

Гордеева Мария Сергеевна

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ
ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ВЫЯВЛЕНИИ СТРУКТУРНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Пармон Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Болдуева Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая

Хирманов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «26» декабря 2022 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2,) и на сайте <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Электрокардиографические исследования остаются ведущими методами диагностики в кардиологии. Так, электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12-ти стандартных отведениях и Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) имеют I класс показаний при обследовании пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР), ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Выявление структурных изменений миокарда, в частности — фиброза (как патологического процесса, играющего центральную роль в развитии систолической и диастолической дисфункции и нарушений ритма) может вносить существенный вклад в тактику ведения пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы. Однако, такие традиционные ЭКГ-признаки фиброза, как наличие патологического зубца Q, замедленное нарастание зубца R не обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Так, по разным данным, чувствительность и специфичность зубца Q в выявлении постинфарктного рубца миокарда составляет 48,8-66% и 75-85% соответственно (Sandler L. и др., 2004; Nadour W. и др., 2018). В исследовании Konno T. и соавт., 2015 г, было показано, что у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) чувствительность патологического зубца Q в выявлении фиброза составляет 7%, специфичность — 97%, точность — 60%. Существует небольшое количество исследований, посвященных оценке диагностической точности такого ЭКГ-критерия, как замедленное нарастание зубца R в выявлении структурных изменений миокарда. Несмотря на то, что этот ЭКГ-критерий по некоторым данным обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) (85-87,2% и 60,9-75%, соответственно), в популяционном исследовании, в которое было включено 20739 человек, положительный предсказательный результат данного показателя для выявления пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы составил всего 7,3% (Kim S и др., 2009).

Исходя из существующих литературных данных, такие показатели изменений деполяризации, как фрагментация fQRS и fЖЭК, ФППЖ, ширина желудочкового эктопического комплекса (ЖЭК), представляются наиболее перспективными для выявления структурных изменений миокарда, в частности — фиброза, с помощью ЭКГ.

В основе формирования fQRS лежит нарушение проведения электрического импульса в области фиброза (как при интерстициальном, так и при мелко- и крупноочаговом фиброзе), в перинфарктной зоне, в ишемизированном миокарде (Das M.K. и др., 2006, Pietrasik G. и др., 2012, Kadı H. и др. 2013). Появление fQRS может быть ассоциировано не только с фиброзными изменениями миокарда, но и с воспалительными процессами инфекционного и неинфекционного генеза (Cetin M. и др. 2012, Sipilä K. и др., 2017). FQRS является предиктором развития желудочковых тахикардий у пациентов со структурной патологией миокарда, острым коронарным синдромом (Rattanawong P. и др., 2018, Ranitya R. и др., 2019, Younis A.S. и др., 2020).

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием у пациентов с различной структурной патологией миокарда получены противоречивые результаты в отношении взаимосвязи фиброза миокарда и fQRS: с одной стороны, было обнаружено, что при наличии fQRS дефекты перфузии выявляются чаще (Konno T. и др., 2015, Ratheendran S. и др., 2020, и др.), с другой, fQRS обладает более низкой чувствительностью и специфичностью по сравнению с наличием патологического зубца Q у пациентов с ИМ и неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (Sadeghi R. и др., 2016). Таким образом, взаимосвязь этого маркера с фиброзными изменениями до конца не определена. Так же этот показатель мало изучен у пациентов с миокардитами, не ясна его взаимосвязь с воспалительными изменениями миокарда.

Еще одним признаком нарушения деполяризации (ее поздней фазы) является ФППЖ. Существует теория, согласно которой он может возникать, в том числе и на фоне фиброза или ишемии миокарда (Macfarlane PW и др. 2015, M. Siva Krothapalli и др., 2017). Ряд авторов предполагает, что и fQRS, и ФППЖ имеют сходные патогенетические механизмы (С. Antzelevitch

и др., 2016, Krothapalli M. И др., 2017, Huikuri. H. и др., 2015). При изучении группы пациентов с кардиомиопатиями неишемического генеза (ДКМП, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (АД/КПЖ), ГКМП, саркоидоз) и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), у пациентов с ФРПЖ отмечалось его более частое срабатывание (Y. Cheng и др., 2017). Но в настоящее время не определена взаимосвязь данного ЭКГ-феномена с фиброзными и воспалительными изменениями миокарда.

В ряде исследований изучалась диагностическая точность ЭКГ, как метода, позволяющего предположить наличие систолической дисфункции левого желудочка. Так, в мета-анализе K. Khunti и соавт. 2004 г, была показана низкая диагностическая точность ЭКГ в выявлении снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ) (чувствительность от 73% до 94%, а специфичность от 20% до 65%). В данном исследовании учитывались такие традиционные неспецифические признаки, как: блокады ножек пучка Гиса, продолжительность QRS-комплекса, признаки перенесенного инфаркта миокарда, замедленное нарастание зубца R в грудных отведениях, признаки гипертрофии ЛЖ.

Необходимо отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2022 г. fQRS и ФРПЖ рекомендовано рассматриваться как факторы высокого риска и учитывать при выборе тактики ведения у пациентов с АД/КПЖ, синдромом Бругада, ИБС (J. Tfelt-Hansen и соавт., 2022). Что еще раз подтверждает важность изучения этих ЭКГ-признаков и при других состояниях и заболеваниях.

Фиброз может развиваться как исход воспалительных заболеваний миокарда (миокардитов). Клинический протокол обследования пациентов с миокардитом включает в себя проведение и МРТ (которая является высокоспецифичным методом диагностики выявления фиброза), и эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) (метод, позволяющий подтвердить наличие фиброза миокарда гистологически, являющийся «золотым стандартом» диагностики фиброза миокарда (Cunningham K. и др., 2006, Stiermaier T. и др., 2017). Следует отметить, что изменения ЭКГ, традиционно описываемые при миокардитах, такие, как элевация и депрессия сегмента ST, инверсия волн T, патологический зубец Q, носят неспецифический характер и не обладают достаточной диагностической значимостью.

ИБС – еще одно заболевание, для которого характерно развитие фиброза миокарда, более того, ИБС стоит рассматривать как наиболее распространенную патологию, ассоциированную с фиброзом. Радиоизотопные методы кардиовизуализации, в частности, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) используются для оценки состояния миокарда у пациентов с ИБС и позволяют с высокой точностью выявлять фиброз и ишемию (Gibbons R. и др., 2011, Prosper A.E. и др., 2017). Традиционные ЭКГ-признаки фиброза миокарда не обладают достаточно высокой информативностью в этой группе пациентов, следовательно, необходимо изучение новых ЭКГ-признаков, потенциально способных предсказать наличие фиброза и среди пациентов с ИБС.

Выявление фиброза миокарда имеет высокую значимость в стратификации риска пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы, так как его прогрессирование лежит в основе развития систолической и диастолической дисфункции миокарда и возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма. Крайне важно выявлять пациентов с сердечной недостаточностью уже на ранних стадиях заболевания (с пограничным снижением ФВ). Однако в рутинной кардиологической практике недостаточно методов, позволяющих на ранних этапах обследования заподозрить его наличие. Существует ряд электрокардиографических показателей, характеризующих нарушения деполяризации, потенциально способных предсказать наличие фиброзных изменений и систолической дисфункции левого желудочка. Изучение таких ЭКГ-признаков, как fQRS, ФРПЖ, ширина ЖЭК у пациентов с поражением миокарда различного генеза и сопоставление с высокочувствительными кардиовизуализирующими методиками (МРТ, ОФЭКТ) и ЭМБ играет важную роль в поиске новых ЭКГ-признаков структурных изменений миокарда.

Цель исследования

Определить значение электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации желудочков: фрагментации QRS синусовых и желудочковых эктопических комплексов, феномена ранней реполяризации желудочков, продолжительности желудочкового эктопического комплекса в выявлении структурных изменений миокарда.

Задачи исследования

1. Изучить электрокардиографические признаки, отражающие нарушения процессов деполяризации желудочков: фрагментацию QRS синусовых и эктопических комплексов и феномен ранней реполяризации желудочков (встречаемость, морфология, распределение по отведениям), характеристики желудочковых эктопических комплексов (количество, максимальная продолжительность комплексов, фрагментация) у пациентов с наличием фиброза миокарда различного (ишемического и неишемического) генеза и воспаления миокарда.

2. Проанализировать взаимосвязь между электрокардиографическими признаками, отражающими нарушения деполяризации желудочков и изменениями миокарда, выявленными с помощью кардиовизуализирующих методик (магнитно-резонансной томографии, эхокардиографии), гистологического исследования.

