

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В.А.АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гордеева Мария Сергеевна

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

3.1.20 – кардиология

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кандидат медицинских наук
Пармон Елена Валерьевна

Санкт-Петербург
2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность и степень разработанности темы исследования..... 5	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15	
1.1. Электрокардиографические маркеры, отражающие нарушения деполяризации 15	
1.1.1. Патологический зубец Q, увеличение продолжительности QRS-комплекса, блокады ножек пучка Гиса, замедленное нарастание зубца R..... 15	
1.1.2. Фрагментация QRS-комплекса 16	
1.1.3. Феномен ранней реполяризации желудочков 18	
1.1.4. Максимальная продолжительность и фрагментация желудочковых эктопических комплексов..... 21	
1.2. Структурные изменения миокарда..... 22	
1.2.1. Понятие о фиброзе миокарда..... 22	
1.2.2. Структурные изменения миокарда при миокардитах 28	
1.3. Выявление структурных изменений миокарда 29	
1.3.1. Электрофизиологические влияния структурных изменений миокарда на процессы деполяризации..... 29	
1.3.2. Классические электрокардиографические признаки, ассоциированные со структурными изменениями миокарда 31	
1.3.3. «Новые» электрокардиографические маркеры фиброза миокарда..... 32	
1.3.4. Эндомиокардиальная биопсия 37	
1.3.5. Магнитно-резонансная томография 37	
1.3.6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда..... 39	
1.3.7. Эхокардиография 39	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 41	
2.1. Дизайн исследования 41	
2.2. Электрокардиография..... 42	

2.2.1. Фрагментация синусовых и желудочковых эктопических комплексов	43
2.2.2. Феномен ранней реполяризации желудочков	45
2.2.3. Оценка прочих электрокардиографических признаков	46
2.3. Эндомиокардиальная биопсия	46
2.4. Магнитно-резонансная томография	47
2.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	47
2.6. Эхокардиография	48
2.7. Статистический анализ.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	50
3.1. Описание исследуемых групп.....	50
3.1.1. Пациенты с подозрением на наличие фиброза миокарда постмиокардитического генеза	50
3.1.2. Пациенты с подозрением на наличие фиброза миокарда ишемического генеза.....	54
3.2. Анализ фрагментации синусовых и эктопических комплексов у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза	57
3.2.1. Сопоставление результатов оценки фрагментации синусовых и эктопических комплексов и данных эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии	61
3.2.2. Сопоставление результатов оценки фрагментации синусового и эктопического комплексов с показателями эхокардиографии, электрокардиографическими показателями (по данным холтеровского мониторирования), возрастом	65
3.3. Анализ фрагментации синусового и эктопического комплексов у пациентов со структурными изменениями миокарда ишемического генеза ...	69
3.4. Анализ феномена ранней реполяризации у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза. Сопоставление с результатами эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии.....	77

3.4.1 Оценка ассоциации феномена ранней деполяризации желудочков с показателями эхокардиографии, электроэкардиографическими показателями (по данным холтеровского мониторирования), возрастом	81
3.6. Анализ взаимосвязи выявленных структурных изменений миокарда с исследуемыми количественными показателями у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца	85
3.7. Анализ взаимосвязи выявленных структурных изменений миокарда с исследуемыми количественными показателями у пациентов с подозрением на миокардит	87
3.8. Анализ информативности исследуемых электроэкардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении структурных изменений миокарда	95
3.8.1. Информативность электроэкардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза неишемического генеза и воспаления	95
3.8.2. Информативность электроэкардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза миокарда ишемического генеза	100
3.9. Анализ взаимосвязи электроэкардиографических признаков нарушения деполяризации и фракции выброса левого желудочка	101
3.10. Результаты проспективного наблюдения пациентов с подозрением на наличие структурных изменений миокарда ишемического генеза	113
4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	117
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

ВВЕДЕНИЕ

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) [1–4].

Выявление структурных изменений миокарда, в частности фиброза (как патологического процесса, играющего центральную роль в развитии sistолической 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 [120,121]. 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% [22].

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%) [5]. 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.

Существует более 30 электрокардиографических риск-стратификационных признаков, имеющих диагностическую ценность в различных клинических ситуациях. Эти ЭКГ-признаки принято делить на отражающие нарушения деполяризации желудочков (микровольтная альтернация зубца Т, различные характеристики интервала QT и др.) и деполяризации желудочков (фрагментация QRS синусового комплекса (fQRS), фрагментация желудочкового эктопического комплекса (fЖЭК) феномен ранней деполяризации желудочков (ФРРЖ)). Первая группа связана с изменениями, происходящими на мембранах кардиомиоцитов. Вторая — ассоциирована с нарушением проведения электрического импульса на фоне структурных изменений миокарда. При возникновении фиброза происходит нарушение структуры миокарда, а, следовательно, и нарушение проведения электрического импульса (замедление, «зигзагообразное» проведение), что на ЭКГ отражается в виде изменений процессов деполяризации.

