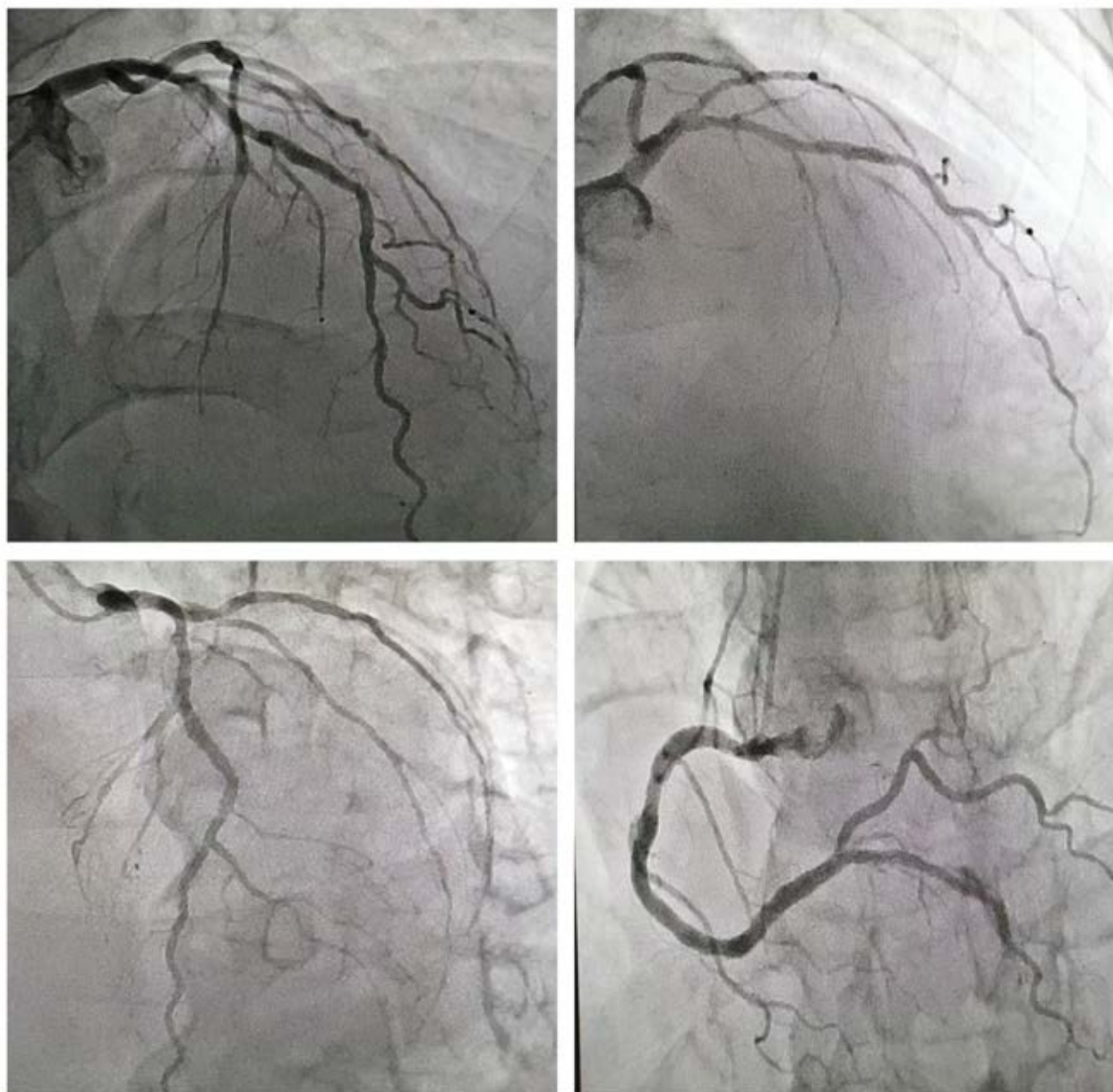


Рисунок 21 – Результаты коронароангиографии пациента Т., 66 лет (0 баллов по шкале Gensini).

3.8 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. Медиана периода наблюдения оказалась равной 15 месяцам.

В Таблице 12 представлены жалобы пациентов, послужившие причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторное учреждение или в стационар (в том числе на момент включения в исследование). Чаще всего пациенты предъявляли ≥ 2 жалоб, что объяснялось сочетанием ИБС и АГ.

Таблица 12 – Жалобы пациентов, послужившие причиной обращения за медицинской помощью

Жалобы	Количество пациентов, % (абс.)
Стенокардия и ее эквиваленты	33,5 (79)
Нарушения ритма (эпизоды учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца)	11,9 (28)
Повышение уровня АД	5,1 (12)
Нарастание явлений ХСН	4,2 (10)
Синкопальные состояния	2,1 (5)
≥ 2 из вышеуказанных критериев	43,2 (102)

Примечание. АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В течение периода наблюдения большинство больных обращалось к кардиологу 1 раз. Медиана количества госпитализаций в кардиологические отделения также оказалась равной 1 (Q1–Q3: 1–2). Максимальное количество госпитализаций (14 за 40 месяцев наблюдения) зарегистрировано у пациента М., 61 год, с многососудистым поражением коронарных артерий и связано с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий (см. клинический пример № 2).

В Таблице 13 отражены электрокардиографические характеристики пациентов с одной и ≥ 2 госпитализациями в кардиологический стационар.

Таблица 13 – Электрокардиографические характеристики пациентов с разным количеством госпитализаций

Показатель	1 госпитализация (<i>n</i> =122)	≥2 госпитализаций (<i>n</i> =114)	<i>p</i>
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. НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; TS – turbulence slope; QTd_{max} – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС; QTcd_{max} – дисперсии интервала QTc при максимальных значениях ЧСС; ЧСС – частота сердечных сокращений; МАТ – микровольтная альтернация зубца Т; * – различия показателей статистически значимы.

Группы оказались сопоставимы по ангиографической картине (медиана составила 9,5 баллов по шкале Gensini в группе с единственной госпитализацией и 10,0 баллов в группе с повторными госпитализациями, $p>0,05$). Результаты Холтеровского мониторирования указывали на более частые НЖЭС и ЖЭС у больных, госпитализированных в кардиологический стационар ≥2 раз ($p=0,003$ и $p=0,061$ – уровень статистической значимости близок к критическому).

Медиана показателя TS составила 1,6 в группе с одной госпитализацией и 0,4 в группе с двумя и более госпитализациями ($p=0,031$; Рисунок 22). В отношении других маркеров электрической неоднородности миокарда статистически значимых различий в сравниваемых группах выявить не удалось.

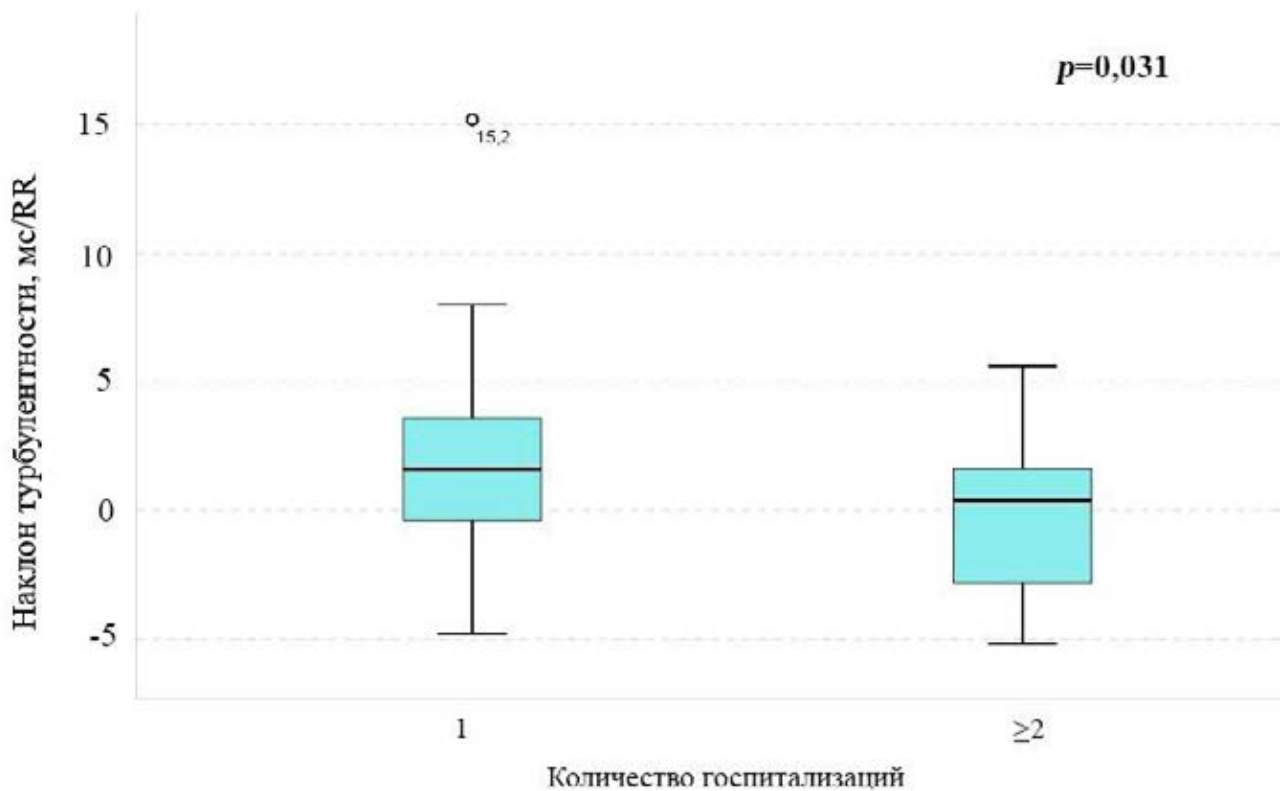


Рисунок 22 – Диаграмма размаха значений показателя наклона турбулентности (TS) (мс/RR) в зависимости от количества госпитализаций.

В Таблице 14 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 14 – 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. НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭС –желудочковые экстрасистолы; TS – turbulence slope; QTd_{max} – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС; QTcd_{max} – дисперсии интервала QTc при максимальных значениях ЧСС; ЧСС – частота сердечных сокращений; МАТ – микровольтная альтернация зубца Т; ФВ – фракция выброса; * – различия показателей статистически значимы; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

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 к пребыванию 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, различия близки к статистически значимым). Информация о частоте развития больших сердечно-сосудистых событий на протяжении периода наблюдения за участниками исследования представлена на Рисунке 23.



Рисунок 23 – Частота развития больших сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Крупные сердечно-сосудистые катастрофы (нестабильная стенокардия, ОИМ, ОНМК) наиболее часто регистрировались у пациентов 1-й группы ($n=20$), реже – у пациентов 2-й и 3-й групп ($n=3$ и $n=2$ соответственно, $p=0,001$). Во всех случаях проанализированы исходные (снятые на момент включения в исследование) ЭКГ покоя. У 9 из 18 пациентов, перенесших острое коронарное событие (ОИМ или нестабильную стенокардию), на исходной ЭКГ выявлена фрагментация QRS-комплексов. Медиана $\Sigma_{фр}$ составила 3 отведения. У

большинства (5 из 9) пациентов регистрировалась фрагментация по нижней стенке ЛЖ. Сведения о локализации фрагментированных QRS-комплексов представлены на Рисунке 24.