3. Сопоставить электрокардиографические признаки, отражающие нарушения процессов деполяризации желудочков: фрагментацию узкого и широкого QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков с особенностями перфузии миокарда, выявляемыми при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

4. Определить диагностическую значимость электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации желудочков в выявлении фиброза и воспаления миокарда при сопоставлении результатов электрокардиографии с результатами магнитно-резонансной томографии, эндомиокардиальной биопсии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

5. Изучить взаимосвязь электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации желудочков (фрагментации QRS синусовых комплексов и феномена ранней реполяризации желудочков) с наличием и выраженностью систолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Научная новизна

Показано, что такие электрокардиографические признаки, как фрагментация QRS синусовых и эктопических комплексов, феномен ранней реполяризации желудочков и максимальная продолжительность желудочковых эктопических комплексов ассоциированы с выраженными структурными изменениями миокарда и чаще регистрируются при сочетании фиброзных и воспалительных изменений миокарда.

Доказано, что фрагментация QRS синусовых и эктопических комплексов являются информативными для выявления очагового фиброза миокарда как ишемического, так и неишемического генеза.

Установлено, что фрагментация QRS синусовых комплексов у пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциирована не только с наличием, но и с объемом постинфарктного заместительного фиброза.

Обнаружена взаимосвязь между наличием феномена ранней реполяризации желудочков и признаками воспаления миокарда, однако, не выявлена ассоциация феномена ранней реполяризации желудочков с фиброзом миокарда, как ишемического, так и неишемического генеза.

Продемонстрировано, что фрагментация QRS синусовых комплексов ассоциирована со снижением фракции выброса левого желудочка и имеет наибольшее прогностическое значение среди других электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации для выявления промежуточного снижения фракции выброса левого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе проанализирована взаимосвязь таких электрокардиографических признаков, как фрагментация QRS синусовых и эктопических комплексов, феномен ранней реполяризации желудочков и максимальная продолжительность желудочковых эктопических комплексов с различными структурными изменениями миокарда.

Установлено, что фрагментацию QRS синусовых и эктопических комплексов следует рассматривать как признак, указывающий на наличие фиброза миокарда ишемического и неишемического генеза.

Доказано, что феномен ранней реполяризации желудочков может указывать на наличие воспалительных изменений миокарда.

Фрагментация QRS синусовых комплексов ассоциирована со снижением фракции выброса левого желудочка и имеет наибольшее прогностическое значение среди других электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации для выявления промежуточного снижения фракции выброса левого желудочка.

Методология и методы исследования

Методы, которые были использованы при проведении работы, являются современными и соответствуют имеющимся стандартам обследования кардиологических пациентов. Примененные методы статистической обработки данных являются актуальными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов и отвечает поставленным в работе задачам.

Положения, выносимые на защиту

1. Фрагментация QRS синусовых комплексов ассоциирована с наличием очагового фиброза миокарда, выявляемого с помощью кардиовизуализирующих методик (магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.), как у пациентов с ишемической болезнью сердца, так и у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза.

2. Ширина и фрагментация желудочкового эктопического комплекса и феномен ранней реполяризации желудочков ассоциированы с воспалительными изменениями миокарда.

3. Определение электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации (фрагментации QRS синусовых и эктопических комплексов, феномена ранней реполяризации желудочков и максимальной продолжительности желудочковых эктопических комплексов) вносит вклад в риск-стратификацию желудочковых нарушений ритма у пациентов с миокардитами и ишемической болезнью сердца.

4. Фрагментация QRS синусовых комплексов обладает наибольшей значимостью среди электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации для выявления пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка и может указывать на промежуточное снижение фракции выброса левого желудочка.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность работы подтверждена достаточным для решения поставленных задач количеством наблюдений, современными методами исследования, используемыми в работе. Статистический анализ проведен с использованием соответствующих методов обработки и подходящих критериев оценки результатов.

Результаты работы представлены на всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-ом Международном форуме молодых кардиологов РКО» (2016 г), Европейском конгрессе кардиологов (2016 г), X Всероссийской конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (2016 г), Российском национальном конгрессе кардиологов (2017 г), Heart Rhythm Congress (2017 г). XIII Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ (2018 г), 19-ом конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и

неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (2018 г), Европейском конгрессе кардиологов (2019 г), 23-ем Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (2022 г), IV Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (2022 г).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, в том числе 4 работы опубликованы в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Личный вклад автора

Автором выбрано направление исследования, предложен дизайн исследования, сформулированы цели и задачи, проведен анализ литературных данных. Автор обработал имеющиеся данные анамнеза, результаты обследований пациентов согласно дизайну исследования. Автор самостоятельно выполнил анализ ЭКГ и ХМ-ЭКГ включенных в исследование пациентов с определением электрокардиографических признаков, анализируемых в данной работе. Автор принимал участие в статистической обработке полученных данных, самостоятельно выполнил анализ и интерпретацию полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 33 таблицы и 33 рисунка. Указатель литературы включает 191 источника, из них 8 отечественных и 183 зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа представляет собой ретроспективную оценку результатов обследования пациентов, проходивших лечение или наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации со структурными изменениями миокарда различного генеза (ишемического, постмиокардитического) и проспективное наблюдение за пациентами со структурными изменениями миокарда ишемического генеза.

Электрокардиографические параметры оценивались на основании анализа результатов записи одномоментной ЭКГ в 12-ти каналах, а также результатов холтеровского мониторирования ЭКГ. ЭКГ выполнялась всем пациентам в положении лежа, в 12-ти общепринятых отведениях при стандартных настройках. Анализ электрокардиографических маркеров нарушения деполяризации проводилась двумя исследователями независимо друг от друга. Исследования проводились на базе НИЛ Электрокардиологии (зав. НИЛ к.м.н. Трешкур Т.В).

При анализе ЭКГ записей оценивались признаки нарушения процессов деполяризации:

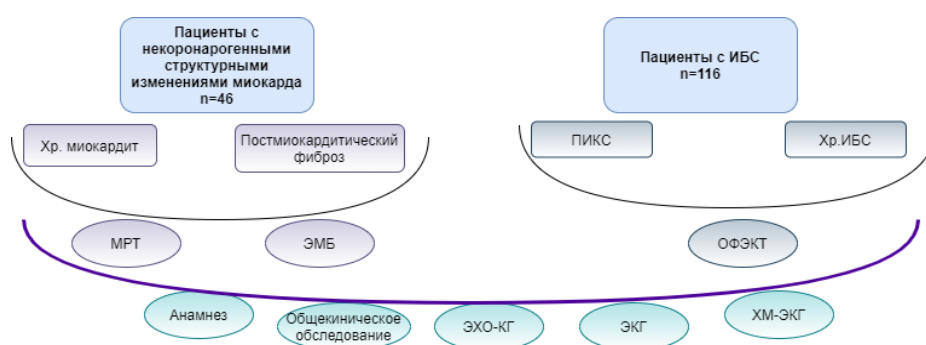
- **FQRS** комплекса оценивалась как в узких комплексах QRS, так и в широких по критериям Das M. и др. 2006 г. В узком комплексе QRS (<100мсек) определялась при наличии дополнительного зубца R или зазубрины зубца R (или зубца S) в двух смежных отведениях, отвечающих за одну зону кровоснабжения; в широком комплексе QRS (>120мсек), а именно при полной БПНПГ, полной БЛНПГ, в ЖЭК — как наличие > 2 зубцов R (R') или > 2 зазубрин зубца

- R или зубца S в ≥ 2 смежных отведениях соответствующих передней стенке ЛЖ (V1-V5) или в ≥ 2 отведениях соответствующих боковой стенке (I, aVL и V6) или в ≥ 2 отведениях соответствующих нижней стенке ЛЖ (II, III и aVF). В случае, если ЖЭК имеет только 2 зазубрины зубца R, его считали фрагментированным, если расстояние между зазубринами > 40 мсек.

- **ФРРЖ** определялся по критериям «Консенсуса по определению паттерна ранней реполяризации желудочков» Macfarlane P.W. и др., 2015 г, согласно которым за ФРРЖ принимали наличие зазубрины или волны в конце QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J должен быть больше или равен 0.1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений с V1 по V3.

- **Максимальная продолжительность ЖЭК** оценивалась при анализе ХМ-ЭКГ; Оценка всех ЭКГ-признаков нарушения деполяризации проводились вручную, двумя исследователями, независимо друг от друга.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



ЭХО-КГ — эхокардиография; ЭКГ — электрокардиография; ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомикардиальная биопсия; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; fQRS — фрагментация QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса.

Рисунок 1 — Дизайн исследования

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования No075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., USA). Для анализа и сравнения групп были применены: непараметрический критерий Манна-Уитни. Характеристики групп описывались с помощью медиан и квартилей, метод хи-квадрат с вычислением p с использованием точного критерия Фишера, линейный дискриминантный анализ. При анализе ассоциаций ЭКГ-признаков с классифицирующими показателями вычислялись их информационные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результатов и диагностическая точность), а также каппа-критерий и значимость связи (по точному критерию Фишера). Информативными маркерами считаются такие, все информационные характеристики у которых больше 50%.