Исходя из существующих литературных данных, такие показатели изменений деполяризации, как фрагментация fQRS и fЖЭК, ФРРЖ, 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 периинфарктной зоне, в ишемизированном миокарде [19,127,182]. Появление fQRS может быть ассоциировано не только с фиброзными

изменениями миокарда, но и с воспалительными процессами инфекционного и неинфекционного генеза [6,7]. FQRS является предиктором развития желудочковых тахиаритмий у пациентов со структурной патологией миокарда, острым коронарным синдромом [8,9,74,127,182].

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 [10,123], 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) [133]. 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.

Взаимосвязь между fQRS и систолической дисфункцией миокарда изучена меньше. В некоторых исследованиях было показано, что fQRS может быть предиктором снижения ФВ у здоровых лиц [11,12].

Еще одним признаком нарушения деполяризации (ее поздней фазы) является ФРРЖ. Существует теория, согласно которой он может возникать, в том числе и на фоне фиброза или ишемии миокарда [13,34]. Ряд авторов предполагает, что и fQRS, и ФРРЖ имеют сходные патогенетические механизмы [35,36,40]. В ходе популяционных исследований доказана прогностическая значимость ФРРЖ в стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [14]. Известно, что наиболее значимыми, так же, как и для fQRS, являются изменения в отведениях, которые соответствуют нижним и боковым отделам левого желудочка [173]. 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 ФРРЖ отмечалось его более частое срабатывание [50]. Но в настоящее

время не определена взаимосвязь данного ЭКГ-феномена с фиброзными и воспалительными изменениями миокарда и со снижением ФВ.

Необходимо отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2022 г. fQRS и ФРРЖ рекомендовано рассматриваться как факторы высокого риска и учитывать при выборе тактике ведения у пациентов с АД/КПЖ, синдромом Бругада, ИБС [69], 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 [137]. Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики миокардитов является МРТ с использованием позднего констатирования гадолинием и метода Т₂-взвешенных изображений. Есть данные, согласно которым МРТ с поздним контрастированием обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики фиброза миокарда по сравнению с ЭМБ [15]. Следует отметить, что изменения ЭКГ, традиционно описываемые при миокардитах, такие, как элевация и депрессия сегмента ST, инверсия волн Т, 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, ассоцииированную 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 [16]. Традиционные ЭКГ-признаки фиброза миокарда не обладают достаточно высокой

информативностью в этой группе пациентов [120,121], 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, ФРРЖ, 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 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 выраженным 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 желудочеков ассоциированы с воспалительными изменениями миокарда.

3. Определение электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации (фрагментации QRS синусовых и эктопических комплексов, феномена ранней реполяризации желудочеков 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

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.

Апробация 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 Российской 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Электрокардиографические маркеры, отражающие нарушения деполяризации

В основе нарушений реполяризации лежат механизмы, затрагивающие процессы на мембранах кардиомиоцитов (КМЦ), которые могут быть обусловлены врожденными каналопатиями, влиянием автономной нервной системы, острой ишемией миокарда [17,18]. В то время, как изменения деполяризации, как правило, отражают нарушение проведение электрического импульса в миокарде на фоне различных структурных изменений, в том числе и фиброза [18,19].

1.1.1. Патологический зубец Q, увеличение продолжительности QRS-комплекса, блокады ножек пучка Гиса, замедленное нарастание зубца R

QRS-комплекс на ЭКГ отражает деполяризацию желудочков. Наиболее распространенными и изученными изменениями QRS-комплекса являются патологический зубец Q, увеличение продолжительности QRS-комплекса, блокады ножек пучка Гиса, замедленное нарастание зубца R.

Наличие патологического зубца Q и замедленное нарастание зубца R в правых грудных отведениях традиционно рассматривают как признаки перенесенного ИМ, которые возникают вследствие нарушения проведения электрического импульса в области рубцовой (фиброзной) ткани [20]. Позже было доказано, что данные изменения на ЭКГ могут указывать и на фиброз неишемического генеза (например, при ГКМП) [20,21].

Нередко структурные изменения миокарда, возникающие при ИМ, приводят к нарушениям проведения электрического импульса, проявляющимся в виде увеличения продолжительности QRS-комплекса и блокад ножек пучка Гиса. Однако, данные изменения ЭКГ характерны и для ряда других состояний, а также могут быть обусловлены врожденными особенностями проводящей системы сердца и не носить патологический характер [20,22].

1.1.2. Фрагментация QRS-комплекса

Изменения, характерные для fQRS, стали предметом изучения с 1960-х годов. Впервые fQRS была исследована в группе пациентов с ИБС. Было выявлено, что fQRS присутствует у пациентов с острым ИМ [18]. В 1985 году Gardner и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором проводилась аутопсия больных, перенесших ИМ с формированием аневризмы левого желудочка [23]. Гистологическое исследование подтвердило наличие некроза миокарда с «островками» жизнеспособной ткани, что, вероятно, определяет «зигзагообразную» проводимость. У пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда (миокардиты, аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка и др.) миокардиальный фиброз также может вызвать замедленную и негомогенную деполяризацию, что проявляется на ЭКГ в виде fQRS [24].