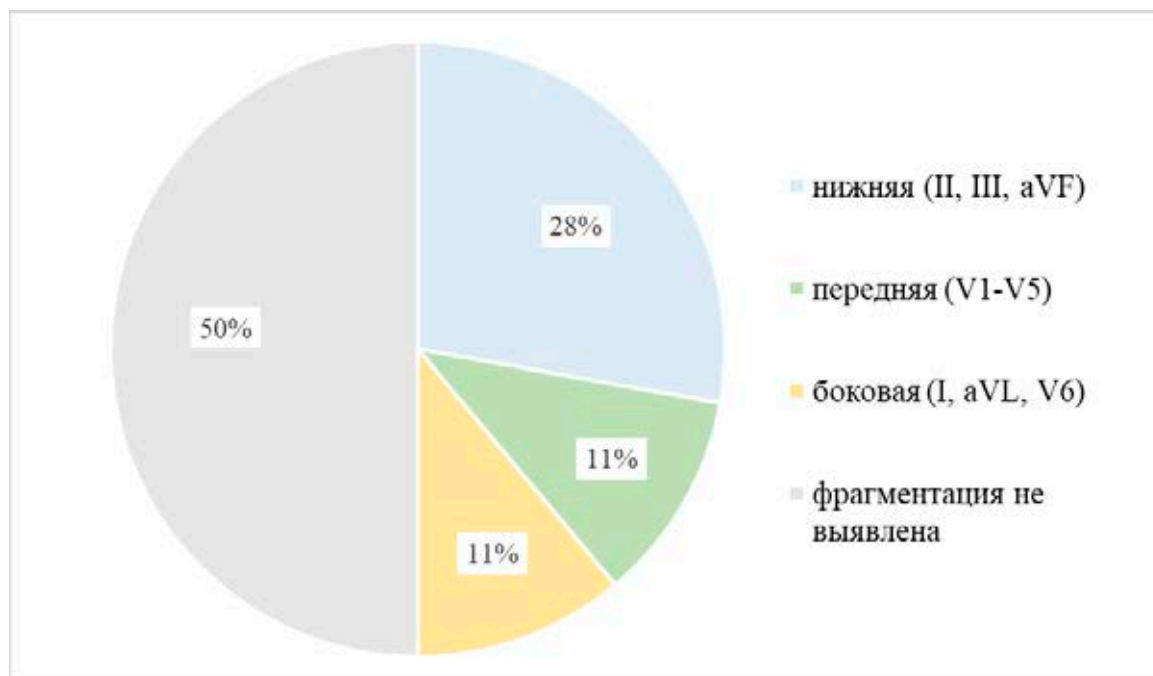


Рисунок 24 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у больных, перенесших острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

За время наблюдения скончались 14 пациентов (из них 7 – мужчины). Средний возраст умерших составил $71,6 \pm 8,9$ года (95% ДИ: 66,5–76,8). Информация о причинах летальных исходов представлена на Рисунке 25.

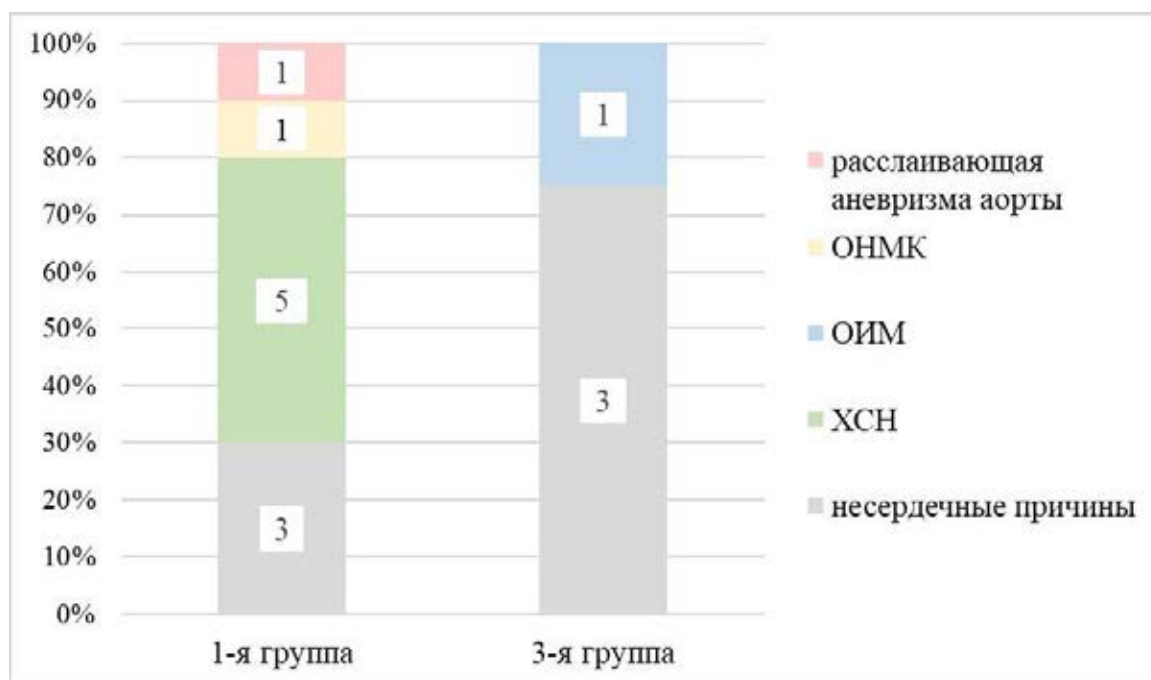


Рисунок 25 – Причины летальных исходов. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В 1-й группе (значимый коронарный атеросклероз) сердечно-сосудистая смертность обусловлена ОНМК ($n=1$), расслоением аорты ($n=1$) и ХСН ишемического генеза ($n=5$). Во 2-й группе (незначимый атеросклероз) летальные исходы не зафиксированы. В 3-й группе зарегистрирован один фатальный инфаркт миокарда. Шестеро больных (из 1-й и 3-й групп) скончались от несердечных причин.

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 летальными исходами и 1 (0–2) у выживших пациентов ($p=0,012$, рисунок 26). Медиана значений ФВ была ожидаемо ниже в группе с летальными исходами (51,5% по сравнению с 60,0% в группе без летальных исходов, $p=0,001$).

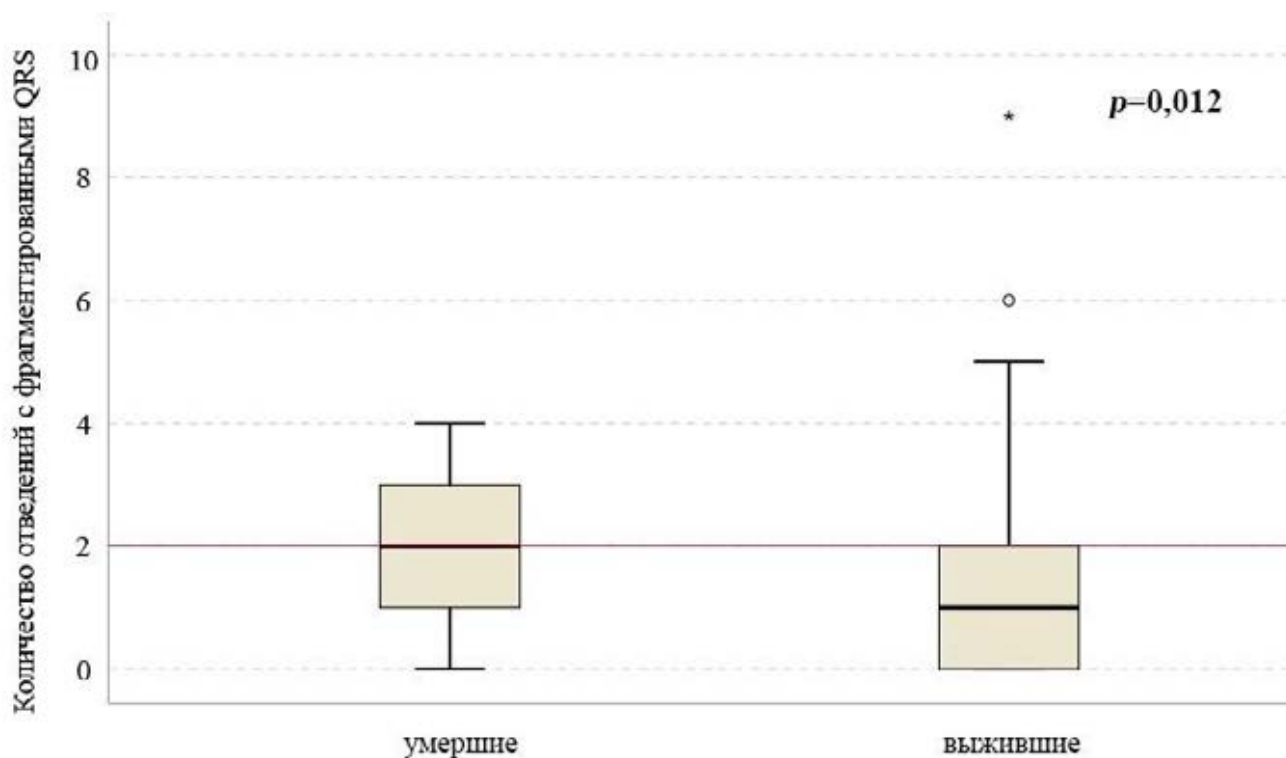


Рисунок 26 – Диаграмма размаха значений количества фрагментированных отведений ($\Sigma_{фр}$) в зависимости от исхода. Красной горизонтальной линией обозначена нижняя граница диагностически значимой фрагментации QRS-комплексов.

Представляем случай фатального инфаркта миокарда у пациентки К., 77 лет, из группы контроля (клинический пример № 4).

Клинический пример № 4

Пациентка К., 77 лет, пенсионер. С июля 2018 г. наблюдалась специалистами кафедры факультетской терапии педиатрического факультета в связи с жалобами на типичную стенокардию (соответствовала II ФК), одышку при ходьбе в ускоренном темпе, перебои в работе сердца, эпизоды повышения АД. В анамнезе – гипертоническая болезнь с максимальным повышением уровня АД до 200/120 мм рт. ст.; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с редкими пароксизмами (EHRA 2a, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 баллов, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла), сахарный диабет 2-го типа. Самоконтроль АД не осуществляла, прием

гипотензивной терапии самостоятельно прекратила в связи с удовлетворительным самочувствием. Регулярно принимала бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, комбинированную сахароснижающую терапию. Вредные привычки отрицала. Физическая активность снижена. ИМТ – 31,2 кг/м².

ПТВ ИБС составила 27% (расценивается как умеренная, требует проведения дополнительных инструментальных методов исследования), в то же время обращали на себя внимание дополнительные факторы риска – АГ, сахарный диабет, ожирение [10].

В августе 2018 г. в плановом порядке госпитализирована в кардиологическое отделение № 2 ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» для верификации ИБС.

В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 6,0 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, глюкоза – 10,4 ммоль/л, креатинин – 61 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI, – 89 мл/мин/1,73м² [81].

На ЭКГ от 05.08.2018 г.: синусовый ритм, нормосистолия. Горизонтальное положение ЭОС. Фрагментация QRS-комплексов не выявлена. В динамике – без существенных изменений.

По данным ЭхоКГ: дилатация левого предсердия, концентрическая гипертрофия ЛЖ. Отмечалась диастолическая дисфункция. Глобальная и локальная сократительная способность миокарда не изменены (ФВ=58%).

По данным Холтеровского мониторинга ЭКГ: основной ритм – синусовый, с ЧСС 52–69–113 уд/мин. Частые (13460 за сутки) полиморфные НЖЭС, в том числе по типу аллоритмии; редкие (4 за сутки) поздние мономорфные ЖЭС. В течение мониторинга выявлены 9 коротких эпизодов фибрилляции предсердий (максимальная продолжительность эпизода – 4 с), 1 эпизод замещающего АВ-узлового ритма, продолжавшийся 27 с. В ночные и утренние часы отмечались непродолжительные (по 1–3 мин) эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST до –135 мкВ по каналам V₅, V₆, II (Рисунки 27, 28).



Рисунок 27 – Фрагмент результатов Холтеровского мониторирования пациентки К., 77 лет.