Описание исследуемых групп

1. Пациенты с подозрением на наличие фиброза миокарда некоронарогенного генеза

В исследование включено 46 пациентов (78,3% мужчин, возраст: медиана 47,5, квартили 37;56,5) с подозрением на миокардит, проходивших обследование или лечение в

НМИЦ им. В.А.Алмазова в период с 2012 по 2016 г. Клиническое описание группы в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с подозрением на миокардит

Показатель	N (%)
Желудочковая экстрасистолия	
Менее 500 ЖЭК	28 (60,9)
500-1000 ЖЭК	2 (4,3)
1000-10000 ЖЭК	4 (8,7)
Более 10000 ЖЭК	5 (10,8)
Желудочковая тахикардия	
Неустойчивая ЖТ	18 (39,1)
Устойчивая ЖТ	2 (4,3)
Проявления ХСН	
0-1 ФК	22 (47,8)
2 ФК	24 (52,2)
3 ФК	2 (4,3)
4 ФК	0
Гипертоническая болезнь	30 (65,2)
Фибрилляция предсердий	21 (45,6)

Примечания: ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФК — функциональный класс по NYHA

По результатам ЭМБ, как метода, являющегося «золотым стандартом» выявления структурных изменений миокарда, пациенты были разделены на 3 группы (таблица 2).

Таблица 2 — Разделение пациентов на группы в зависимости от наличия фиброза и/или воспаления миокарда по данным магнитно-резонансной томографии и эндомикардиальной биопсии

Метод диагностики	Признак	Группа 1 (N=20(%))	Группа 2 (N=20(%))	Группа 3 (N=6(%))
ЭМБ	≥ 7 CD3+ на 1 мм ² , n (%)	20 (100)	0 (0)	0 (0)
	Фиброз, n (%)	16 (80)	15 (75)	0 (0)
МРТ	Отек/гиперемия (T1-ВИ, T2-ВИ), n (%)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
	Фиброз (LGE), n (%)	12 (60)	10 (50)	0 (0)

Примечания: LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление; T1-ВИ — T1-взвешенные изображения; T2-ВИ — T1-взвешенные изображения; ЭМБ — эндомикардиальная биопсия; МРТ — магнитно-резонансная терапия; Группа 1 — пациенты с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда; Группа 2 — пациенты с фиброзом миокарда, без признаков воспаления; Группа 3 — пациенты без структурных изменений миокарда по данным МРТ и ЭМБ

По данным МРТ изменения регистрировались в интрамуральных и субэпикардиальных участках миокарда. Субэндокардиальная задержка контрастного вещества, более характерная для ишемических изменений, выявлена не была.

2. Пациенты с подозрением на наличие фиброза миокарда ишемического генеза.

В исследование включено 116 пациентов, проходивших обследование или лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова, которым выполнялась ОФЭКТ (68,9% мужчин, возраст 61 (медиана), квартили: 53; 66). В таблице 3 представлена клиническая характеристика пациентов.

Таблица 3 — Клиническая характеристика пациентов с подозрением на наличие ишемической болезни сердца

Всего	n (%) или медиана (квартили)	Всего	n (%) или медиана (квартили)
N	116	ФК ХСН	
Пол, мужской	79 (68,9%)	I ф.к.	11 (9,5%)
Возраст	61 (53; 66)	II ф.к.	64 (55,2%)
ИМ в анамнезе	59 (50,9%)	III ф.к.	2 (1,7%)
ГБ в анамнезе	111 (87,1%)	IV ф.к.	0
Клиника стенокардии		ЭХО-КГ	
I ф.к.	1 (0,9%)	ФВ	55 (35;61,5)
II ф.к.	36 (31,0%)	КДО	96,5 (84;142)
III ф.к.	6 (5,2%)	КСО	31 (28; 64,5)
IV ф.к.	0 (0%)	МЖП	11 (10;12)
АКШ в анамнезе, всего	9 (7,8%)	ЭКГ	
ОФЭКТ		Продолжительность QRS	100 (92;111)
Без дефектов перфузии	36 (31,0%)	Патологический Q	36 (31,0%)
Обратимые дефекты перфузии	23, (19,8%)	Замедленное нарастание амплитуды волны R	9 (7,8%)
Частично-обратимые дефекты перфузии	23 (19,8%)	Фрагментация QRS	32 (27,6%)
Стабильные дефекты перфузии	34 (29,3%)	ЧКВ в анамнезе, всего	32 (27,6%)
КАГ(после ОФЭКТ), всего	50 (43,1%)	ПМЖА	16 (50,0%)
Гемодинамически значимые стенозы по КАГ, всего	23 (46%)	ПКА	7 (21,9%)
ПМЖА	9 (39,1%)	Ствол ЛКА	3 (9,4%)
ПКА	3 (13,0)	ОА	2 (6,3%)
Ствол ЛКА	1 (4,3%)	ЗМЖВ	3 (9,4%)
ОА	5 (21,7%)	АКШ(после ОФЭКТ), всего	6 (5,2%)
ЗМЖВ	1 (4,3%)		
Многососудистое поражение	6 (26,1%)		

Примечания: ф.к. — функциональный класс; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ПКА — правая коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь; КАГ — коронароангиография

По результатам оценки данных, полученных в ходе выполнения перфузионной ОФЭКТ пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от вида выявленных дефектов перфузии (таблица 4).

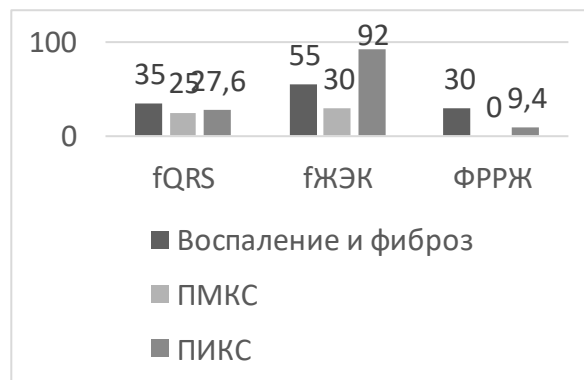
Таблица 4 — Разделение пациентов на группы по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Группа	Вид дефектов перфузии	Количество пациентов, n (%)
1	стабильные	34 (29,3)
2	частично-обратимые	23 (19,8)
3	обратимые	23 (19,8)
4	без дефектов перфузии	36 (31,0)

Результаты и обсуждение

1. Общее описание ЭКГ-признаков нарушения деполяризации в исследуемых группах

Исследуемые ЭКГ-признаки нарушения деполяризации: fQRS, fЖЭК и ФРРЖ были зарегистрированы более, чем у половины обследованных пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда (т.е. у пациентов с хроническим миокардитом) и у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (при этом fЖЭК у пациентов с ПИКС выявлена почти у всех: 92% обследованных), у трети пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом и значительно реже (от 0 для fQRS до 33,3% для fЖЭК) в группах без структурных изменений миокарда (по данным МРТ, ЭМБ, ОФЭКТ) (рисунок 2).



Примечания: fQRS — фрагментация QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; ПМКС — постмиокардитический кардиосклероз; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Рисунок 2 — Встречаемость исследуемых электрокардиографических признаков нарушения процессов деполяризации у пациентов с различными структурными изменениями миокарда

Определение риск-стратификационной значимости этих ЭКГ-признаков не было целью нашей работы. Хотя следует отметить, что во всех группах и fQRS, и fЖЭК, и ФРРЖ чаще встречались в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ, что может свидетельствовать о более неблагоприятном прогнозе, определить, насколько это верно, помогут дальнейшие исследования.

Обращает на себя внимание тот факт, что ФРРЖ чаще регистрировался в виде зазубрины во всех трех группах пациентов. Несмотря на то, что всегда проводился анализ морфологии ФРРЖ, исследования в которых морфология ФРРЖ сопоставлялась с клиническими данными, практически отсутствуют, только в работе Zhang Z. и др., 2015, было продемонстрировано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда именно J-паттерн в виде зазубрины ассоциирован с развитием ЖТ.

2. Фрагментация синусовых QRS-комплексов

По данным литературы fQRS в наибольшей степени изучена у пациентов с ИБС, у них продемонстрирована взаимосвязь этого ЭКГ-признака с фиброзными (рубцовыми) изменениями миокарда. Мы изучили fQRS у пациентов с подозреваемой или подтвержденной ИБС, сопоставив ЭКГ с результатами ОФЭКТ. В нашем исследовании fQRS достоверно чаще регистрировалась у пациентов со стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ (таблица 5), что подтверждает имеющиеся представления о патогенезе данного ЭКГ-признака, т.е. fQRS отражает нарушение проведения электрического импульса на фоне рубцовой ткани, в периинфарктной зоне.