Есть и другие теории, объясняющие возникновение fQRS. В 2008 году группа исследователей под руководством Morita H. провела анализ ЭКГ 115 пациентов с синдромом Бругада, при этом fQRS встретилась у 43% пациентов [25]. Этими же исследователями был проведен эксперимент *in vitro*, где использовалась ткань миокарда правого желудочка собак, которую подвергали воздействию препаратов, индуцирующих изменения, характерные для синдрома Бругада. В этой модели, на фоне задержки активации потенциала действия в эпикарде, на ЭКГ регистрировались изменения, подобные fQRS. Это позволило предположить, что fQRS может быть ассоциирована не только со структурными изменениями миокарда, но и с нарушением ионных токов КМЦ.

Стратификационная значимость fQRS в отношении риска ВСС у пациентов с ИБС определена в ходе масштабного исследования MADIT II. Были проанализированы 1040 ЭКГ пациентов с ишемической кардиомиопатией. У 33% пациентов регистрировалась FQRS (у 10% — в отведениях, отвечающих за кровоснабжение передней стенки, у 8% — боковой стенки, и у 21% — нижней стенки левого желудочка). Локализация fQRS, соответствующая передней и

боковой стенке левого желудочка не продемонстрировала связи с риском ВСС. Тогда как фрагментированные QRS в нижних отведениях, достаточно точно прогнозировали риск срабатывания ИКД ($p = 0,032$), ВСС ($p = 0,007$) и смерти ($p = 0,036$). Эта взаимосвязь была выявлена у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [26].

Впервые необходимость оценки некоторых ЭКГ-маркеров, в том числе, fQRS у пациентов с ДКМП для определения риска ВСС была отмечена в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ВСС 2015 года [27].

У пациентов с синдромом Бругада определяется взаимосвязь fQRS с клиническими проявлениями заболевания; описано, что при фибрилляции желудочков встречаемость fQRS составляет 85%, при синкопе — 50%, при асимптомном течении — 34% [28].

При изучении fQRS у 70 пациентов с синдромом удлиненного QT ($QTc > 550$ мсек) было установлено, что встречаемость fQRS значительно выше в группе пациентов с эпизодами синкопе и тахикардией Torsades de pointes, чем в группе пациентов с асимптомным течением заболевания (81% против 21%, $p < 0,01$) [29].

Peters S. с соавт. проанализировал ЭКГ 360 пациентов с установленным диагнозом АД/КПЖ и в 85% случаев была обнаружена fQRS была обнаружена пациентов и чаще встречалась в правых грудных отведениях. FQRS у пациентов с АД/КПЖ также ассоциирована с высоким риском развития фатальных аритмий [30]. Продемонстрирована наибольшая прогностическая значимость fQRS у пациентов с АД/КПЖ в отведениях V1-V2 [31].

Мета-анализ двенадцати исследований, в которые были включены 5009 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией показал, что fQRS была связана с относительным риском общей смертности 1,71 (1.02-2.85) и относительным риском ВСС 2,20 (1.05-4.62). Риск ВСС и общая смертность были выше у пациентов с fQRS и фракцией выброса левого желудочка более 35%, а также у пациентов с продолжительностью QRS < 120 мс [32].

Популяционное исследование, проведенное в Финляндии, в котором было

обследовано 10904 человека как с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (CCЗ) ($n = 2,543$), так и без него ($n = 8,361$) выявило, что fQRS не ассоциирована с повышенной смертностью в группе без ССЗ. Однако в группе обследуемых с анамнезом ССЗ найдена связь fQRS, регистрируемой в грудных отведениях, с повышенным риском общей смертности ($p = 0.001$), сердечно-сосудистой смертности ($p = 0.001$), и смертности в следствие аритмогенных причин ($p = 0.004$) [33].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2022 г. fQRS рекомендовано рассматриваться как фактор высокого риска и учитывать при выборе тактики ведения у пациентов с АД/КПЖ, синдромом Бругада, ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [69].

Таким образом, fQRS изучалась у разных групп пациентов, отмечена ее риск-стратификационная значимость в отношении ВСС и общей смертности, однако, полученные данные разнятся и не позволяют сделать однозначный вывод для применения этого маркера в рутинной практике.

1.1.3. Феномен ранней реполяризации желудочков

Еще в 1953 г. Osborn J. описал специфическую J-волну, отражающую изменения реполяризации у пациентов с гипотермией. В течение длительного времени не существовало единого мнения о механизмах возникновения, прогностической значимости этого ЭКГ-феномена, критериях его определения. Однако, 2015 году были опубликованы рекомендации, посвященные методологическим аспектам определения ранней реполяризации [34], а в 2016 году был издан документ в котором содержится мнение ведущих экспертов, в том числе членов Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма и др. о механизмах возникновения и прогностическом значении J-волны [35]. Согласно этому консенсусу, следует различать феномен и синдром ранней реполяризации

желудочков: последний является генетически обусловленным заболеванием, которое связано с дефектом генов, кодирующих субъединицы ионных Ito-каналов. Для диагностики синдрома ранней реполяризации желудочков была предложена Шанхайская шкала с использованием балльной системы оценки его вероятности. Наличие только характерных электрокардиографических изменений при отсутствии в анамнезе клинической смерти, желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков следует называть ФРРЖ (в англоязычной литературе встречаются такие термины, как J-паттерн (признак) и J-волна).