Обращают на себя внимание частые мономорфные предсердные экстрасистолы, а также изменения конечной части желудочкового комплекса в виде диагностически незначимой (<100 мкВ) горизонтальной депрессии сегмента ST в V_5 – V_6 и отрицательных зубцов T в V_{3-6} , I, II, III, aVF и aVL.

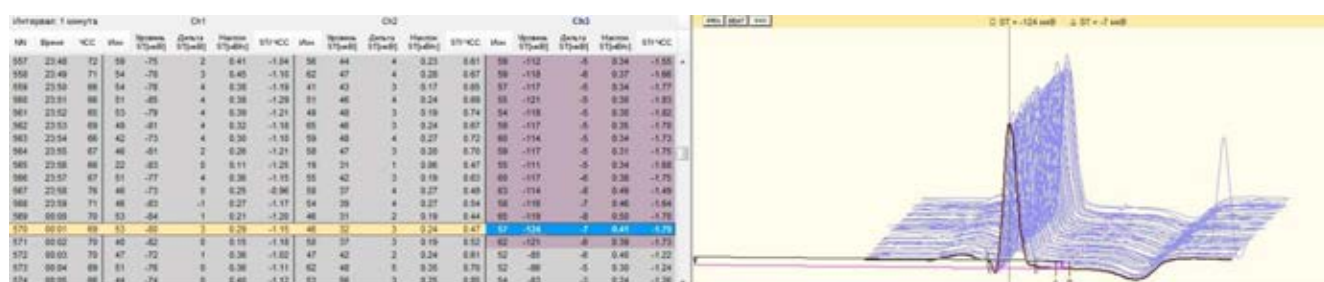


Рисунок 28 – Эпизод горизонтальной депрессии сегмента ST в отведении V_6 .

Показатели MAT (46 мкВ), QTd_{max} (12 мс) и $QTcd_{max}$ (15 мс) находились в пределах нормы (Рисунок 29). Анализ TSP не проводился в связи с редкими ЖЭС.

После отмены антиангинальной терапии пациентке проведен нагрузочный ЭКГ-тест на велоэргометре, результаты которого оценены, как сомнительные (частые одиночные ЖЭС на пике нагрузки). Диагностически значимые изменения конечной части желудочкового комплекса не выявлены. С учетом сохраняющихся приступов ангинозных болей и неоднозначных результатов неинвазивных методов принято решение о проведении диагностической коронароангиографии, не выявившей атеросклеротических изменений в основных коронарных сосудах (0

баллов по шкале Gensini), в связи с чем пациентка включена в 3-ю группу настоящего исследования.

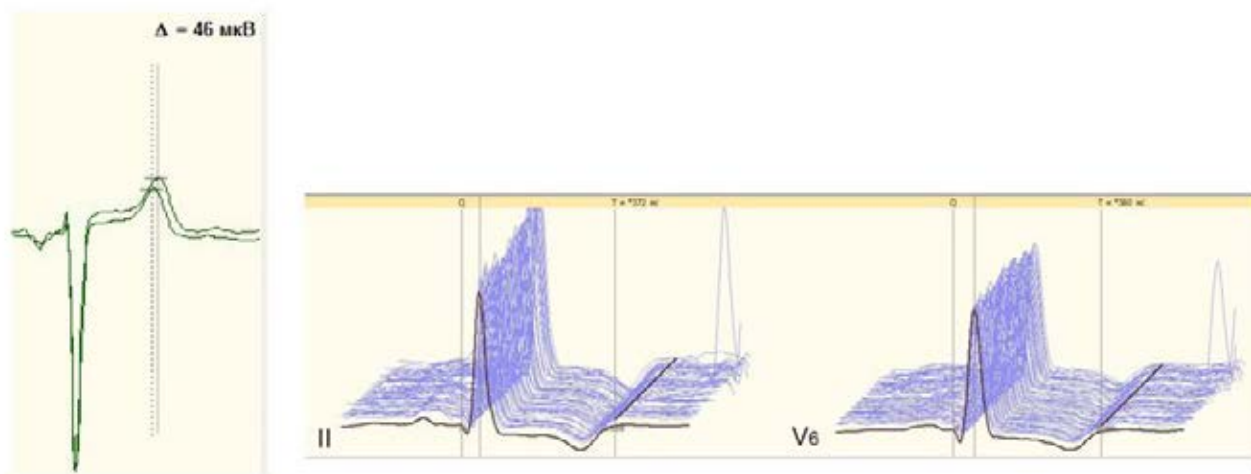


Рисунок 29 – Определение показателей МАТ и QTdmax у пациентки К., 77 лет. МАТ – микровольтная альтернация зубца Т; QTd_{max} – дисперсии интервала QT при максимальных значениях ЧСС.

На основании клинической, ЭКГ и ангиографической картины диагностирована микрососудистая стенокардия, к терапии добавлены амлодипин, эналаприл, аторвастатин, проведена замена бисопролола на соталол, антиагрегантной на пероральную антикоагулянтную терапию. На фоне проводимого лечения пациентка отмечала улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты ангинозных приступов.

18 июня 2020 г. пациентка повторно поступила в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» в связи с развитием ОКС с подъемом сегмента ST. На протяжении двух дней, предшествовавших госпитализации, отмечалось усиление частоты и интенсивности ангинозных болей, беспокоили слабость и резкое снижение толерантности к физической нагрузке.

На ЭКГ миграция водителя ритма по предсердиям, эпизоды СА-блокады 2-й степени, наджелудочковая экстрасистолия. Картина ОИМ с подъемом сегмента ST переднебоковой локализации. Появилась фрагментация QRS-комплексов в III, aVF отведениях, а также в отведении V₄. (Рисунок 30, А, Б).

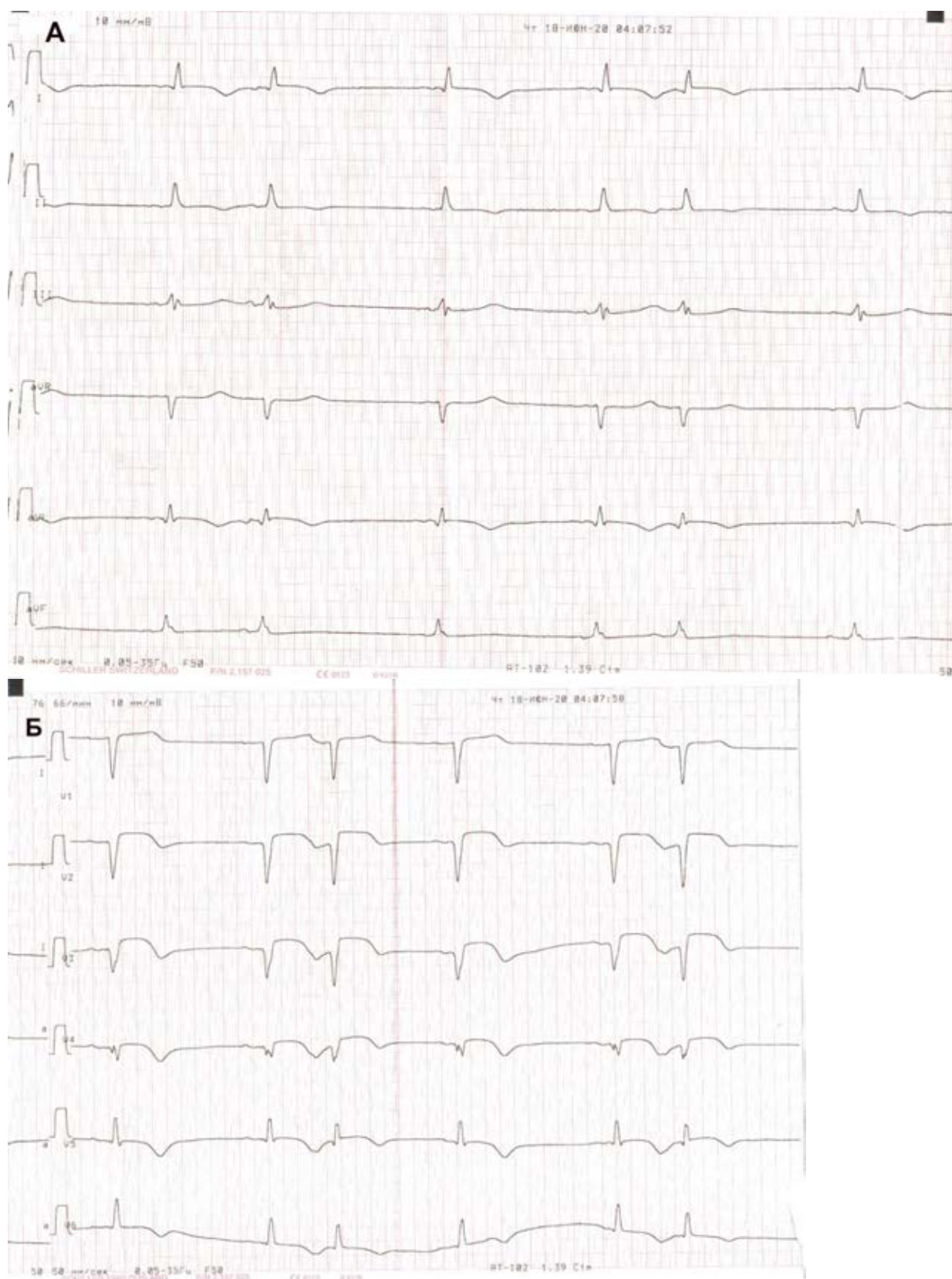


Рисунок 30 – Электрокардиограмма пациентки К., 77 лет, демонстрирующая развитие острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST переднебоковой локализации.

В биохимическом анализе крови: общий холестерин – 7,5 ммоль/л, триглицериды – 3,6 ммоль/л, ЛПНП – 4,2 ммоль/л, ЛПВП – 1,7 ммоль/л, ЛПОНП – 1,6 ммоль/л, глюкоза – 31,8 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 178 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 32 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 1286 Ед/л, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) – 122 Ед/л, креатинин – 59 мкмоль/л. Экспресс-тест: тропонин Т >2000 нг/л.

Пациентка транспортирована напрямую в рентген-операционную для выполнения экстренной коронарографии. В ходе исследования выявлен осложненный субтотальный стеноз в средней трети ПМЖВ, проведено ЧКВ со стентированием на инфаркт-связанной артерии (стент с лекарственным покрытием «Supraflex», Рисунок 31, А, В).

Пациентке назначена тройная анти тромботическая терапия (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан 15 мг), аторвастатин, метопролол, эналаприл.

По данным ЭхоКГ, выполненной в день госпитализации, отмечалось нарушение локальной сократимости миокарда (гипокинез верхушечных сегментов, среднего переднего сегмента ЛЖ), глобальная сократительная способность не нарушена (ФВ=53% биплановым методом).

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 5-е сутки пациентка переведена из отделения кардиореанимации в кардиологическое отделение № 1. Однако на 6-е сутки пребывания в стационаре состояние пациентки осложнилось развитием острой сердечной недостаточности (Killip III) в связи с разрывом свободной стенки ЛЖ. Проводимые реанимационные мероприятия оказались неэффективными, спустя 30 мин констатирована биологическая смерть по механизму электромеханической диссоциации.