На рисунке 3 представлен пример ЭКГ с fQRS у пациентки с постинфарктным кардиосклерозом, подтвержденным по данным ОФЭКТ.



Примечания: Фрагментированные широкие комплексы QRS в отведениях II, III, aVL, aVF (скорость записи ЭКГ 25 мм/с).

Рисунок 3 — Пример электрокардиограммы пациентки П., 80 лет с фрагментацией QRS-комплекса на фоне постинфарктного кардиосклероза, подтвержденного данными однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Таблица 5 — Встречаемость нарушений деполяризации (фрагментации QRS-комплекса и феномена ранней реполяризации желудочков) по результатам электрокардиографии у пациентов с предполагаемой/подтвержденной ишемической болезнью сердца

Группа	FQRS, n (%)	ФРПЖ, n (%)	Традиционные ЭКГ-признаки рубцовых изменений миокарда (патологический зубец Q и/или замедленное нарастание зубца R)
1	15 (44,1)	2 (5,9)	25 (73,5)
2	12 (52,2)	2 (8,7)	12 (52,2)
3	3 (13,0)	3 (13,0)	4 (17,5)
4	2 (5,5)	4 (11,1)	1 (2,8)

Примечания: FQRS — фрагментация синусового комплекса; ФРПЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; группы пациентов: 1 — со стабильными дефектами перфузии, 2 — с частично-обратимыми дефектами перфузии, 3 — с обратимыми дефектами перфузии, 4 — без дефектов перфузии.

У трети пациентов (32,1%) с подтвержденными по данным ОФЭКТ рубцовыми изменениями миокарда не было выявлено классических ЭКГ-признаков рубцовых изменений (зубец Q, замедленное нарастание волны R), однако, регистрировалась fQRS (рисунок 4). Данные результаты подтверждают важность использования этого ЭКГ-признака в рутинной практике.



Рисунок 4 — Частота встречаемости электрокардиографических маркеров нарушения деполаризации у пациентов со стабильными дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

В рамках проспективной части исследования был проведен телефонный опрос пациентов, средний период наблюдения составил 29,2 месяца ($\pm 12,9$ месяцев). В качестве конечных точек были приняты: госпитализации по поводу декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, ИМ, ОНМК, реваскуляризация миокарда (АКШ или ЧКВ), наличие клиники стенокардии, имплантация кардиостимулятора, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. В среднем за 2,5 года наблюдения почти у половины пациентов регистрировалась клиника стенокардии напряжения, у трети пациентов были госпитализации по поводу ССЗ. Наиболее часто все конечные точки регистрировались у пациентов с большим объемом дефектов перфузии, в этой же группе чаще регистрировалась fQRS ($p < 0,05$).

Ранее исследователями описывалось, что fQRS чаще встречается у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий по сравнению со здоровыми лицами. Мы также зарегистрировали более высокую встречаемость fQRS в данной группе по сравнению с группой пациентов без дефектов перфузии (таблица 6). Однако в нашем исследовании, в целом, fQRS определялась реже, чем, например, в работах Korkmaz A. и др. и Caliskan B. и др. (13,3%, 54,8% и 70%, соотв.). Вероятно, данные различия связаны с тем, что в указанных работах не выделялись отдельно пациенты с частично-обратимыми дефектами перфузии.

Мы установили, что у пациентов со стабильными дефектами fQRS комплекса была ассоциирована с большими размерами дефектов перфузии (индекс нарушения перфузии - 16,7 и 10,9 соотв., площадь дефектов перфузии в покое — 28,5% и 21,1% соотв.) (таблица 6).

Таблица 6 — Особенности дефектов перфузии у пациентов со стабильными дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и сопоставление с наличием фрагментации QRS-комплекса у пациентов со структурными изменениями ишемического генеза

	Индекс нарушения перфузии в покое	Общий перфузионный дефицит в покое (%)	Площадь дефекта перфузии в покое (%)
С fQRS	16,7	25,2	28,5
Без fQRS	10,9	13,8	21,1

Примечания: * Средние значения fQRS — фрагментация QRS-комплекса

Известно, что объем рубцовой ткани миокарда является важным риск-стратификационным маркером, таким образом, fQRS следует рассматривать и как ЭКГ-признак, указывающий на более высокий риск развития ЖНП у пациентов с ИБС.

При оценке отдаленного прогноза была выявлена взаимосвязь fQRS с плохим прогнозом у пациентов с ИБС (у пациентов с fQRS чаще наблюдались такие конечные точки, как госпитализация, клиника стенокардии, реваскуляризация) (таблица 7).

Таблица 7 — Сопоставление частоты встречаемости конечных точек и наличия маркеров, отражающих нарушения деполяризации, в зависимости от объема дефектов перфузии у пациентов с подозрением на наличие фиброза миокарда ишемического генеза

Группы пациентов в зависимости от объемов дефектов перфузии, n (%)					
	1 (SSS = 0)	2 (SSS < 4)	3 (SSS = 4-7)	4 (SSS = 8-11)	5 (SSS > 12)
Конечные точки					
Госпитализация	2 (8)	4 (40)	3 (33,3)	5 (45,4)	10 (76,9)
ИМ	0	0	0	0	0
ОНМК	0	1 (10)	0	0	0
АКШ/ЧКВ	0	2 (20)	1 (11,1)	3 (27,3)	8 (61,5)
Клиника стенокардии	9 (36)	5 (50)	7 (77,8)	8 (72,7)	8 (61,5)
Имплантация кардиостимулятора	0	0	0	0	1 (7,7)
Смерть от ССЗ	1 (4)	0	0	0	0
ЭКГ-маркеры нарушения деполяризации					
fQRS	1 (4,0)	2 (20,0)	2 (22,0)	4 (36,0)	6 (46,2)
ФРПЖ	4 (16,0)	0	2 (22,2)	2 (18,2)	0

Примечания: SSS — индекс нарушения перфузии на фоне нагрузочной пробы (Summary Stress Score); ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство; ФРПЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; fQRS — фрагментация QRS-комплекса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Наиболее часто, по нашим данным, fQRS регистрировалась у пациентов с частично-обратимыми дефектами перфузии (таблица 5), которые свидетельствуют о наличии рубца и остаточной ишемии в периинфарктной зоне. При этом мы не выявили зависимости между fQRS и площадью дефектов перфузии у пациентов с частично-обратимыми дефектами перфузии. Известно, что наиболее неблагоприятными в отношении развития аритмий являются не стабильные рубцовые зоны миокарда, а участки, в которых чередуются зоны здорового миокарда и фиброза. Можно предположить, что fQRS в данном случае отражает выраженную структурную неоднородность миокарда, независимо от размеров дефектов и может указывать на более неблагоприятный прогноз.

При неишемических кардиомиопатиях fQRS была изучена в небольшом количестве исследований. Было продемонстрировано, что fQRS ассоциирована с фиброзом и диссинхронией у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией, а также с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма, например, у пациентов с кардиомиопатией Чагаса и гранулематозным миокардитом при саркаидозе (Roukoz H. и др., 2015, Varanchuk A. др., 2015). Однако не анализировалась взаимосвязь между воспалительными изменениями миокарда и fQRS. Хотя известно, что при миокардитах происходит повреждение клеток миокарда, активация гуморального и клеточного иммунитета, выброс медиаторов воспаления, высвобождение лизосомальных энзимов, молекул адгезии, простагландинов, кининов и других веществ, а также развитие некроза/апоптоза кардиомиоцитов с заместительным или интерстициальным фиброзом миокарда. Все эти процессы создают условия для возникновения электрической нестабильности миокарда, проявления которой регистрируются на ЭКГ, в том числе и в виде fQRS.

Мы проанализировали данный маркер в группе пациентов с хроническим миокардитом, а также, изучили его взаимосвязь с воспалением (при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ) (таблица 8).

Таблица 8 — Встречаемость фрагментации синусового и эктопических комплексов пациентов с хроническим миокардитом и постмиокардитическим кардиосклерозом

Подгруппа пациентов	FQRS, n (%)	ФЖЭК, n (%)
С сочетанием воспалительных и фиброзных изменений	7 (35,0)	11 (55,0)
С фиброзными изменениями	5 (25)	6 (30,0)
Без структурных изменений миокарда	0 (0)	2 (33,3)

Примечания: FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса, ФЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса

Чаще всего fQRS (35%) регистрировалась в группе пациентов с хроническим миокардитом; вероятно, это обусловлено наиболее выраженными структурными изменениями миокарда в данной группе (сочетанием фиброза и воспаления). Тот факт, что в группе пациентов только с постмиокардитическим фиброзом миокарда, без признаков воспаления, fQRS встречалась реже (35% и 25% соотв.), позволяет предположить, что воспаление также вносит существенный вклад в генез фрагментации синусовых и эктопических комплексов. Существуют работы, в которых была выявлена взаимосвязь между fQRS и наличием системного воспаления, что еще раз подтверждает данное предположение.