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что J-волна возникает в следствие трансмурального градиента напряжения, вызванного изменениями потенциала действия в эпикарде из-за неоднородного трансмурального распределения каналов, обеспечивающих ток калия из клетки (Ito) [36]. Возможные клеточные механизмы, лежащие в основе синдромов J-волны являются предметом дискуссий [35,36].

Существует две гипотезы, которые изначально относились к синдрому Бругада, однако, позже, в экспериментах было доказано, что они так же применимы и к ФРРЖ в целом. Согласно *гипотезе реполяризации* внешний сдвиг ионных токов в эпикарде правого желудочка может привести к нарушениям реполяризации, в результате чего создаются условия для фазы 2 ре-ентри, что тесно связано с механизмами появления экстрасистолии, которая может привести к ЖТ или фибрилляция желудочков. *Гипотеза деполяризации* предполагает, что медленное проведение в выходном тракте правого желудочка вторично по отношению к фиброзу и снижению концентрации коннексина-43, приводит к нарушению непрерывности проведения, играя основную роль в появлении ЭКГ-феномена и развитии аритмий. Необходимо отметить, что теории реполяризации и деполяризации не являются взаимоисключающими и могут быть синергичными [37,38].

Есть еще одна теория, объясняющая патогенез ФРРЖ. Как известно, нарушения проводимости вследствие структурной неоднородности миокарда приводят к возникновению насечек или зазубрин на QRS-комплексе. Если

зазубрина расположена на восходящем колене зубца R, это связано с нарушением проведения внутри желудочка. Если насечка располагается на конечной части QRS-комплекса, «маскируясь» под J-волну, это может быть проявлением как нарушений проведения, так и нарушений реполяризации [39,40]. Следовательно, J-волну имеет некоторые сходства с фрагментацией QRS-комплекса.

В целом, распространенность ФРРЖ в общей популяции оценивают от 2% до 31% [41].

В большинстве исследований было показано, что наличие ЭКГ-феномена ранней реполяризации, особенно в нижних отведениях, коррелирует с развитием ЖНР и ВСС [43]. В популяционном исследовании, выполненном Tikkanen T. и соавт., изучившими 10846 ЭКГ (без ограничения по наличию патологии миокарда) при долгосрочном наблюдении (30 лет), ФРРЖ был ассоциирован с высоким риском ВСС. Тогда же было продемонстрировано, что наибольшее предсказательное значение имеет ЭКГ-феномен ранней реполяризации в нижних и боковых отведениях [43]. В японском популяционном исследовании (7630 пациентов, длительность наблюдения 15 лет) ФРРЖ был независимым предиктором риска смерти от сердечных причин у лиц среднего возраста [29]. В небольшом количестве исследований, где прогностическая значимость ФРРЖ не была подтверждена, результаты можно объяснить иными использованными ЭКГ-критериями ФРРЖ, наличием критериев исключения (острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий и др.), а также включением в исследуемую группу африканцев или афроамериканцев, у которых ФРРЖ встречается значительно чаще, чем в общей популяции, но не связан с высоким риском ВСС [35].

Результат ряда исследований показал прогностическое значение ФРРЖ у пациентов с острым ИМ [45,46]. Patel R. и соавт., проанализировав ЭКГ у пациентов с предшествующим ИМ и ИКД, установили, что ФРРЖ в данной группе ассоциирован с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [46]. Интересные данные получены в 2015 г. корейскими учеными, которые выявили взаимосвязь между ФРРЖ и

наличием гемодинамически значимого асимптомного стеноза коронарных артерий [48].

В мета-анализе, включившим 7268 пациентов с известной неишемической структурной патологией миокарда, было установлено, что ФРРЖ ассоциирован с повышенным риском развития ЖТ или ВСС [50]. naruse Y. и соавт. установили, что наличие ЭКГ-феномена ранней деполяризации у пациентов с неишемическими кардиомиопатиями является независимым предиктором срабатывания ИКД [51]. Так же была выявлена высокая, по сравнению с общей популяцией, распространенность ФРРЖ среди пациентов, перенесших остановку сердца, не связанную с ишемией миокарда [52]. ФРРЖ оказался предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов с катехоламинергической полиморфной тахикардией [53]. У пациентов с кардиомиопатией Тakoцубо данный ЭКГ-феномен также ассоциирован с повышенным риском ВСС или ЖТ [54]. При аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка (АД/КПЖ) ФРРЖ встречается довольно часто, по разным данным его распространенность колеблется от 22% до 64%. Доказана связь между ФРРЖ и развитием фатальных аритмий у пациентов с АД/КПЖ особенно в начальный период заболевания [55].

Таким образом, ФРРЖ обладает высокой риск-стратификационной значимостью. Несмотря на то, что в структурные изменения миокарда могут играть важную роль в его генезе, в настоящее время его значение в выявлении пациентов с фиброзными и воспалительными изменениями до конца не определена.