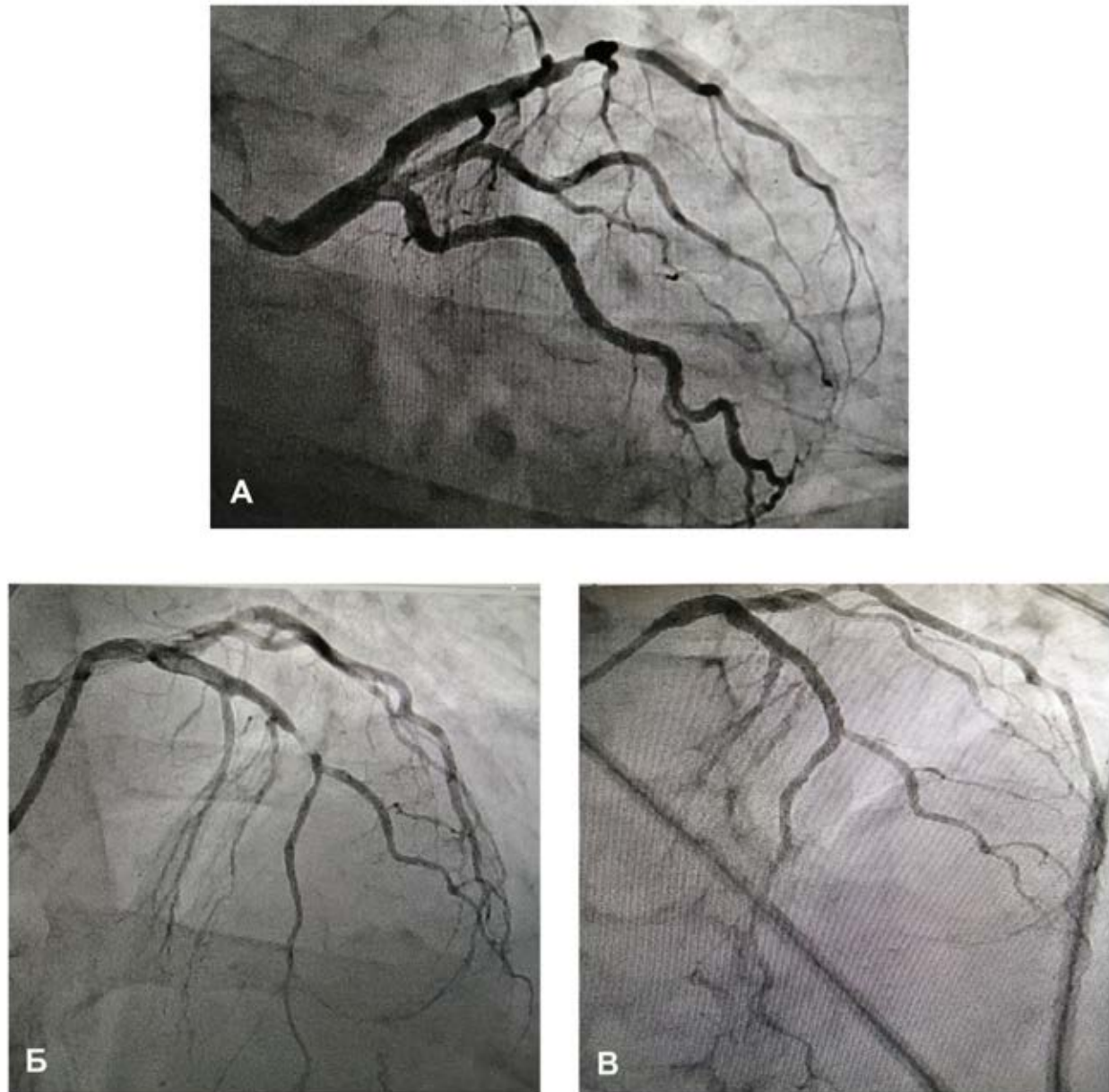


Рисунок 31 – Осложненный субтотальный стеноз передней межжелудочковой ветви. А, Б – до стентирования, В – после стентирования.

Клинический диагноз сформулирован следующим образом: I21.0 Острый переднебоковой инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от 13.06.2020 г. Риск по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) – 184 балла. КАГ, ЧКВ со стентированием ПМЖВ от 15.06.2020. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Сахарный диабет 2-го типа. Осложнение: Отек легких (Killip III). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. EHRA 2a, риск

тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc – 6 баллов, риск кровотечения по шкале HAS-BLED – 2 балла. Диабетическая микро-, макроангиопатия.

Диагноз подтвержден результатами патологоанатомического исследования, выявившего разрыв передней стенки левого желудочка с формированием гемоперикарда.

Описанный клинический пример демонстрирует быстрое (за два года) прогрессирование коронарного атеросклероза – от близкой к нормальной ангиографической картины до формирования осложненной атеросклеротической бляшки, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. Следует отметить, что на первых двух этапах исследования (2018 г.) у пациентки не выявлен ни один маркер электрической неоднородности миокарда. В то же время на ЭКГ, выполненных в ходе последней госпитализации (июнь 2020 г.), появилась фрагментация QRS-комплексов, локализация которой, впрочем, не вполне соответствовала локализации инфаркта.

3.9 Анализ выживаемости пациентов с коронарным атеросклерозом

За время наблюдения 31 пациент с атеросклерозом коронарных сосудов (1-я+2-я группы) 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 32, 33).

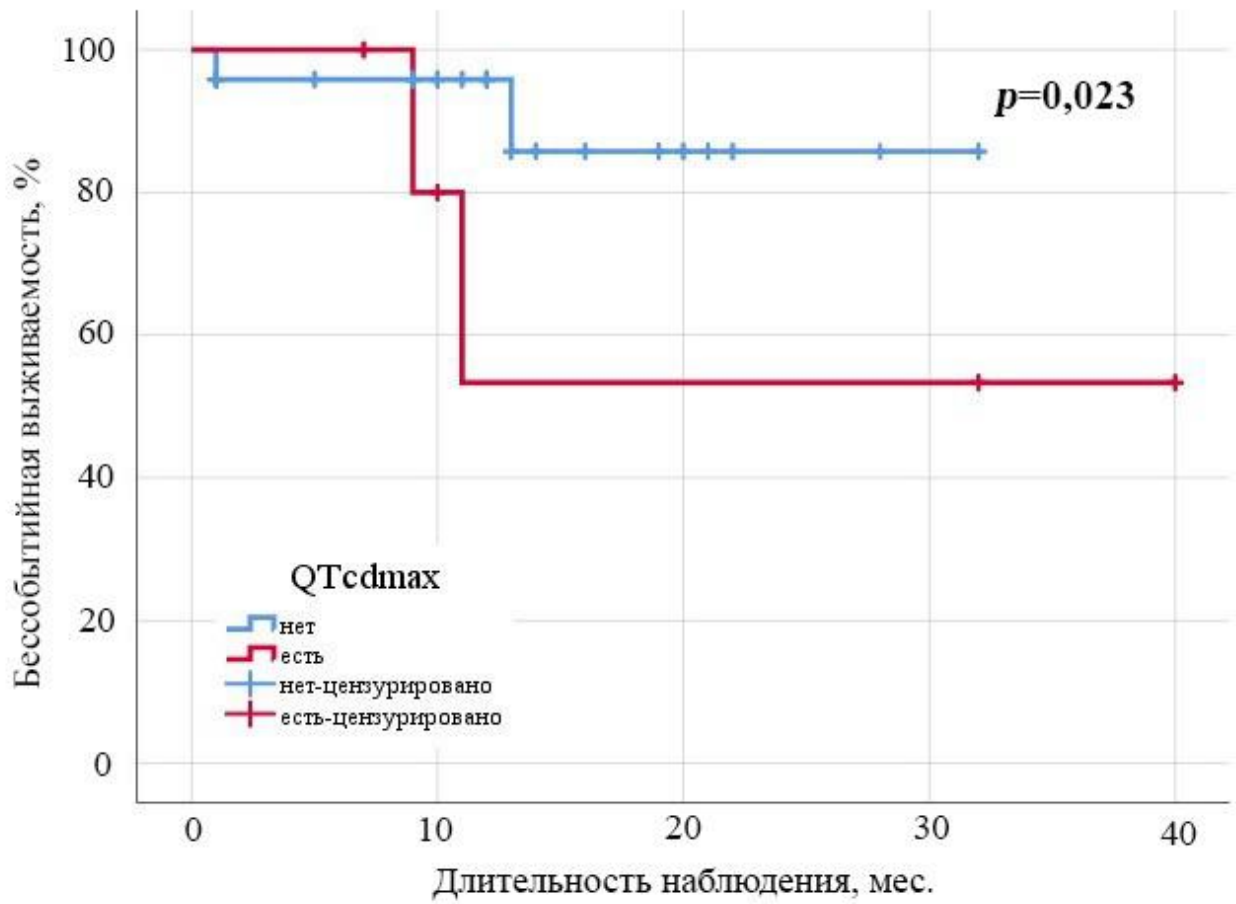


Рисунок 32 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения бессобытийной выживаемости в зависимости от наличия патологической дисперсии интервала QTс при максимальных значениях ЧСС (QTcd_{max}) у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом (1-я группа+2-я группа).

В соответствии с полученными кривыми отмечалось 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, оказалась статистически значимой ($p=0,023$). Среднее время достижения конечной точки при наличии патологических значений QTcd_{max} составило $26,1 \pm 5,2$ месяца, в отсутствие – $28,8 \pm 1,5$ месяцев.

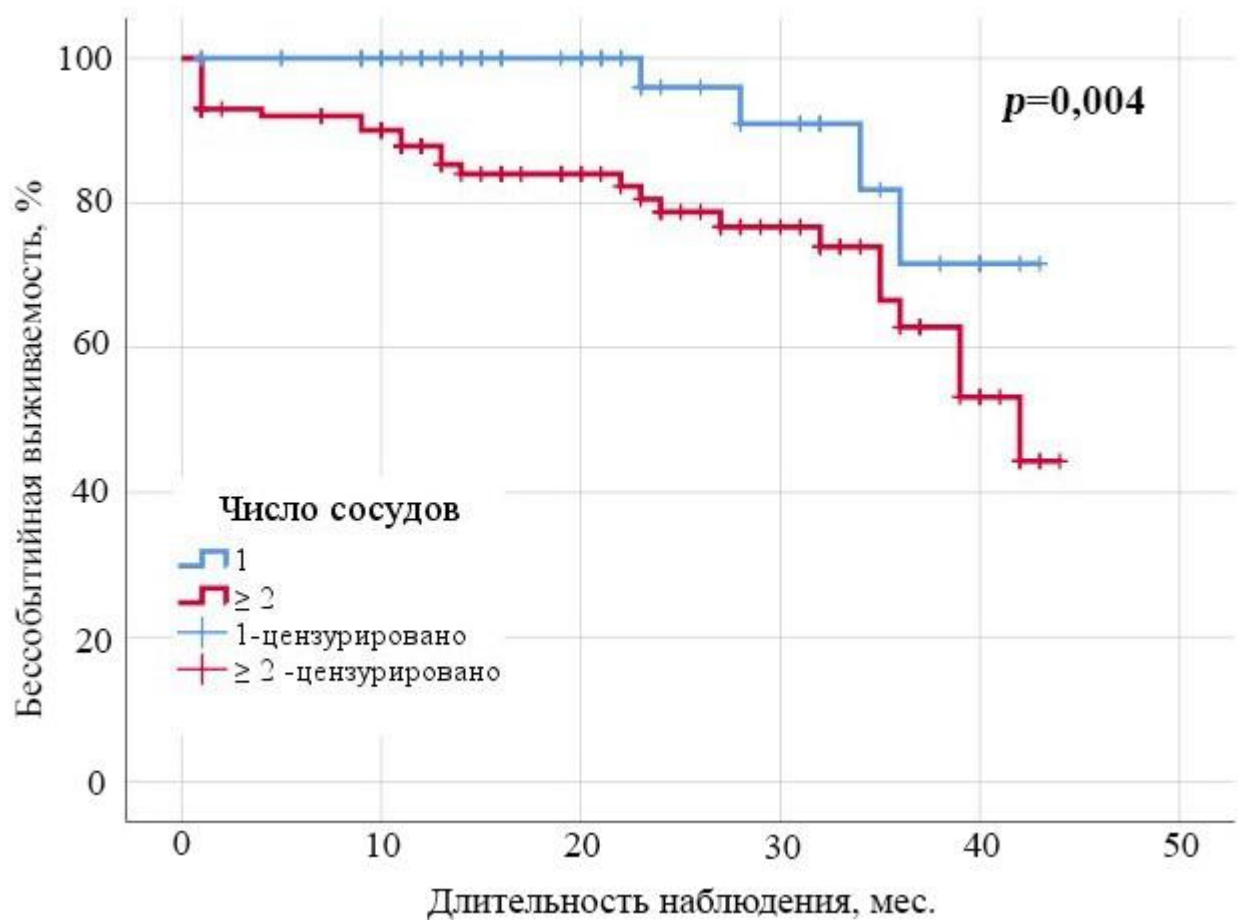


Рисунок 33 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения бессобытийной выживаемости в зависимости от числа пораженных сосудов.