Мы установили, что у пациентов с fQRS была большая ширина синусовых комплексов: при сравнении по количественным показателям по критерию Манна-Уитни установлено, что у пациентов с fQRS ширина QRS была больше (медиана — 95; (квартили: 86; 100) и медиана — 117; (квартили: 100; 144), соответственно), а в результате дискриминантного анализа была выделена комбинация следующих показателей, ассоциированных с fQRS: КДО и КСО ЛЖ, продолжительность синусовых комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки, что свидетельствует о более выраженных структурных изменениях миокарда у пациентов с наличием fQRS.

Полученные нами результаты сходны с описанными в литературе (Oner E. и др, 2015). Учитывая, что fQRS, определяется при проведении рутинной ЭКГ, данные результаты подтверждают значимость этого маркера в выявлении пациентов со структурными изменениями миокарда. Кроме того, мы можем подтвердить значимость fQRS в исследуемой когорте пациентов как маркера, ассоциированного с риском развития ЖНР.

3. Фрагментация желудочковых эктопических комплексов

Еще в 2008 г Das M. и др доказали, что фЖЭК наравне с fQRS, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления фиброза миокарда у пациентов с ИБС, а также ассоциирована с высоким риском внезапной смерти. Ozawa K и др. в 2013 г выявили взаимосвязь между фЖЭК и наличием фиброза миокарда по данным компьютерной томографии у пациентов с ГКМП, но в доступной литературе не встретились работы, в которых фЖЭК изучалась бы у пациентов с миокардитами.

В нашей работе фЖЭК чаще всего (92%) регистрировалась у пациентов с рубцовыми (стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ) (таблица 6). У пациентов с миокардитами фЖЭК встречалась более чем в полтора раза чаще, чем fQRS (55% и 35% соотв.) и также, как и fQRS, наиболее часто (55%) регистрировалась у пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда, что также свидетельствует о роли воспаления в генезе данного ЭКГ-маркера (таблица 9).

Стоит отметить, что в нашем исследовании также были пациенты без структурных изменений миокарда по данным МРТ и ЭМБ, у которых мы не выявили fQRS, но зато обнаружили фЖЭК. Однако в данную группу вошли пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий), следовательно, нельзя считать, что данное проявление ЭНМ является «идиопатическим», и, можно предположить, что в данном случае, фЖЭК отражает начальные этапы ремоделирования миокарда.

Мы не нашли публикаций, посвященных изучению взаимосвязи fЖЭК и систолической дисфункции миокарда, но по нашим данным, fЖЭК была ассоциирована с большим КДО ЛЖ: сравнение по количественным показателям по критерию Манна-Уитни показало, что у пациентов с fЖЭК регистрировался больший КДО ЛЖ ($p=0,03$), (125; (110; 167) и 180; (125; 274) соответственно, $p=0,03$, что подтверждает более выраженные структурные изменения миокарда и это следует учитывать при формировании представления о больном во время рутинной оценки ЭКГ.

4. Феномен ранней реполяризации желудочков

ФРРЖ мало изучен у пациентов с воспалительными изменениями миокарда. Только в одной работе был проанализирован ФРРЖ у пациентов с острым вирусным или идиопатическим острым миокардитом (Mian-Said A. и др., 2000). В нашей работе он был выявлен у 30% пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда и не был зарегистрирован у пациентов только с фиброзными изменениями миокарда, однако был выявлен у 1 (16,7%) пациента в группе без структурных изменений миокарда (таблица 9).

Таблица 9 — Встречаемость феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с подозрением на наличие структурных изменений миокарда воспалительного генеза

Подгруппа	ФРРЖ, n (%)
Сочетание воспалительных и фиброзных изменений	6 (30,0)
Фиброзные изменения	0
Без структурных изменений	1 (16,7)

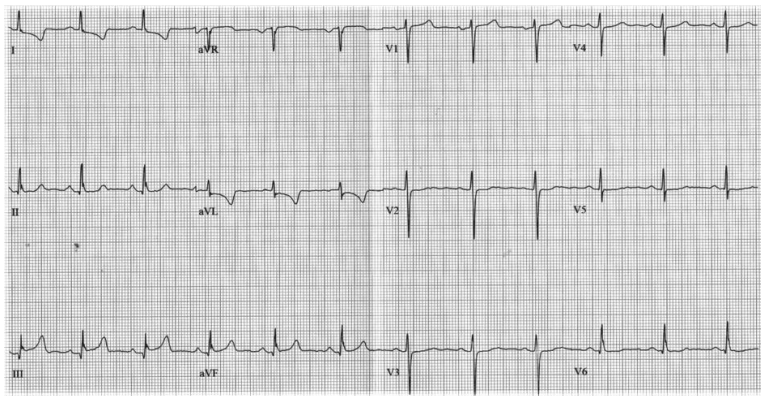
Примечания: ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков, (n – 46)

Доказано, что ФРРЖ может быть следствием нарушения тока калия в ионных каналах КМЦ (Yan G. и др, 1996), на которые, в свою очередь, могут воздействовать различные гуморальные и клеточные факторы, участвующие в воспалительном ответе при миокардитах (Stumpf C. и др., 2016). Таким образом, нельзя исключить, что появление ФРРЖ было обусловлено именно воспалительными изменениями. Их вклад в появление ФРРЖ изучен мало, однако также, как и в случае с fQRS, существует несколько работ, где была выявлена взаимосвязь между ФРРЖ и системным воспалением: в работе Stumpf C. и др., 2016 г, была продемонстрирована корреляция между ФРРЖ и повышенным уровнем интерлейкина-6, Mastrodonato M. и др. 2016 г, обнаружили, что у пациентов с псориазом ФРРЖ встречается чаще, чем в контрольной группе. Нарушение проведения электрического импульса на фоне структурных, в том числе и фиброзных изменений миокарда — еще один механизм, сходный с fQRS, который может лежать в основе возникновения ФРРЖ. Однако, факт отсутствия ФРРЖ у пациентов с хроническим миокардитом без признаков воспаления, позволяет думать, что именно воспаление является наиболее значимым фактором в патогенезе ФРРЖ в изучаемой когорте пациентов. Еще один патогенетический механизм возникновения ФРРЖ — это генетически-детерминированные каналопатии, однако их анализ не входил в задачи данного исследования. Также не анализировались результаты обследования пациентов с острой фазой миокардита, то есть с воспалительными, но без фиброзных изменений миокарда, что явилось ограничением данной работы.

ФРРЖ достоверно чаще регистрировался у более молодых пациентов (26; (23;45) и 49; (39;58), $p=0,006$). Исходя из критериев дифференциальной диагностики ФРРЖ, предложенных С. Antzelevitch и др. в 2016 г, у более молодых пациентов ФРРЖ чаще ассоциирован с каналопатиями, а у пожилых пациентов — с фиброзными изменениями миокарда. В нашем исследовании воспаление также было ассоциировано с более молодым возрастом. По результатам дискриминантного анализа наиболее значимым оказалось сочетание таких признаков, связанных с ФРРЖ, как возраст (пациенты с ФРРЖ были моложе, чем без него), КДО ЛЖ (больше у пациентов с ФРРЖ) и количество ЖЭК в час. Также, как и в случае с fQRS, это свидетельствует о более выраженной структурной патологии миокарда у пациентов с ФРРЖ и риском возникновения ЖНР, но, в отличие от фрагментации, связи с фиброзом установлено не

было. Полученные результаты подтверждают необходимость использования ФРРЖ в рутинной клинической практике не только для стратификации риска ВСС, но и для выявления неишемических пациентов со снижением систолической функции ЛЖ и признаками воспаления.

В своей работе мы не установили взаимосвязи между ФРРЖ и дефектами перфузии миокарда по данным ОФЭКТ. Фиброз миокарда является только одним из возможных механизмов, лежащих в основе ФРРЖ, и, учитывая результаты нашей работы: при ИБС ФРРЖ выявляется не часто (ФРРЖ был выявлен только у 5,9% со стабильными дефектами и у 13% — с обратимыми (таблица 6)). ФРРЖ не может рассматриваться, как маркер фиброза миокарда у пациентов с ИБС. На рисунке 5 представлен пример ЭКГ с ФРРЖ у пациентки с обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ.



Примечания: ФРРЖ в виде зазубрины в отведениях II, III, aVF с подъемом сегмента ST (скорость записи ЭКГ 25 мм/с).

Рисунок 5— Пример электрокардиограммы пациентки О., 55 лет, с подозрением на ишемическую болезнь сердца с обратимыми дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

При анализе взаимосвязи структурных изменений миокарда и данных, полученных в результате выполнения ЭХО-КГ и ХМ-ЭКГ, было установлено, что с воспалением ассоциировано большое количество ЖЭК в час и в сутки (85 против 6, соответственно ($p=0,05$), большая продолжительность ЖЭК (152 мс (132;171) и 167 мс (160;184) соответственно, $p=0,02$), а также более молодой возраст (средний возраст в группе без признаков воспаления — 49; (43; 58), в группе с воспалением — 34; (24; 40), $p=0,01$).