1.1.4. Максимальная продолжительность и фрагментация желудочковых эктопических комплексов

Существует относительное небольшое количество работ, в которых изучалась максимальная продолжительность ЖЭК. Была выявлена взаимосвязь между продолжительностью ЖЭК и ФВ [56]. Продолжительность ЖЭК рассматривается некоторыми учеными как важный диагностический и прогностический маркер при АД/КПЖ [57,70,71], так была выявлена корреляция

между продолжительностью ЖЭК и наличием фиброзной и/или жировой ткани в миокарде, а также общей смертностью и риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма [72].

Несмотря на то, что критерии фрагментации были разработаны и для фрагментации желудочковых эктопических комплексов [26], работ, посвященных изучению этого маркера крайне мало. В ряде работ продемонстрирована ассоциация данного маркера с рубцовыми изменениями миокарда, так же доказана его риск-стратификационная значимость [73,74].

1.2. Структурные изменения миокарда

Нормальный миокард состоит из КМЦ и внеклеточного матрикса (ВКМ). Считается, что в миокарде при различных состояниях развиваются два типичных процесса — гипертрофия миокарда и фиброз [75]. Причем именно фиброз, по современным представлениям играет центральную роль в генезе развития и прогрессирования сердечной недостаточности и нарушений ритма [76].

1.2.1. Понятие о фиброзе миокарда

В настоящее время существуют довольно четкие представления о типах, причинах, механизмах развития фиброза миокарда. Большинство авторов выделяют два типа фиброза миокарда: заместительный и интерстициальный, последний, в свою очередь, может быть реактивным и инфильтративным. Заместительный фиброз обычно возникает на месте гибели КМЦ после ИМ, при миокардитах, ГКМП, саркоидозе, токсических кардиомиопатиях, хронической болезни почек и др. Интерстициальный фиброз — диффузный, делится на два типа: реактивный и инфильтративный. Реактивный фиброз характерен для гипертонической болезни, сахарного диабета, неишемической ДКМП, также может развиваться при саркоидозе, токсических кардиомиопатиях, хронической болезни почек. Кроме того, именно реактивный фиброз ассоциирован со старением. Инфильтративный фиброз встречается реже и связан с отложением специфических

белков во ВКМ при амилоидозе, болезни Фабри [76–79]. Схематичное изображение гистологической картины миокарда представлено на рисунке 1.

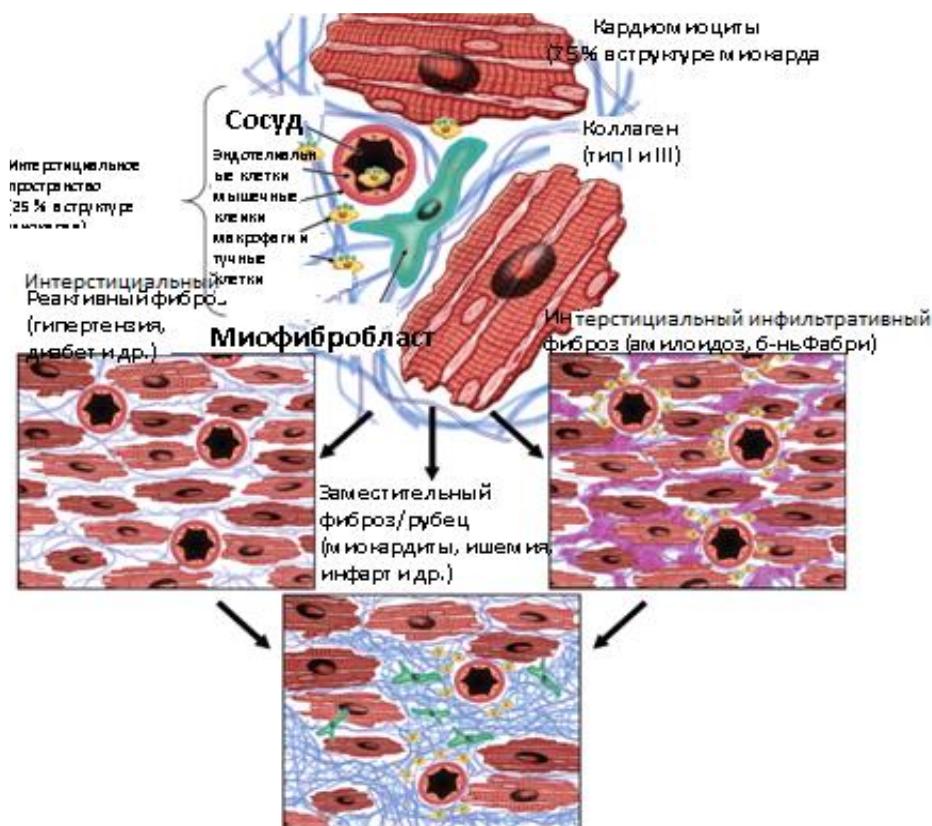


Рисунок 1 — Гистологическая картина миокарда (адаптировано из [76])

Ряд авторов считает, что и интерстициальный, и инфильтративный фиброз в итоге приводят к гибели КМЦ и замещительному фиброзу [80,81]. Считается, что вне зависимости от типа, фиброз миокарда представляет собой патологическое накопление ВКМ. ВКМ состоит из различных белков (в том числе коллагена), протеогликанов, гликозаминов, гликопротеинов, матрицеллюлярных белков, а его синтез и поддержание структурного равновесия во многом обеспечивается фибробластами (ФБ). ФБ являются самой многочисленной популяцией и составляют до 2/3 от всех клеток миокарда. В перинатальном периоде ФБ регулируют пролиферацию КМЦ, со временем их функция меняется и во взрослом возрасте активность ФБ значительно снижается. Однако, под воздействием различных факторов (перегрузка объемом или давлением, воспалительные цитокины, хемокины, факторы роста и др.) происходит трансформация ФБ в миофибробlastы (МФБ).