Построенные кривые демонстрируют постепенное снижение бессобытийной выживаемости в течение периода наблюдения, более выраженное при многососудистом поражении. Зависимость вероятности достижения комбинированной конечной точки от числа крупных сосудов, вовлеченных в атеросклеротический процесс, оценена с помощью лог-ранк критерия Манталя–Кокса и являлась 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 коронарных артериях – $34,6 \pm 1,5$ мес. При многососудистом атеросклеротическом поражении медиана оказалась равной 42 месяцам, в случае с однососудистым поражением медиана не достигнута.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции, высокая заболеваемость и смертность (в том числе в трудоспособном возрасте) от ИБС и связанных с ней осложнений обуславливают необходимость своевременного проведения диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Считается, что частота встречаемости ИБС в мировой популяции находится в пределах 5–8%. На долю ИБС приходится почти треть случаев в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. К сожалению, на сегодняшний день каждый второй пациент не знает о существовании у него ИБС и, соответственно, о необходимости проведения вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем адекватные меры вторичной профилактики, в частности, коррекция образа жизни, влияние на модифицируемые факторы риска и рациональная медикаментозная терапия позволяют существенно улучшить прогноз стабильной ИБС [10, 34].

Наиболее доступным скрининговым методом диагностики ИБС остается ЭКГ покоя в 12 отведениях. Однако вне ангинозного приступа ЭКГ-изменения, характерные для стабильной ИБС, сводятся к патологическим зубцам Q у пациентов с ранее перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда. Выявляемые в ходе исследования нарушения ритма и проводимости не являются патогномоничными для ИБС, к тому же в ряде случаев (полные внутрижелудочковые блокады, суправентрикулярные тахикардии) не позволяют провести адекватную оценку изменений сегмента ST.

Холтеровское мониторирование ЭКГ представляет собой еще один доступный неинвазивный метод обследования больного с предполагаемой ИБС, однако на сегодняшний день его использование ограничивается диагностикой преходящих нарушений ритма и проводимости, а также вазоспастической стенокардии. Рутинное применение Холтеровского мониторирования для оценки

динамики сегмента ST ограничено в связи со слабой корреляцией с результатами визуализирующих методов исследования.

ЭКГ-тестирование с физической нагрузкой позволяет диагностировать преходящие изменения конечной части желудочкового комплекса (в первую очередь, речь идет о традиционных маркерах ишемии – косонисходящей и горизонтальной депрессии сегмента ST), однако отличается низкой чувствительностью (45–58%) и сопряжено с рядом ограничений. В частности, исследование не проводится у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом WPW, имплантированным ЭКС, малоинформативно при наличии фибрилляции предсердий, гипертрофии левого желудочка и др. [3, 10]. Поэтому роль нагрузочных ЭКГ-проб сводится к определению толерантности к физической нагрузке, оценке клинических симптомов (в том числе на фоне терапии) и, в ряде случаев, к стратификации сердечно-сосудистого риска, а их применение в диагностике ИБС рекомендуется ограничить [76].

Визуализирующие тесты (стресс-ЭхоКГ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ с физической нагрузкой или лекарственными препаратами, а также МСКТ-коронарография) являются важным инструментом в диагностике ишемии с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, однако отличаются затратностью в связи с необходимостью привлечения высококвалифицированных специалистов и дорогостоящего оборудования. К тому же упомянутые методы не могут быть использованы при наличии противопоказаний к нагрузочным тестам, а также при выраженном кальцинозе коронарных сосудов и при тахикардии (в случае, если планируется проведение МСКТ-коронарографии) [4, 10, 15].

В связи с указанными ограничениями и недостатками возникает потребность в разработке и внедрении в клиническую практику доступных неинвазивных диагностических и прогностических маркеров ИБС, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью.

В ходе нашего исследования изучены основные показатели электрической неоднородности миокарда у пациентов с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных сосудов, сопоставимых по возрасту и полу. В 1-ю группу

включены пациенты со значимым коронарным атеросклерозом, во 2-ю группу – с незначимым коронарным атеросклерозом, в 3-ю (контрольную) группу – лица с интактными коронарными сосудами. На 1-м этапе у всех участников исследования оценены качественные и количественные характеристики фрагментации QRS-комплексов. Оказалось, что фрагментация QRS-комплексов 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). Анализируемые группы статистически значимо различались и в отношении суммарного числа фрагментированных отведений ($\Sigma_{\text{фр}}$, $p=0,001$). Высокая распространенность фрагментации QRS-комплексов у пациентов с коронарным атеросклерозом может быть связана с локальными рубцовыми изменениями миокарда ЛЖ [47, 72, 99]. Так, по данным M.K. Das и соавт., фрагментация является одним из важных ЭКГ-маркеров кардиосклероза (чувствительность и специфичность составляют 86,8% и 92,5% соответственно). Более того, авторы сообщают о корреляции фрагментации со значимыми ($>70\%$) коронарными стенозами, а также с коронарной окклюзией [48]. В нашем исследовании пациенты с указанной ангиографической картиной включены в 1-ю группу и продемонстрировали наиболее высокую частоту фрагментации QRS-комплексов.

Количественная характеристика фрагментации ($\Sigma_{\text{фр}}$) может рассматриваться в качестве ЭКГ-показателя, отражающего степень тяжести ИБС. Так, H.U.N. Virk и соавт. указывают на наличие прямой взаимосвязи между $\Sigma_{\text{фр}}$ и распространенностью рубцовых изменений миокарда, а K. Torigoe, в свою очередь, сообщает о негативном прогностическом значении фрагментации в трех и более ЭКГ-отведениях у пациентов с ИБС [118, 125]. В нашем исследовании значения $\Sigma_{\text{фр}}$ были статистически значимо выше в группе с выраженной коронарной обструкцией ($p_{1-3}=0,001$), при этом статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами не выявлены. Фрагментация в ≥ 3 отведениях встречалась у 28,7% пациентов 1-й группы, у 21,1% – 2-й группы и у 10,5% – 3-й группы, уровень значимости приближался к критическому ($p=0,063$). Данные о

количестве пациентов с распространенной фрагментацией в сравниваемых группах представлены на Рисунке 34.

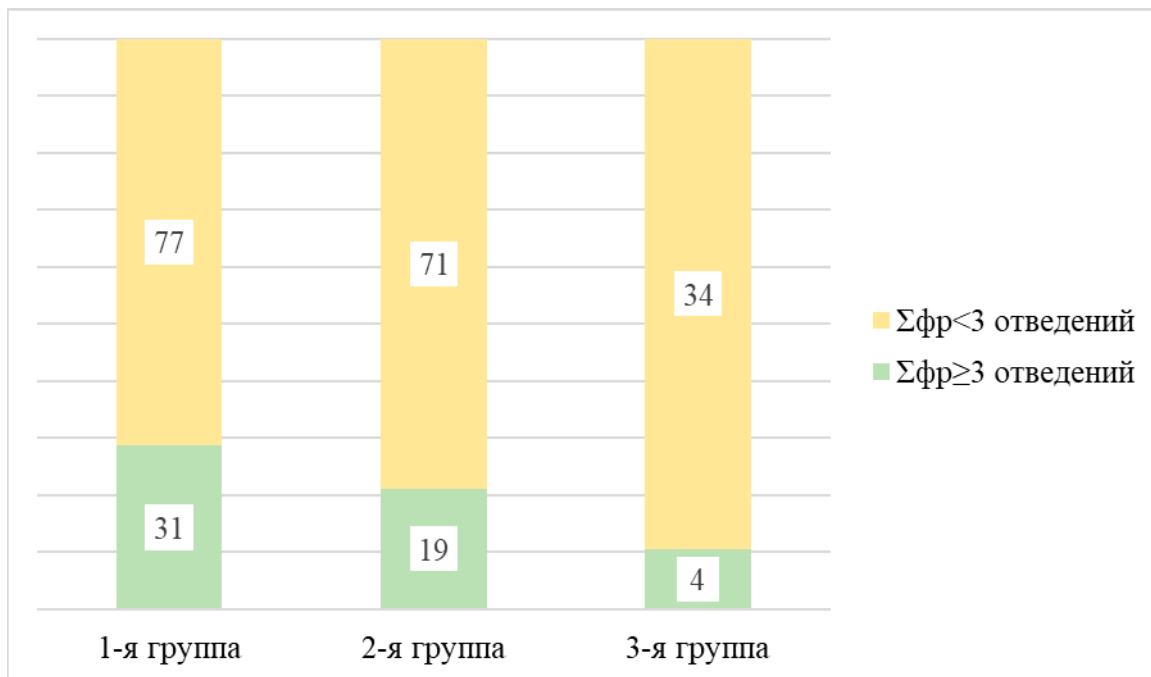


Рисунок 34 – Сравнительный анализ распространенности (%) фрагментации QRS-комплексов у пациентов исследуемых групп. $\Sigma_{фр}$ – количество отведений с фрагментированными QRS-комплексами.

Проанализировав исходные (на момент включения в исследование) данные ЭКГ пациентов, перенесших ≥ 1 острое коронарное событие, мы выявили фрагментированные QRS-комплексы в 50% случаев, при этом медиана $\Sigma_{фр}$ оказалась равной 3. В случаях с последующими летальными исходами медиана $\Sigma_{фр}$ составила 2, а среди выживших пациентов – 1, различия статистически значимые. Следует отметить, что большинство авторов рассматривает фрагментацию в качестве негативного прогностического маркера лишь при ее регистрации как минимум в двух стандартных отведениях [41, 47, 48, 65, 72].

По данным Н.К. Terho и соавт., фрагментация QRS-комплексов по нижней стенке ЛЖ (в отведениях II, III, AVF) является наиболее частой локализацией как у здоровых обследуемых, так и у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [116]. Аналогичные результаты получены и в ходе нашего исследования (во всех

группах), при этом в контрольной группе нижняя локализация встречалась у всех пациентов с фрагментацией.

Не меньший интерес представляют результаты оценки QTd и QTcd в изучаемых группах. Нами выявлены существенно более высокие абсолютные значения QTd_{max} и QTcd_{max} у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,002$ и $p_{1-2}<0,0001$; $p_{1-3}=0,001$ для QTd_{max} и QTcd_{max} соответственно). Патологические значения показателя QTcd_{max} зарегистрированы у 38,5% пациентов 1-й группы, у 5,9% – 2-й группы и у 6,3% – 3-й группы ($p=0,001$).

Полученные результаты в целом согласуются с данными, представленными в литературе. В частности, Н. Hasan-Ali и соавт. предлагают использовать увеличение QTcd_{max} >70 мс в качестве одного из неинвазивных критериев атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Однако следует отметить, что расчет QTcd проводился в ходе нагрузочного ЭКГ-тестирования, а не Холтеровского мониторирования ЭКГ [64]. Н. Helmy и соавт. сообщают о наличии прямой сильной корреляционной связи между QTcd и степенью тяжести коронарного атеросклероза ($r=0,9$, $p<0,001$) [66]. В нашем исследовании данная корреляционная связь оказалась слабой ($\rho=0,287$, $p<0,05$), но при этом оценка выраженности атеросклеротического процесса проводилась по шкале Gensini, а не по SYNTAX.