Необходимо отметить, что взаимосвязь между количеством и продолжительностью ЖЭК была выявлена при сравнении с воспалением, подтвержденным с помощью ЭМБ, при использовании же только результатов МРТ для диагностики воспаления, была выявлена ассоциация только с возрастом. Возможно, данные различия можно объяснить тем, что МРТ, как метод диагностики хронического миокардита, обладает меньшей, по сравнению с ЭМБ, чувствительностью и специфичностью (Matthias G. В и др., 2009). Взаимосвязь с возрастом, как и выявленная ранее при анализе ФРРЖ, обусловлена клинической характеристикой группы и особенностью течения заболевания.

5. Ширина желудочковых эктопических комплексов

Наименее изученным из исследуемых нами ЭКГ-признаков нарушения деполяризации является ширина ЖЭК. Мы установили, что у пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда ширина ЖЭК была больше, чем у пациентов без структурных изменений миокарда (152мс (132; 171) и 167 мс (160; 184) соотв., $p=0,02$). Учитывая, что этот показатель отражает структурные изменения миокарда и по имеющимся литературным данным он ассоциирован со сниженной ФВ, развитием кардиомиопатии на фоне ЖНР и высоким риском ВСС, пациентам с широкими ЖЭК при последующем наблюдении следует уделить больше внимания.

Анализ взаимосвязи изучаемых клинико-диагностических показателей со структурными изменениями миокарда

При анализе ассоциации изучаемых количественных клинико-диагностических параметров (возраст, ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщина МЖП, продолжительность QRS синусового и эктопического комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки) с фиброзом была установлена связь между фиброзом и количеством ЖЭК в час ($p=0,007$) и в сутки ($p=0,006$) и тремя показателями структурных изменений миокарда (ФВ ($p=0,02$), КСР ЛЖ ($p=0,009$), толщина МЖП) ($p=0,01$).

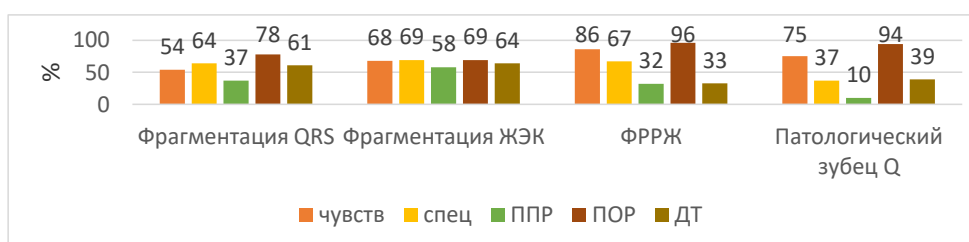
Данные корреляции были определены при использовании классифицирующего показателя — фиброза, подтвержденного с помощью МРТ. Взаимосвязи между исследуемыми показателями и фиброзом, подтвержденным по результатам ЭМБ, выявлено не было. Эти особенности обусловлены различиями в методах детекции фиброза. Так, при оценке МРТ с поздним контрастированием в нашем исследовании оценивался только очаговый фиброз миокарда в то время, как при анализе ЭМБ можно было оценить как интерстициальный, так и мелкоочаговый фиброз миокарда.

С воспалением были ассоциированы более молодой возраст ($p=0,005$), количество ЖЭК в час ($p=0,0009$) и количество ЖЭК в сутки ($p=0,003$).

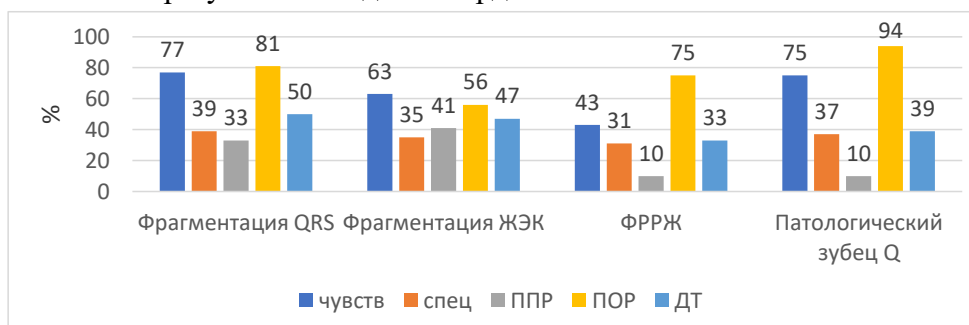
При количественном анализе ЖЭК в нашей работе была установлена взаимосвязь как между ЖЭК и признаками воспаления по данным ЭМБ, так и между количеством ЖЭК и очаговыми фиброзными постмиокардитическими изменениями миокарда. В отношении ЖНР при миокардитах не существует единого мнения: одни авторы считают, что ЖНР при миокардитах чаще регистрируются на поздних стадиях заболевания и связывают их с развитием фиброза миокарда, другие исследователи продемонстрировали, что ЖНР чаще наблюдаются в острую стадию миокардита, что, вероятно, обусловлено воздействием цитокинов и медиаторов воспаления на ионные каналы мембран кардиомиоцитов.

6. Анализ информативности ЭКГ-признаков нарушения деполяризации в выявлении воспаления и фиброза

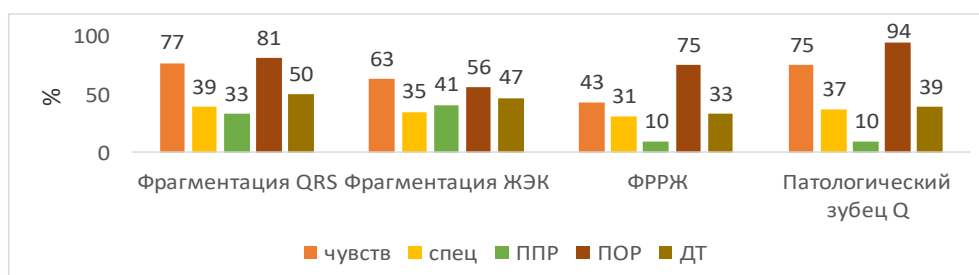
Мы оценили информативность исследуемых показателей, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза и воспаления, сопоставив их с результатами МРТ и ЭМБ (рисунок 6).



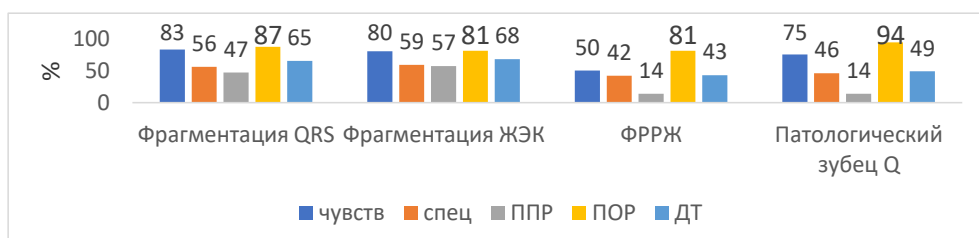
6А — Детекция воспаления при сопоставлении электрокардиографических признаков и результатов эндомиокардиальной биопсии



6Б — Детекция воспаления при сопоставлении электрокардиографических признаков и результатов магнитно-резонансной томографии



6B — Детекция фиброза при сопоставлении электрокардиографических признаков и результатов эндомикардиальной биопсии



6Г — Детекция фиброза при сопоставлении электрокардиографических признаков и результатов магнитно-резонансной томографии

Примечания: ЖЭК – желудочковый экстрасистолический комплекс; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков, ЭМБ – эндомикардиальная биопсия; чувств – чувствительность; МРТ — магнитно-резонансная томография, чувств – чувствительность, спец – специфичность, ППР – прогностичность положительного результата, ПОР – прогностичность отрицательного результата, ДТ – диагностическая точность, каппа – каппа-критерий

Рисунок 6 — Информативность исследуемых электрокардиографических признаков при сопоставлении с результатами эндомикардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии

Для выявления воспаления при сопоставлении с результатами ЭМБ информативным показателем оказалась fЖЭК (чувствительность — 67,9%, специфичность — 69,2%, ППР — 57,9%, ПОР 69,2%, ДТ — 64,4%). Значимой чувствительностью и специфичностью для детекции воспаления обладают также ФРРЖ (85,7% и 69,2% соотв.) и fQRS (53,8% и 63,6% соотв.), однако, эти маркеры имеют низкую (менее 50%) прогностичность положительного результата, сохраняя при этом диагностическую точность более 60%. Патологический зубец Q обладает наименьшей прогностичностью положительного результата из исследуемых ЭКГ-признаков для выявления воспаления, однако, у него определяется высокие чувствительность, специфичность и диагностическая точность.