На рисунке 2 представлен процесс активации ФБ. МФБ характеризуются способностью к синтезу коллагена I и III типов. Затем синтезированный коллаген подвергается ряду биохимических преобразований (процесс созревания коллагена) и откладывается во ВКМ в виде коллагеновых фибрилл [76,77,82].

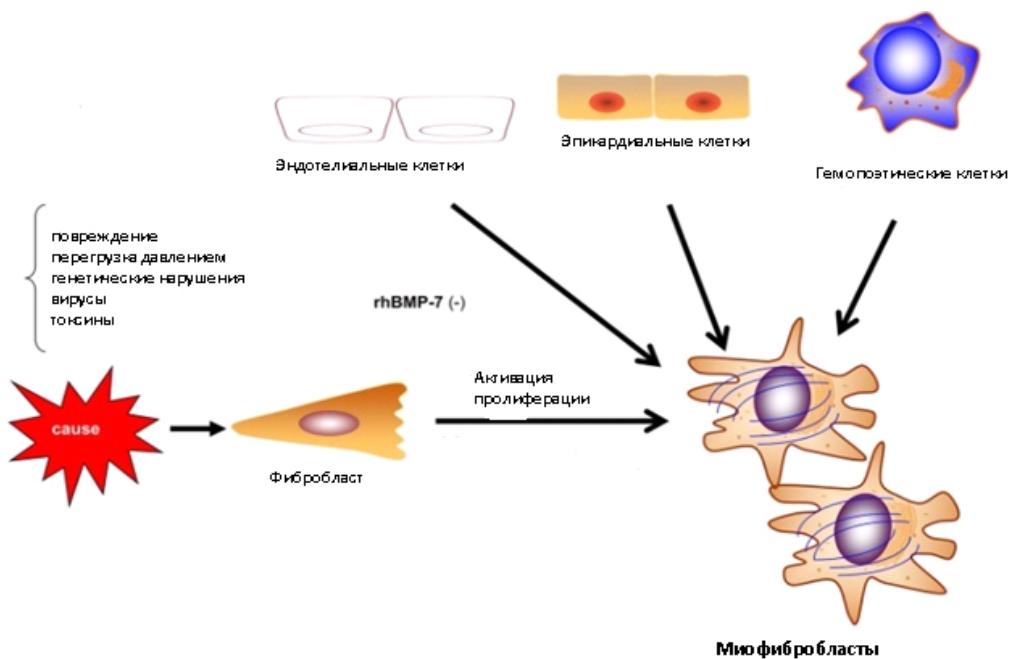


Рисунок 2 — Процесс активации фибробластов (адаптировано из [76])

Во многих работах продемонстрирована важная роль системы деградации коллагена в развитии фиброза миокарда, которая представлена различными матричными металлопротеиназами (ММП), они в норме разрушают избыток коллагена, и тканевыми ингибиторами ММП (ТИММП), снижающими, в свою очередь, активность ММП [76,83]. Было продемонстрировано, что факторы, которые приводят к трансформации ФБ в МФБ, могут вызывать дисбаланс в системе ММП-ТИММП, что приводит к преобладанию процессов синтеза над процессами деградации коллагена и способствует прогрессированию фиброза миокарда [84,85].

Воспалительные клетки также участвуют в профибротическом ответе. Эти клетки опосредуют активацию МФБ не только при воспалительных заболеваниях миокарда (таких, как миокардиты) но и при других острых и хронических

состояниях, не связанных с воспалением. Так, моноциты дифференцируются в макрофаги (МФ) под действием повреждающих факторов (перегрузка давлением, объемом, токсические воздействия и др.). А при гибели КМЦ при ИМ большое количество МФ поступают в поврежденный участок из циркулирующей крови. Различные популяции МФ способны влиять на состояние ВКМ: одни МФ высвобождают профибротические медиаторы, которые активируют трансформацию ФБ в МФБ, другие МФ, воздействуя на систему деградации коллагена (ММП и ТИММП), способствуют уменьшению фиброза [77,85,86].

Доказана роль тучных клеток и лимфоцитов в развитии фиброза миокарда. Эти клетки выделяют ряд активных веществ, обладающих профибротическим действием. В настоящее время активно изучаются различные циркулирующие биомаркеры, как один из возможных методов для выявления фиброза. Однако, в настоящее время все еще недостаточно данных, позволяющих однозначно соотносить уровень циркулирующих биомаркеров и фиброз миокарда, так как не был найден «универсальный маркер», который бы подходил для широкого применения [87,88].