Осуществив анализ частоты и профильности госпитализаций больных, включенных в исследование, мы обнаружили несколько более высокие уровни QTd_{max} и QTcd_{max} у тех пациентов, которые госпитализированы в ОРИТ как минимум один раз (по сравнению с пациентами, не пребывавшими в ОРИТ, $p=0,054$ и $p=0,061$ соответственно). Наши результаты позволили высказать предположение о неблагоприятном прогностическом значении указанных параметров, что подтверждено в отношении показателя QTcd_{max} при построении кривых бессобытийной выживаемости по методу Каплана–Мейера.

Помимо анализа QTd и QTcd, мы осуществили оценку MAT методом модифицированного скользящего среднего. MAT рассматривается в качестве

одного из ЭКГ-маркеров, свидетельствующих о высоком риске развития жизнеугрожающих аритмий. В первую очередь, речь идет о высокой вероятности срабатывания ИКД у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологическими значениями МАТ [13, 14, 38, 45, 71, 82]. Вместе с тем публикации, оценивающие роль МАТ как неинвазивного диагностического инструмента (в том числе при обследовании на предмет наличия ИБС) отсутствуют. По нашим данным, у пациентов с выраженным атеросклерозом (1-я группа) регистрировались существенно более высокие значения МАТ, чем у лиц с незначимым атеросклерозом ($p_{1-2}=0,019$). Различия между 1-й группой и 3-й группой (контроля) стремились к статистически значимым ($p_{1-3}=0,06$). Выявленные различия позволяют нам высказать предположение о возможности использования МАТ как одного из маркеров значимой коронарной обструкции.

Представляют интерес результаты анализа ТСР в изучаемых группах (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Анализ частоты выявления патологического TS (наклона турбулентности) у пациентов исследуемых групп.

В частности, патологические значения TS чаще регистрировались в группах с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, нежели в группе контроля ($p=0,016$), при этом различия между 1-й и 2-й группами были статистически незначимыми ($p>0,05$). В то же время у 6 пациентов из 3-й группы (у 2 – с микрососудистой стенокардией, у 4 – с идиопатическими нарушениями ритма) значения показателя TS также имели патологический характер.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии статистически значимой обратной взаимосвязи между показателем TS и выраженностью атеросклеротического процесса, оцененной по шкале Gensini ($\rho=-0,297$, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными, ранее описанными О. Baydar и соавт. у пациентов со стабильной ИБС ($r=-0,287$, $p=0,001$) [36]. Тем не менее следует подчеркнуть, что в обоих случаях корреляционная связь является слабой ($r<0,3$). По данным G. Pinnacchio и соавт., одним из предикторов патологической TSP является величина ФВ [100]. В ходе нашего исследования также удалось выявить взаимосвязь между TS и значениями показателя ФВ ($\rho=0,415$, $p<0,001$). Одной из задач нашей работы было сопоставление показателей TSP с выраженностью аритмических событий. Для выполнения данной задачи мы осуществили корреляционный анализ показателя TS, а также качественных (класс по В. Lown и М. Wolf) и количественных (суммарное число ЖЭС за сутки) характеристик желудочковых нарушений ритма. В обоих случаях нам не удалось получить статистически значимые различия ($p>0,05$).

По данным R.L. Verrier и соавт., низкие значения показателя TS ассоциированы с возрастающим риском развития сердечно-сосудистых катастроф, повторных госпитализаций и в целом с неблагоприятными исходами [123]. В нашем исследовании абсолютные значения TS оказались существенно ниже у пациентов с частыми (≥ 2) госпитализациями в кардиологический стационар (по сравнению с пациентами с одной госпитализацией, $p=0,031$), что согласуется с данными, описанными в литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия подходы к диагностике и стратификации риска стабильной ИБС претерпели ряд изменений. Современные методы визуализации, позволяющие детально оценить особенности атеросклеротического поражения коронарного русла, заняли одну из ведущих позиций в диагностическом алгоритме, оттеснив на второй план электрокардиографические методы.

Так, согласно действующим рекомендациям, Холтеровское мониторирование ЭКГ остается частью базового обследования пациентов со стабильной ИБС, однако его роль ограничивается диагностикой вазоспастической стенокардии, безболевого ишемии, а также нарушений ритма [76].

В то же время необходимость оценки электрических свойств миокарда в условиях ишемии объясняет возрастающий интерес к изучению дополнительных ЭКГ-параметров, в частности, маркеров электрической неоднородности.

В ходе нашего исследования сопоставлены количественные и качественные характеристики таких показателей, как фрагментация QRS-комплексов, MAT, QTd, QTcd, TSP, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, у пациентов с различными ангиографическими проявлениями (от неизмененных коронарных артерий до многососудистого атеросклеротического поражения), проведен корреляционный анализ ангиографических, ЭКГ и эхокардиографических данных, построена многофакторная модель прогнозирования тяжести коронарной обструкции, оценено влияние показателя QTcd и количества пораженных артерий на течение ИБС.

Полученные результаты успешно внедрены в клиническую практику и используются в дополнение к основным инструментальным методам, для выработки оптимальной диагностической тактики и оценки прогноза заболевания.

В перспективе представляется целесообразным изучение динамики маркеров электрической неоднородности миокарда у пациентов со стабильной

ИБС в зависимости от назначенной медикаментозной терапии и метода реваскуляризации, а также уточнение роли данных маркеров при поражении миокарда неишемической природы.

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, TCP, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

$\Sigma_{\text{фр}}$ – количество отведений с фрагментированными QRS-комплексами

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

k – коэффициент умножения

NYHA – New York Heart Association

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

SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

SYNTAX – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

TO – Turbulence onset, начало турбулентности

TS – Turbulence slope, наклон турбулентности

абс. – абсолютное количество

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДИ – доверительный интервал

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковые экстрасистолы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МАТ – микровольтная альтернация зубца Т

МРК – моментальный резерв кровотока

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ-коронарография – мультиспиральная компьютерная томография-
коронарография

НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы

ОВ – огибающая ветвь

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПД – потенциал действия

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ППЖ – поздние потенциалы желудочков

ПТВ – предтестовая вероятность

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

стресс-ПЭТ/КТ – стресс-позитронная эмиссионная томография/компьютерная
томография

стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография

ТСР – турбулентность сердечного ритма

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФРК – фракционный резерв кровотока

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев, А.В. Клиническая аритмология / А.В. Ардашев. – М.: Медпрактика, 2009. – 1220 с.
2. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149–217.
3. Бедрицкий, С.А. Современные неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца и роль стресс-эхокардиографии в оценке патологии сердца / С.А. Бедрицкий, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Лечебное дело. – 2018. – № 4. – С.62–69.
4. Нго Билонг Экеди Анж Вероник. Современный алгоритм диагностики ишемической болезни сердца: достижения и перспективы / Нго Билонг Экеди АнжВероник, А.С. Аксельрод, Д.Ю. Щекочихин и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12. – № 5. – С. 418–428.
5. Бокерия, О.Л. Желудочковая экстрасистолия / О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С.16–24.
6. Горбаченков, А.А. Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции / А.А. Горбаченков, Н.В. Борзова, С.П. Ананьева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – С. 44–52.
7. Горлищев, В.П. Метод коррекции электрокардиографического интервала с учетом частоты сердечных сокращений / В.П. Горлищев, А.И. Михальский, Л.А. Калинин и др. // Проблемы управления. – 2016. – № 6. – С. 65–70.
8. Казаковцева, Т.А. Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом? / Т.А. Казаковцева, Н.А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 329–332.

9. Каретникова, В.Н. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, С.Н. Косарева и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 1. – С. 88–93.
10. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество; одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. – 2020. – 114 с.
11. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество; одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. – 2020. – 185 с.
12. Мангушева, М.М. К вопросу о трудностях ЭКГ диагностики инфаркта миокарда / М.М. Мангушева, С.Д. Маянская, Г.Г. Исхакова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 15–20.
13. Шляхто, Е.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018 / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 64–88.
14. Макаров, Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 2. – С. 6–71.
15. Никифоров, В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца / В.С. Никифоров // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 18–24.
16. Никифоров, В.С. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике / В.С. Никифоров, Ю.В. Никищенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 248–255.
17. Окишева, Е.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернции зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда / Е.А. Окишева, Д.А.

- Царегородцев, В.А. Сулимов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 3. – С.59–70.
18. Олейников, В.Э. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при Холтеровском мониторингировании ЭКГ / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, Е.В. Душина // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С.108–116.
 19. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика / О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 62–67.
 20. Пшеничников, И. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин / И. Пшеничников, Т. Шипилова, Д. Карай и др. // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 46–51.
 21. Радзевич, А.Э. Значение турбулентности сердечного ритма и альтернации Т-волны в диагностике электрической нестабильности миокарда / А.Э. Радзевич, В.В. Попов, М.Ю. Князева // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 61. – № 5. – С. 93–99.
 22. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг. – М.: Медпресс-информ, 2016. – 280 с.
 23. Васюк, Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк, М.В. Копеева, О.Н. Корнеева // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17. – № 3. – С. 1–28.
 24. Трешкур, Т.В. Альтернация зубца Т: способна ли предсказывать непредсказуемое? / Т.В. Трешкур, А.А. Татарина, Е.В. Пармон // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 42–51.
 25. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество; одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. – 2020. – 183 с.

- 26.Циммерман, Ф. Клиническая электрокардиография / Ф. Циммерман. – 2-е изд. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 424 с.
- 27.Aksoy, S.M. Nebivolol therapy improves QTc and QTcd parameters in heart failure patients / S.M. Aksoy, S. Cay, G. Cagirci, et al. // Cardiovasc J Afr. – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 191–193.
- 28.Alattar, F. Fragmented QRS and ejection fraction in heart failure patients admitted to the hospital / F. Alattar, N. Imran, F. Shamoon // IJC Heart and Vasculature. – 2015. – № 9. – P. 11–14.
- 29.Al-Zaiti, S.S. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure / S.S. Al-Zaiti, G. Pietrasik, M.G. Carey, et al. // J Electrocardiol. – 2019. – Vol. 52. – P. 70–74.
- 30.Au-Yeung, W.T.M. SCD-HeFT: Use of R-R interval statistics for long-term risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death / W.T.M. Au-Yeung, P.G. Reinhall, J.E. Poole, et al. // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 2058–2066.
- 31.Bailey, J.J. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction / J.J. Bailey, A.S. Berson, H. Handelsman, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – № 7. – P. 1902–1911.
- 32.Bailey, S.R. ACCF/AHA/SCAI Practice Guideline 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / S.R. Bailey, J.A. Bittl, B. Cercek, et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – № 23 – P. 574–651.
- 33.Bauer, A. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – № 17. – P. 1353–1365.

34. Bauersachs, R. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review / R. Bauersachs, U. Zeymer, J.B. Brière, et al. // *Cardiovasc Ther.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9.
35. Baumann, S. Instantaneous wave-free ratio (iFR ®) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: A comprehensive review / S. Baumann, L. Chandra, E. Skarga, et al. // *World J Cardiol.* – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 267–277.
36. Baydar, O. Heart rate turbulence in patients with stable coronary artery disease and its relationship with the severity of the disease / O. Baydar, V. Oktay, U.Y. Sinan, et al. // *Turk Kardiyol Dern Ars.* – 2015. – Vol. 43. – № 7. – P. 594–598.
37. Belyavskiy, E. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study / E. Belyavskiy, D.A. Morris, M. Url-Michitsch, et al. // *ESC Heart Failure.* – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. 146–153.
38. Bloomfield, D.M. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: A solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum / D.M. Bloomfield, R.C. Steinman, P.B. Namerow, et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – № 14. – P. 1885–1889.
39. Blumer, J. Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy during long-term follow-up of patients with coronary artery disease / J. Blumer, T. Wolber, J. Hellermann, et al. // *Int Heart J.* – 2009. – Vol. 50. – № 3. – P. 313–321.
40. Bonhorst, D. Stratification of patients for coronary angiography: Fragmented QRS complexes – a marker of severity? / D. Bonhorst // *Rev Port Cardiol.* – 2017. – Vol. 36. – № 2. – P. 95–96.
41. Brenyo, A. QRS Fragmentation and the Risk of Sudden Cardiac Death in MADIT II / A. Brenyo, G. Pietrasik, A. Barsheshet, et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23. – № 12. – P. 1343–1348.