При интерпретации данных статистических результатов мы учитывали, что на показатели прогностичности положительного и отрицательного результатов оказывает влияние распространенность (преваленс) данных ЭКГ-изменений в исследуемой группе и при низкой их распространенности данные характеристики не будут близки к 100%.

При сопоставлении с результатами МРТ информативного ЭКГ-показателя для детекции воспаления выявлено не было, что, вероятно, обусловлено довольно низкой точностью МРТ для диагностики хронического миокардита, но ЭМБ в данном случае можно считать «золотым стандартом» (Cunningham К. и др, 2006, Leone О. и др., 2011, Stiermaier Т. и др., 2017). Таким образом, показатель fЖЭК следует учитывать в клинической практике для выявления воспалительных изменений миокарда.

В нашем исследовании информативными ЭКГ-маркерами для выявления фиброза (при сопоставлении с результатами МРТ) оказались fЖЭК и fQRS (однако, fQRS имеет меньшую (47,6%) ППР, что можно объяснить более низкой распространенностью fQRS у обследованных пациентов по сравнению с fЖЭК).

fQRS также оказалась информативным маркером для выявления фиброза миокарда ишемического генеза при сопоставлении с результатами ОФЭКТ (таблица 10).

Таблица 10 — Информативность электрокардиографических признаков нарушения деполяризации (фрагментации QRS-комплекса и феномена ранней реполяризации желудочков) в выявлении фиброза миокарда при сопоставлении с данными однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППР, %	ПОР, %	ДТ, %
fQRS	84,4	64,3	81,3	65,5	69,8
ФРРЖ	36,4	49,5	36,4	51,4	48,3

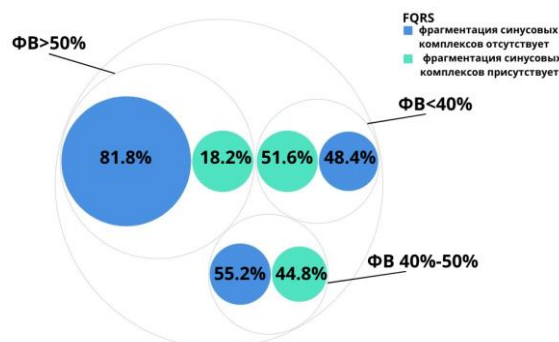
Примечания: ППР — прогностичность положительного результата, ПОР — прогностичность отрицательного результата

Полученные нами результаты сходны с имеющимися в литературе данными: согласно результатам мета-анализа, чувствительность и специфичность fQRS в выявлении рубцовых изменений миокарда составляет: 68% (65-71) и 80% (79-81) соответственно. Следует отметить, что большинство исследований, включенных в данный анализ посвящены изучению fQRS у пациентов с ИБС. Что касается fЖЭК, информативность этого признака была прицельно изучена только в одном исследовании у пациентов с ИБС (Das M. и др., 2008). Учитывая ограниченные возможности ЭМБ в выявлении фиброза миокарда, мы не выявляли корреляций между наличием фиброза по ЭМБ и изучаемыми ЭКГ-признаками нарушения деполяризации.

7. Анализ взаимосвязи ЭКГ-признаков нарушения деполяризации и фракции выброса левого желудочка.

По уровню ФВ по данным ЭХО-КГ пациенты (n – 148) были разделены на три группы: 1 группа – пациенты с низкой ФВ (нФВ) (менее 40%): всего 31 (25 мужчин, средний возраст 52,0 +/-15,6); 2 группа - пациенты с промежуточной ФВ (пФВ) (49%-40%): всего 29 (23 мужчины, средний возраст 54,7 +/- 12,4); 3 группа - пациенты с сохранный ФВ (сФВ) (более 50%): всего 88 (57 мужчин, средний возраст 58,2 +/-12,0) – группа контроля. У 14 пациентов не были доступны все изучаемы параметры по данным ЭХО-КГ.

В 1-ой группе (у пациентов с нФВ) fQRS зарегистрирована у 16 (51,6%) пациентов, во 2-ой (у пациентов с пФВ) – у 13 (44,8%), в 3-й (с ФВ более 50%) – у 16 (18,2%), $p < 0,001$ (рисунок 7).

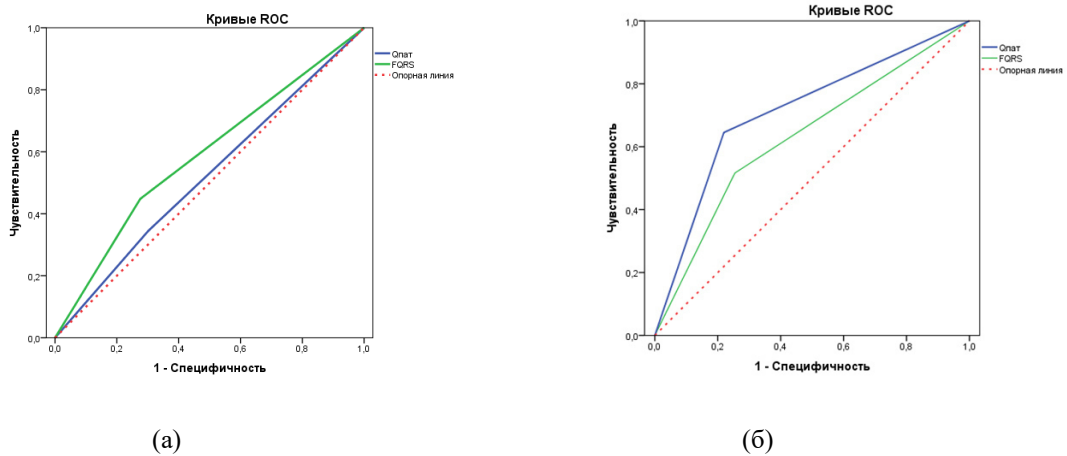


Примечания: ФВ – фракция выброса левого желудочка, fQRS – фрагментация QRS-комплекса

Рисунок 7 — Встречаемость фрагментации QRS синусовых комплексов в исследуемых группах

Была обнаружена слабая прямая взаимосвязь между fQRS и КДО, КСО, КСР, КДР и ФВ. Патологический зубец Q был выявлен в первой группе (нФВ) у 20 (65%) пациентов, во второй группе (пФВ) у 10 (35%); в третьей группе (ФВ более 50%) у 15 (18%) пациентов, $p < 0,001$.

У пациентов с пФВ установлена взаимосвязь с наличием fQRS. В результате оценки графика ROC-кривых было выявлено, что fQRS имеет большее значение для выявления пациентов с пФВ по сравнению с зубцом Q (рисунок 8).



Примечания: Qпат – патологический зубец Q, fQRS – фрагментация QRS-комплекса

Рисунок 8 — ROC-кривые для патологического зубца Q и фрагментации QRS-комплекса у пациентов с промежуточным снижением фракции выброса левого желудочка (а) и с низкой фракцией выброса левого желудочка (б)

ФРПЖ в 1-ой группе (нФВ) зарегистрирован у 2 (6,5%) пациентов, во второй группе (пФВ) – у 2х (6,9%), в третьей группе (ФВ более 50%) – у 11 (12,5%) пациентов, различия не являются статистически достоверными ($p = 0,5$). Взаимосвязь между ФРПЖ и ФВ с помощью анализа корреляции р-Спирмена не была установлена, коэффициент корреляции = 0,155.

Также не было выявлено взаимосвязи между количеством ЖЭК и ФВ (коэффициент корреляции = -0,058) и наличием ЖТ и ФВ (коэффициент корреляции = -0,251).

Заключение

Таким образом, цель настоящего исследования была достигнута — были изучены электрокардиографические маркеры, отражающие нарушения деполяризации желудочков (фрагментация синусовых и эктопических комплексов, ширина и количество ЖЭК, ФРПЖ) у пациентов со структурными изменениями миокарда ишемического и нешемического генеза. Выполнено сопоставление выявленных нарушений деполяризации с результатами методик, позволяющих визуализировать структурные изменения миокарда в том числе и фиброз (ЭХО-КГ, МРТ, ОФЭКТ, ЭМБ). Оценена информативность ЭКГ-признаков нарушения деполяризации в выявлении фиброза и воспаления миокарда и снижения ФВ.

Выводы

1. Фрагментация желудочкового эктопического комплекса является информативным показателем для выявления, как очагового фиброза миокарда, так и воспаления у пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом и хроническим миокардитом и сопряжена с более выраженными структурными изменениями миокарда.

2. Фрагментация синусового QRS-комплекса является информативным маркером для выявления очагового фиброза миокарда у пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом и хроническим миокардитом, а также рубцовых изменений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, однако, не обладает высокой информативностью в выявлении интерстициального и мелкоочагового фиброза миокарда.

3. Количество и ширина желудочковых эктопических комплексов связаны с наличием воспалительных изменений миокарда.