Активация МФ, повышенный синтез и депонирование коллагена в МКМ миокарда (т. е. развитие фиброза миокарда) является неспецифической ответной реакцией и на гибель КМЦ, и на воздействие повреждающих факторов (перегрузка давлением, объемом, токсические воздействия, воспаление и др.). В различных клинических ситуациях имеют место разные механизмы, запускающие фиброз. Наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы являются ИБС и гипертоническая болезнь (ГБ). При ГБ факторами, провоцирующими развитие фиброза, являются перегрузка ЛЖ давлением. Она характерна и для аортального стеноза, соответственно, при данной патологии имеют место сходные профибротические механизмы [79].

Для ИМ характерно развитие и заместительного, и реактивного фиброза. Заместительный фиброз представляет собой процесс, в результате которого на месте погибших в результате ишемии КМЦ формируется фиброзный рубец [89,90]. Реактивный фиброз после ИМ развивается под воздействием механических и

гуморальных факторов в периинфарктной зоне, а также в отдаленных от инфаркта областях неповрежденного миокарда [91,94].

Для хронической ИБС так же характерно развитие фиброза, даже при отсутствии ИМ [93]. В данном случае короткие эпизоды ишемии, не приводящие к гибели КМЦ, инициируют хроническую воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, активирует профибротические процессы в миокарде [94–96].

При миокардитах имеет место заместительный фиброз, как следствие гибели КМЦ. Кроме того, с воспалительным ответом ассоциировано выделение большого количества цитокинов, которые способствуют активации фибробластов, что приводит к интерстициальному фиброзу [97,98].

Фиброз развивается не только на фоне патологических процессов. В ряде исследований было доказано, что в стареющем сердце имеет место дисбаланс между факторами, способствующими трансформации ФБ в МФБ и факторами, активирующими процессы деградации коллагена, что приводит к фиброзному ремоделированию миокарда с возрастом даже у здоровых лиц [99].

Клинические проявления фиброза миокарда, несмотря на различия в механизмах активации профибротического ответа, будут сходны при разных патологических состояниях. Известно, что фиброз миокарда является важным звеном в патогенезе систолической и диастолической дисфункции миокарда.

В ряде исследований была доказано, что фиброз миокарда приводит к уменьшению коронарного резерва. В работе Youn H.J. и соавт. у пациентов с ГБ при наличии фиброза миокарда отмечалось снижение коронарного резерва даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по данным ангиографии [100]. Была выявлена взаимосвязь между периваскулярным фиброзом миокарда и нарушением коронарного кровотока у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза [101].

Соотношение фиброза и аритмий было исследовано в нескольких экспериментальных работах. Было показано, что индуцируемость ЖНР почти линейно связана с количеством фиброза [102]. Ремоделирование при фиброзе миокарда включает в себя ряд изменений, которые ассоциированы с развитием

нарушений ритма. К таким изменениям относятся: изменения ионных каналов, уменьшение межклеточных контактов, изменение в структуре ткани миокарда. При фиброзе миокарда создаются условия как для развития аритмий по механизму ре-ентри, так и для развития аритмий, связанных с аномальным автоматизмом или триггерной активностью (рисунок 3).