42. Chow, T. Prognostic Utility of Microvolt T-Wave Alternans in Risk Stratification of Patients with Ischemic Cardiomyopathy / T. Chow, D.J. Kereiakes, C. Bartone, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – № 9. – P. 1820–1827.
43. Chugh, S.S. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon sudden unexpected death study / S.S. Chugh, K. Reinier, T. Singh, et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – № 5. – P. 663–670.
44. Cikes, M. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure / M. Cikes, S.D. Solomon // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – № 21. – P. 1642–1650.
45. Costantini, O. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial. Strategies Using T-Wave Alternans to Improve Efficiency of Sudden Cardiac Death Prevention / O. Costantini, B.B. Lerman, J.H. Baker, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – № 6. – P. 471–479.
46. Curtis, J.P. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure / J.P. Curtis, S.I. Sokol, Y. Wang et al. // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 742.
47. Das, M.K. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease / M.K. Das, B. Khan, S. Jacob, et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – № 21. – P. 2495–2501.
48. Das, M.K. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis / M.K. Das, H. Suradi, W. Maskoun, et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2008. – Vol. 1. – № 4. – P. 258–268.
49. Das, M.K. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease / M.K. Das, C. Saha, H. El Masry, et al. // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – № 11. – P. 1385–1392.
50. Dash, A. QT correction in atrial fibrillation – Measurement revisited / A. Dash, C. Torado, N. Paw, et al. // J Electrocardiol. – 2019. – Vol. 56. – P. 70–76.

51. Demirtaş, A.O. Can QT interval prolongation or dispersion detected in a positive exercise ECG test predict critical coronary artery disease? / A.O. Demirtaş, O.D. Urgun // Arch Med Sci Atheroscler Dis. – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 7–12.
52. Di Gioia, G. Fractional flow reserve in patients with reduced ejection fraction / G. Di Gioia, B. De Bruyne, M. Pellicano, et al. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – № 17. – P. 1665–1672.
53. Disertori, M. Heart Rate Turbulence is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Disertori, M. Masè, M. Rigoni, et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2016. – Vol. 9. – № 12. – P. 1–11.
54. el-Sherif, N. The rsR' pattern in left surface leads in ventricular aneurysm / N. el-Sherif // Br Heart J. – 1970. – Vol. 32. – № 4. – P. 440–448.
55. Ersboll, M. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study / M. Ersboll, M.J. Andersen, N. Valeur, et al. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – № 10. – P. 648–656.
56. Eyuboglu, M. Comparison of the presence of fragmented QRS complexes in the inferior versus the anterior leads for predicting coronary artery disease severity / M. Eyuboglu, U. Kucuk, O. Senarslan, et al. // Rev Port Cardiol. – 2017. – Vol. 36. – № 2. – P. 89–93.
57. Fabijanovic, D. Left Ventricular Size and Ejection Fraction: Are They Still Relevant? / D. Fabijanovic, D. Milicic, M. Cikes // Heart Fail Clin. – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 147–158.
58. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen, et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imag. – 2017. – Vol. 18. – № 12. – P. 1301–1310.
59. Gardin, J.M. Usefulness of doppler echocardiographic left ventricular diastolic function and peak exercise oxygen consumption to predict cardiovascular

- outcomes in patients with systolic heart failure (from HF-ACTION) / J.M. Gardin, E.S. Leifer, D.W. Kitzman, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – № 6. – P. 862–869.
60. Giunti, S. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: The population-based Casale Monferrato Study / S. Giunti, C. Amione, G. Gruden, et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – № 3. – P. 581–583.
61. Gold, M.R. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy / M.R. Gold, J.H. Ip, O. Costantini, et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – № 20. – P. 2022–2028.
62. Golukhova, E.Z. Noninvasive Predictors of Malignant Arrhythmias / E.Z. Golukhova, O. Gromova, M. Grigoryan, et al. // *Cardiology.* – 2016. – Vol. 135. – № 1. – P. 36–42.
63. Guo, H. Improvement of increased cQTd is associated with heart function in patients with ischemic heart failure / H. Guo, M. Wang, J. Zhao et al. // *J Geriatr Cardiol.* – 2018. – Vol. 15. – № 1. – P. 41–49.
64. Hasan-Ali, H. Corrected QT dispersion improves diagnostic performance of exercise testing in diagnosing coronary artery disease / H. Hasan-Ali, M.H. Maghraby, A.A. Fouad, et al. // *East Mediterr Health J.* – 2010. – Vol. 16. – № 1. – P. 75–81.
65. Hayashi, T. Fragmented QRS predicts cardiovascular death of patients with structural heart disease and inducible ventricular tachyarrhythmia / T. Hayashi, S. Fukamizu, R. Hojo, et al. // *Circ J.* – 2013. – Vol. 77. – № 12. – P. 2889–2897.
66. Helmy, H. Correlation of corrected QT dispersion with the severity of coronary artery disease detected by SYNTAX score in non-diabetic patients with STEMI / H. Helmy, A. Abdel-Galeel, Y. Taha Kishk, et al. // *Egyp Heart J.* – 2017. – Vol. 69. – № 2. – P. 111–117.

- 67.Holland, D.J. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D.J. Holland, S.B. Prasad, T.H. Marwick // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – № 2. – P. 149–156.
- 68.Homsí, M. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: A marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging / M. Homsí, L. Alsayed, B. Safadi, et al. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 319–326.
- 69.Hostetler, B. Detect short run of TWA event with time-domain algorithm / B. Hostetler, J. Xue, B. Young, et al. // *Comp Cardiol*. – 2005. – Vol. 32. – P. 483–486.
- 70.Hung, C.L. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / C.L. Hung, A. Verma, H. Uno, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56. – № 22. – P. 1812–1822.
- 71.Ikeda, T. Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Sudden Cardiac Death in Patients With Preserved Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. Results of a Collaborative Cohort Study / T. Ikeda, H. Yoshino, K. Sugi, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – № 11. – P. 2268–2274.
- 72.Jain, R. Fragmented ECG as a Risk Marker in Cardiovascular Diseases / R. Jain, R. Singh, S. Yamini, et al. // *Curr Cardiol Rev*. – 2014. – Vol. 10. – № 3. – P. 277–286.
- 73.Karjalainen, J.J. Determinants and prognostic value of cardiovascular autonomic function in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes / J.J. Karjalainen, A.M. Kiviniemi, A.J. Hautala, et al. // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – № 1. – P. 286–294.
- 74.Kim, K.H. Echocardiographic Diastolic Stress Testing: What Does It Add? / K.H. Kim, G.C. Kane, C.L. Luong, et al. // *Curr Cardiol Rep*. – 2019. – Vol. 21. – № 9. – P. 109.
- 75.Kinoshita, T. Risk stratification for cardiac mortality using electrocardiographic markers based on 24-hour Holter recordings: the JANIES-SHD study / T.

- Kinoshita, K. Hashimoto, K. Yoshioka, et al. // J Cardiol. – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 155–163.
- 76.Knuuti, J. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, S. Achenbach, et al. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 407–477.
- 77.Konno, T. Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy / T. Konno, K. Hayashi, N. Fujino, et al. // J Cardiovasc Electrophysio. – 2015. – Vol. 26. – № 10. – P. 1081–1087.
- 78.Korkmaz, A. The relationship between fragmented QRS and functional significance of coronary lesions / A. Korkmaz, A. Yildiz, M. Demir, et al. // J Electrocardiol. – 2017. – Vol. 50. – № 3. – P. 282–286.
- 79.Kucuk, U. Novel heart rate turbulence parameters / U. Kucuk, H. Olgun Kucuk, O. Uz, et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2015. – Vol. 19. – № 20. – P. 3791.
- 80.Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, et al. // Eur J Echocardiography. – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 79–108.
- 81.Levey, A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, et al. // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – № 9. – P. 604–612.
- 82.Lewek, J. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring / J. Lewek, P. Ptaszynski, T. Klingenhoben, et al. // Europace. – 2017. – Vol. 19. – № 4. – P. 529–534.
- 83.Lorgis, L. Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction / L. Lorgis, A. Cochet, O. Chevallier, et al. // Can J Cardiol. – 2014. – Vol. 30. – № 2. – P. 204–210.
- 84.Mahfouz, R.A. Fragmented QRS complex is an independent predictor of plaque burden in patients at intermediate risk of coronary artery disease / R.A. Mahfouz, M. Arab, M. Abdelhamid, et al. // Indian Heart J. – 2019. – Vol. 71. – № 5. – P. 394–399.

- 85.Mansour, M.J. Stress-induced worsening of left ventricular diastolic function as a marker of myocardial ischemia / M.J. Mansour, W. Aljaroudi, A. Mroueh, et al. // J Cardiovasc Echogr. – 2017. – Vol. 27. – № 2. – P. 45–51.
- 86.Mehta, P.K. Sudden cardiac death in women with suspected Ischemic Heart Disease, Preserved ejection fraction, and no obstructive coronary artery disease: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study / P.K. Mehta, B.D. Johnson, T.S. Kenkre, et al. // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. – № 8. – P. 1-10.
- 87.Michelsen, M.M. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease / M.M. Michelsen, A. Pena, N.D. Mygind, et al. // Echocardiography. – 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 196–203.
- 88.Michelsen, M.M. Overlap between angina without obstructive coronary artery disease and left ventricular diastolic dysfunction with preserved ejection fraction / M.M. Michelsen, A. Pena, N.D. Mygind, et al. // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14. – № 5. – P. 1-11.
- 89.Mirbolouk, F. Corrected QT-interval and dispersion after revascularization by percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in chronic ischemia / F. Mirbolouk, S. Arami, A. Salari, et al. // J Invasive Cardiol. – 2014. – Vol. 26. – № 9. – P. 44–50.
- 90.Mondillo, S. Speckle-Tracking Echocardiography / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele, et al. // J Ultrasound Med. – 2011. – Vol. 30. – № 1. – P. 71–83.
- 91.Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al. // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – № 37. – P. 2949–3003.
- 92.Musat, D.L. Correlation of QT interval correction methods during atrial fibrillation and sinus rhythm / D.L. Musat, M. Adhaduk, M.W. Preminger, et al. // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 112. – № 9. – P. 1379–1383.

93. Neumann, F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, et al. // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 87–165.
94. Nieminen, T. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test / T. Nieminen, T. Lehtimäki, J. Viik, et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – № 19. – P. 2332–2337.
95. Nurkalem, Z. The Relationship between Glucose Tolerance and Severity of Coronary Artery Disease Using the Gensini Score / Z. Nurkalem, H. Hasdemir, M. Ergelen, et al. // *Angiology.* – 2010. – Vol. 61. – № 8. – P. 751–755.
96. Pellikka, P.A. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction / P.A. Pellikka, L. She, T.A. Holly, et al. // *JAMA.* – 2018. – Vol. 1. – № 4. – e181456.
97. Perlini, S. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis / S. Perlini, F. Salinaro, F. Cappelli, et al. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – № 5. – P. 2156–2161.
98. Peters, S. QRS fragmentation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and complete right bundle branch block: A risk stratification / S. Peters // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2012. – Vol. 1. – № 3. – P. 236–239.
99. Pietrasik, G. QRS fragmentation: Diagnostic and prognostic significance / G. Pietrasik, W. Zareba // *Cardiol J.* – 2012. – Vol. 19. – № 2. – P. 114–121.
100. Pinnacchio, G. Determinants of heart rate turbulence in individuals without apparent heart disease and in patients with stable coronary artery disease / G. Pinnacchio, G.A. Lanza, A. Stazi, et al. // *Europace.* – 2015. – Vol. 17. – № 12. – P. 1855–1861.
101. Prasad, S.B. Diastolic stress echocardiography: From basic principles to clinical applications / S.B. Prasad, D.J. Holland, J.J. Atherton // *Heart.* – 2018. – Vol. 104. – № 21. – P. 1739–1748.