4. Феномен ранней реполяризации желудочков является признаком, ассоциированным с воспалением, но не с фиброзом миокарда.

5. У пациентов с ишемической болезнью сердца фрагментация синусового QRS-комплекса ассоциирована не только с наличием рубцовых изменений миокарда, но и с их размером.

6. Фрагментация QRS-комплекса ассоциирована с промежуточным снижением фракции выброса левого желудочка.

Практические рекомендации

1. При проведении пациентам рутинных методов обследования (электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы) необходимо анализировать электрокардиограмму на предмет наличия фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов как самостоятельного признака наличия фиброза миокарда.

2. Такие электрокардиографические признаки как фрагментация и продолжительность желудочковых эктопических комплексов и феномен ранней реполяризации позволяет заподозрить у пациента наличие воспалительных изменений миокарда.

3. Фрагментацию синусового комплекса необходимо оценивать при ишемической болезни сердца как с целью выявления пациентов с подозрением на наличие фиброзных изменений миокарда, так и для стратификации риска развития желудочковых нарушений ритма.

4. У пациентов с хроническими миокардитами и поствоспалительными структурными изменениями миокарда наличие таких электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации желудочков, как фрагментация QRS синусовых и эктопических комплексов, феномен ранней реполяризации желудочков, максимальная продолжительность желудочковых эктопических комплексов ассоциировано с большим количеством желудочковых эктопических комплексов, что позволяет выявить группу пациентов с риском развития желудочковых нарушений ритма на основании анализа данных электрокардиограммы.

5. Фрагментация QRS синусовых комплексов обладает наибольшей значимостью среди электрокардиографических признаков для выявления пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка и, может указывать на умеренное снижение фракции выброса левого желудочка, что необходимо учитывать при скрининговом обследовании пациентов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее изучение электрокардиографических признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации и их комбинаций может внести существенный вклад в риск-стратификацию развития жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы, планируется проспективное многофакторное наблюдение с оценкой конечных точек. Также представляется перспективным прицельное изучение в проспективных исследованиях фрагментации QRS синусовых комплексов у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и как фактора риска прогрессирования сердечной недостаточности, и как маркера высокого риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Оценку и анализ данных изученных показателей нарушения деполяризации необходимо внести в отечественные системы холтеровского мониторирования, эта работа уже начата.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Показатели электрической нестабильности миокарда у пациентов с желудочковой аритмией / М.С. Гордеева, Е.В. Пармон, Т. Э. Тулинцева (и др.) // Российский кардиологический журнал; 3 Международный образовательный форум Российские дни сердца, 2015. – № 4. – Приложение 1. – С. 30-31.
2. Неинвазивные ЭКГ маркеры электрической нестабильности миокарда у пациентов с идиопатической желудочковой аритмией / Т.Э. Тулинцева, Т.А. Куриленко, Е.В. Пармон (и др.) // Сборник тезисов 16-й Конгресс РОХМиНЭ, 2015. — 58 с.
3. Тулинцева Т.Э., Куриленко Т.А., Пармон Е.В., Гордеева М.С. Метод холтеровского мониторирования в оценке электрической нестабильности миокарда у пациентов с желудочковой аритмией / Т.Э. Тулинцева, Т.А. Куриленко, Е.В. Пармон // Сборник тезисов 16-й Конгресс РОХМиНЭ, 2015 г. – С. 92-93.
4. ECG markers of electrical myocardial instability in patients with or without coronary artery disease / T.V. Treshkur, E.V. Parmon, T.E. Tulintseva (at all.) // Collection of abstracts 16th Congress of International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, 2015.
5. ECG markers of electrical myocardial instability in patients with or without coronary artery disease / E.V. Shlyakhto, T.V. Treshkur, E.V. Parmon (at all.) // Collection of abstracts 16th Congress of International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, 2015.
6. Изучение электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у женщин / М.С. Гордеева, Т.А. Куриленко, Т.Э. Тулинцева (и др.) // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 181-182.
7. Сравнение некоторых показателей электрической нестабильности миокарда у мужчин и женщин / М.С. Гордеева, Т.А. Куриленко, Т.Э. Тулинцева (и др.) // Трансляционная медицина, 2015. – Приложение 2. – 24 с.
8. Холтеровское мониторирование в оценке электрической нестабильности миокарда у пациентов с желудочковой аритмией / Т.А. Куриленко, Е.В. Пармон, Т.Э. Тулинцева (и др.) // Трансляционная медицина, 2015. – Приложение. – 61 с.
9. Гордеева, М.С. Особенности показателей суточного мониторирования ЭКГ у беременных / М.С. Гордеева, Т.А. Куриленко, Е.В. Пармон // Сборник тезисов XII международного конгресса «КАРДИОСТИМ-2016». – Рязань, 2016. – 86 с.
10. Оценка электрической нестабильности миокарда у пациентов с идиопатической желудочковой аритмией / Т.А. Куриленко, М.С. Гордеева, Е.В. Пармон (и др.) // Сборник тезисов XII международного конгресса «КАРДИОСТИМ-2016». – Рязань, 2016. – 87 с.
11. Гордеева, М.С. Оценка фрагментации QRS-комплекса у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.С. Гордеева, Е.В. Пармон, Д.В. Рыжкова // Сборник материалов всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО. – Санкт-Петербург, 2018. – 161 с.
12. Fragmented QRS complex in patients with coronary artery disease / M.S. Gordeeva, E.V. Parmon, D.V. Ryzhkova, E.V. (at all.) // European Heart Journal. – 2016. – Vol 37. – 461 p.
13. Гордеева, М.С. Маркеры нарушения деполяризации: фрагментация QRS-комплекса и феномен ранней реполяризации желудочков у пациентов с миокардитами / М.С. Гордеева, В.А. Карлина, Е.В. Пармон // Российский национальный конгресс кардиологов: Материалы конгресса. Кардиология. – Санкт-Петербург, 2017. – 609с.
14. Фрагментация QRS-комплекса – важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации / Е.В. Пармон, М.С. Гордеева, Т.А. Куриленко (и др.) // Российский кардиологический журнал, 2017. – № 8 (148). – С. 90-95.
15. Markers of depolarization abnormalities (fragmented QRS and early repolarization pattern) in patients with myocarditis / M.S. Gordeeva E. V. Parmon V. A Karlina (at all.) // EP Europace, 2017. — Vol. 19. — Is. Sup. 1. — 11 p.

16. Пармон, Е.В. Электрокардиографические маркеры при фиброзе миокарда / Е.В. Пармон, М.С. Гордеева, В.А. Карлина // Сборник тезисов «Кардиостим-2018». — Санкт-Петербург, 2018. — 60 с.
17. Куриленко, Т.А. Маркеры электрической нестабильности миокарда: что они могут добавить к «портрету желудочковой аритмии» / Т.А. Куриленко, М.С. Гордеева, Е.В. Пармон // Сборник тезисов «Кардиостим-2018». — Санкт-Петербург, 2018. — 40 с.
18. ЭКГ — признаки ранней реполяризации желудочков (феномен и синдром ранней реполяризации желудочков) / М.С. Гордеева, И.А. Земсков, А.А. Соколова (и др.) // Трансляционная медицина, 2018. — Том 5. — № 4. — С. 23-34.
19. Diagnostic value of fragmented QRS complex and early repolarization pattern in detecting myocardial fibrosis and inflammatory / M. Gordeeva, E. Karlina, E. Parmon (at all.) // European Heart Journal, 2019. — Vol. 40. — № Suppl 1.
20. Гордеева, М. С. Взаимосвязь ЭКГ-маркеров нарушения процессов деполяризации и структурных изменений миокарда различного генеза / М. С. Гордеева, Е. В. Пармон // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27. — № S6. — С. 27-28.
21. **Фрагментация QRS-комплекса как маркер фиброза миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. С. Гордева, Е. В. Пармон, В. А. Карлина, Д. В. Рыжкова // Наука и инновации в медицине. — 2022. — Т. 7. — № 2. — С. 95-102.**
22. **Электрокардиографические признаки нарушения процессов деполяризации (фрагментация QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков и др.) как маркеры систолической дисфункции левого желудочка / М. С. Гордеева, И. А. Сердюкова, А. С. Красичков, Е. В. Пармон // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27. — № 7. — С. 15-25.**
23. Electrocardiographic Patterns of Depolarization Abnormalities Help to Identify Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / Gordeeva M., Serdiukova I., Krasichkov A., Parmon E. // Diagnostics 2022. — 12, 2020. — doi: 10.3390/diagnostics12082020.
24. Гордеева М.С., Пармон Е.В. Информативность ЭКГ-признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации, в выявлении фиброза миокарда. V Инновационный петербургский медицинский форум. 18-21 мая 2022. — Трансляционная медицина. — Прил. 1.