102. Prasad, S.B. Diastolic Dysfunction Assessed Using Contemporary Guidelines and Prognosis Following Myocardial Infarction / S.B. Prasad, A.K. Lin, K.B. Guppy-Coles, et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2018. – Vol. 31. – № 10. – P. 1127–1136.
103. Priori, S.G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / S.G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti, et al. // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – № 41. – P. 2793–2867.
104. Ren, X. Prevalence and Prognosis of Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Ambulatory Patients With Coronary Heart Disease / X. Ren, B. Ristow, B. Na, et al. // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – № 12. – P. 1643–1647.
105. Rodríguez-Jiménez, A.E. Corrected QT-Interval Dispersion: An Electrocardiographic Tool to Predict Recurrence of Myocardial Infarction / A.E. Rodríguez-Jiménez, H. Cruz-Inerarity, T. Negrín-Valdés, et al. // MEDICC Rev. – 2019. – Vol. 21. – № 2–3. – P. 22–25.
106. Sagie, A. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sagie, M.G. Larson, R.J. Goldberg, et al. // Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – № 7. – P. 797–801.
107. Scharrenbroich, J. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: Comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease / J. Scharrenbroich, S. Hamada, A. Keszei, et al. // Clin Cardiol. – 2018. – Vol. 41. – № 1. – P. 111–118.
108. Seegers, J. Prediction of appropriate shocks using 24-hour Holter variables and T-wave alternans after first implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy / J. Seegers, L. Bergau, P.M. Expósito, et al. // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118. – № 1. – P. 86–94.
109. Shah, A.M. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone / A.M.

- Shah, B. Claggett, N.K. Sweitzer et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – № 5. – P. 402–414.
110. Shim, C.Y. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: Implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise / C.Y. Shim, S.A. Kim, D. Choi, et al. // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – № 17. – P. 1417–1424.
 111. Solomon, S.D. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients / S.D. Solomon, N. Anavekar, H. Skali, et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – № 24. – P. 3738–3744.
 112. Takano, T. Clinical predictors of recurrent ventricular arrhythmias in secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with coronary artery disease – Lower left ventricular ejection fraction and incomplete revascularization / T. Takano, K. Tanaka, K. Ozaki, et al. // *Circ J*. – 2018. – Vol. 82. – № 12. – P. 3037–3043.
 113. Take, Y. Fragmented QRS: What is the meaning? / Y. Take, H. Morita // *Indian Pacing Electrophysiol J*. – 2012. – Vol. 12. – № 5. – P. 213–225.
 114. Tan, Y.T. The Pathophysiology of Heart Failure with Normal Ejection Fraction. Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of Both Systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion / Y.T. Tan, F. Wenzelburger, E. Lee, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – № 1. – P. 36–46.
 115. Taqueti, V.R. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction / V.R. Taqueti, S.D. Solomon, A.M. Shah // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – № 10. – P. 840–849.
 116. Terho, H.K. Prevalence and prognostic significance of fragmented QRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or electrocardiographic evidence of cardiac disease / H.K. Terho, J.T. Tikkanen, J.M. Junttila, et al. // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 114. – № 1. – P. 141–147.

117. Timineri, S. Selection of patient for cardiac resynchronization therapy: Role of QT corrected dispersion / S. Timineri, M. Mulé, E. Puzzangara, et al. // PACE. – 2012. – Vol. 35. – № 7. – P. 850–855.
118. Torigoe, K. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction / K. Torigoe, A. Tamura, Y. Kawano, et al. // J Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – № 1. – P. 36–41.
119. Van der Bijl, P. Sudden cardiac death: The role of imaging / P. van der Bijl, V. Delgado, J.J. Bax // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 237. – P. 15–18.
120. Vandenberk, B. Inferior and anterior QRS fragmentation have different prognostic value in patients who received an implantable defibrillator in primary prevention of sudden cardiac death / B. Vandenberk, T. Robyns, G. Goovaerts, et al. // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 243. – P. 223–228.
121. Vandenberk, B. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? / B. Vandenberk, E. Vandael, T. Robyns, et al. // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – № 6. – e003264.
122. Varriale, P. The RSR' complex not related to right bundle branch block: Diagnostic value as a sign of myocardial infarction scar / P. Varriale, B.E. Chryssos // Am Heart J. – 1992. – Vol. 123. – № 2. – P. 369–376.
123. Verrier, R.L. Assessing risk for rehospitalization and cardiac death in patients with heart failure: Can the dynamic duo of heart rate turbulence and T-wave alternans help? / R.L. Verrier // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2018. – Vol. 29. – № 9. – P. 1265–1267.
124. Verrier, R.L. Microvolt T-wave alternans: Physiological basis, methods of measurement, and clinical utility consensus guideline by international society for Holter and noninvasive Electrocardiology / R.L. Verrier, T. Klingenhoben, M. Malik, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – № 13. – P. 1309–1324.
125. Virk, H.U.H. QRS fragmentation: its role in sherlocking the arrhythmogenic heart / H.U.H. Virk, S. Farooq, A.R. Ghani, et al. // J Commun Hosp Int Med Persp. – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 31235.

126. Wu, K.C. Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance Heralds an Adverse Prognosis in Nonischemic Cardiomyopathy / K.C. Wu, R.G. Weiss, D.R. Thiemann, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – № 25. – P. 2414–2421.
127. Xenogiannis, I. Temporal changes of noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: Insights from the PRESERVE-EF study / I. Xenogiannis, K.A. Gatzoulis, P. Flevari, et al.// Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2020. – Vol. 25. – № 1. – P. 1–9.
128. Xie, R. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure / R. Xie, W. Cui, F. Liu, et al. // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 140. – № 2. – P. 255–257.
129. Yildirim, E. The relationship between fragmentation on electrocardiography and in-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction / E. Yildirim, D. Karaçimen, K.S. Özcan, et al. // Med Sci Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 913–919.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1 – Ангиографическая характеристика пациентов исследуемых групп	39
Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики участников исследования	40
Таблица 3 – Дизайн исследования	41
Таблица 4 – Критерии фрагментации QRS-комплекса	42
Таблица 5 – Шкала Gensini	47
Таблица 6 – Клинико-демографические характеристики пациентов сравниваемых групп	49
Таблица 7 – Основные электрокардиографические характеристики пациентов сравниваемых групп	51
Таблица 8 – Электрокардиографические признаки рубцовых изменений миокарда у пациентов сравниваемых групп	53
Таблица 9 – Сравнительный анализ значений QTd_{max} , QTd_{min} , $QTcd_{max}$ и $QTcd_{min}$	61
Таблица 10 – Ангиографическая характеристика сравниваемых групп	65
Таблица 11 – Корреляционный анализ эхокардиографических и ангиографических данных с показателями электрической неоднородности миокарда	68
Таблица 12 – Жалобы пациентов, послужившие причиной обращения за медицинской помощью	80
Таблица 13 – Электрокардиографические характеристики пациентов с разным количеством госпитализаций	81
Таблица 14 – Основные инструментальные показатели в зависимости от наличия госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии	83

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Рисунок 1 – Примеры фрагментированных QRS-комплексов	43
Рисунок 2 – Примеры нормальной (А) и патологической (Б) микровольтной альтернации зубца Т, мкВ	44
Рисунок 3 – Пример оценки турбулентности сердечного ритма у пациента с редкими желудочковыми экстрасистолами	45
Рисунок 4 – Определение максимального и минимального интервалов QT для последующего расчета дисперсии интервала QT	46
Рисунок 5 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у пациентов 1-й группы	54
Рисунок 6 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у пациентов 2-й группы	55
Рисунок 7 – Сравнительный анализ количественного показателя фрагментации (суммы фрагментированных отведений – $\Sigma_{\text{фр}}$) в изучаемых группах	56
Рисунок 8 – Фрагментированные QRS-комплексы в отведениях V_{4-6}	57
Рисунок 9 – Многососудистое поражение коронарных артерий (пациент П., 63 года)	59
Рисунок 10 – Сравнительный анализ абсолютных значений показателя микровольтной альтернации зубца Т у пациентов исследуемых групп	60
Рисунок 11 – Сравнительный анализ значений показателя наклона турбулентности (TS) (мс/RR) в исследуемых группах. Пунктирной линией обозначена нижняя граница нормальных значений TS	63
Рисунок 12 – Качественная оценка желудочковых нарушений ритма (в соответствии с классификацией B. Lown и M. Wolf)	64
Рисунок 13 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 1-й группы	66

Рисунок 14 – Особенности локализации коронарного атеросклероза у пациентов 2-й группы	67
Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности значимого коронарного атеросклероза от значений логистической функции p	70
Рисунок 16 – Электрокардиограмма пациента М., 61 год. Регистрируется фрагментация QRS-комплексов в отведениях III, aVF	73
Рисунок 17 – Эпизод косонисходящей депрессии сегмента ST до -202 мкВ по каналу V2 продолжительностью 2 мин	74
Рисунок 18 – Расчет MAT и QTdmax у пациента М., 61 год	74
Рисунок 19 – Множественные стенозы в бассейне левой коронарной артерии (пациент М., 61 год)	75
Рисунок 20 – Электрокардиограмма пациента Т., 66 лет	77
Рисунок 21 – Результаты коронароангиографии пациента Т., 66 лет (0 баллов по шкале Gensini)	79
Рисунок 22 – Диаграмма размаха значений показателя наклона турбулентности (TS) (мс/RR) в зависимости от количества госпитализаций	82
Рисунок 23 – Частота развития больших сердечно-сосудистых событий в сравниваемых группах	84
Рисунок 24 – Локализация фрагментации QRS-комплексов у больных, перенесших острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию	85
Рисунок 25 – Причины летальных исходов	86
Рисунок 26 – Диаграмма размаха значений количества фрагментированных отведений ($\Sigma_{\text{фр}}$) в зависимости от исхода	87
Рисунок 27 – Фрагмент Холтеровского мониторирования пациентки К., 77 лет	89
Рисунок 28 – Эпизод горизонтальной депрессии сегмента ST в отведении V ₆	89

Рисунок 29 – Определение показателей MAT и QTdmax у пациентки К., 90
77 лет

Рисунок 30 – Электрокардиограмма пациентки К., 77 лет, 91
демонстрирующая развитие острого инфаркта миокарда с подъемом
сегмента ST переднебоковой локализации

Рисунок 31 – Осложненный субтотальный стеноз передней 93
межжелудочковой ветви. А, Б – до стентирования, В – после
стентирования

Рисунок 32 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения 95
бессобытийной выживаемости в зависимости от наличия
патологической дисперсии интервала QTc при максимальных
значениях ЧСС ($QTcd_{max}$) у пациентов с верифицированным
коронарным атеросклерозом (1-я группа+2-я группа)

Рисунок 33 – Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения 96
бессобытийной выживаемости в зависимости от числа пораженных
сосудов

Рисунок 34 – Сравнительный анализ распространенности фрагментации 100
QRS-комплексов у пациентов исследуемых групп

Рисунок 35 – Анализ частоты выявления патологического TS (наклона 102
турбулентности) у пациентов исследуемых групп