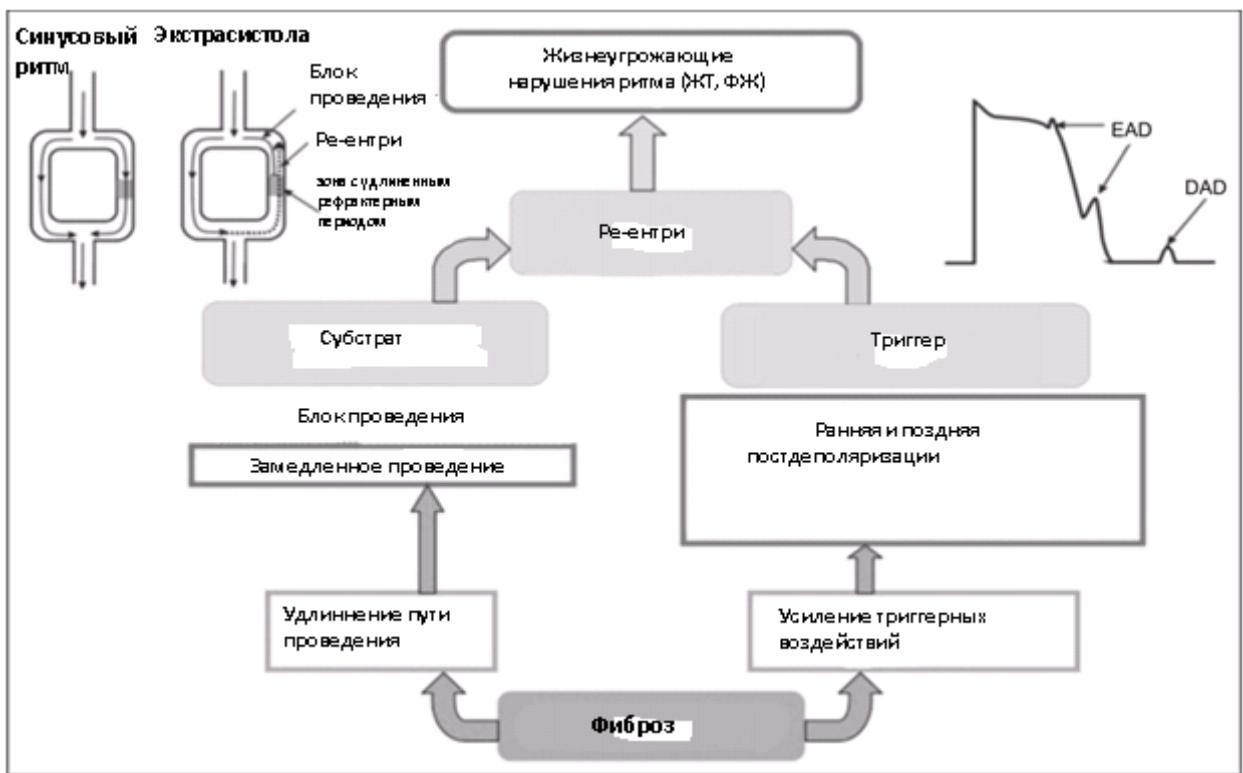


Рисунок 3 — Механизмы возникновения желудочковых нарушений ритма на фоне фиброза (адаптировано из [103])

Было продемонстрировано, что фиброз миокарда может способствовать индукции ЖНР за счет ранней и поздней постдеполяризации. В здоровом сердце, где КМЦ плотно прилежат друг к другу, такие локально возникшие импульсы, обычно «затухают» т. к. они недостаточно сильные для возбуждения большой группы КМЦ. Однако при фиброзе миокарда группы КМЦ разделены сетью коллагеновых волокон, следовательно, потенциал действия с меньшей амплитудой способен вызвать возбуждение расположенных рядом КМЦ. Нарушение проведения импульса, которое возникает за счет «разделения» КМЦ фиброзной тканью, а также на фоне изменения ионных каналов КМЦ, характерных для

фиброза, приводит не только к снижению скорости проведения импульса, но и к одностороннему блоку возбуждения и создает условия для повторного входа возбуждения. Все эти факторы способствуют появлению ЖНР [103–105].

В нескольких исследованиях было установлено, что сами фибробласты могут влиять на электрическую функцию КМЦ. Они могут синтезировать ряд цитокинов, которые блокируют калиевые и натриевые каналы, что приводит к изменению продолжительности и амплитуды потенциала действия [106–108].

Кроме того, существует гипотеза о механоэлектрическом сопряжении между КМЦ и фибробластами. Она основана на том, что, во-первых, между фибробластами и КМЦ существуют щелевидные соединения, образованные коннексинами 43 и 45, во-вторых, при сокращении КМЦ происходит и деполяризация мембранных фибробластов, при этом потенциал покоя фибробластов существенно ниже, чем у КМЦ. Таким образом, за счет существования соединений через коннексины, потенциал покоя КМЦ и фибробластов уравнивается. Это может привести к замедлению проводимости, развитию поздних постдеполяризаций, а также развитию аритмий по механизму ре-ентри. Данная гипотеза нуждается в подтверждении на моделях *in vivo* [108–110].

1.2.2. Структурные изменения миокарда при миокардитах

Как было описано ранее, фиброз можно рассматривать и как исход воспалительных изменений миокарда. Однако, для миокардитов характерен ряд специфических процессов, которые также оказывают влияние и на процессы деполяризации.

Наиболее часто миокардит имеет вирусную этиологию. В патогенез миокардита выделяют три фазы. 1-ая фаза — фаза проникновения и репликация кардиоспецифических вирусов, опосредована взаимодействием с коксаки-аденовирусными рецепторами. 2-ая фаза — активации гуморального и клеточного иммунитета, когда происходит активация медиаторов воспаления, высвобождаются лизосомальные энзимы, молекулы адгезии, простагландины,

кинины, серотонин, гистамин, брадикинин, гепарин, ацетилхолин, активизируются процессы апоптоза и синтез коллагеновых волокон, который начинается с 5–6-го дня заболевания и достигает своего максимума на 10–14-е сутки. 3-ья фаза — фаза ремоделирования [111].

Под действием различных цитокинов уже на ранних этапах развития заболевания начинается трансформация МФБ в ФБ, повышенный синтез и нарушения в системе деградации коллагена, что приводит к развитию фиброза, и, как следствие, может проявляться различными нарушениями деполяризации на ЭКГ.

В то же время, повреждение КМЦ и воздействие цитокинов на ионные каналы могут приводить к различным нарушениям электрофизиологических свойств КМЦ и клеток проводящей системы сердца, влияя, таким образом и на деполяризацию [112].

1.3. Выявление структурных изменений миокарда

1.3.1. Электрофизиологические влияния структурных изменений миокарда на процессы деполяризации

Во время деполяризации происходит распространение электрического импульса в сердце. Передача импульса от синоатриального и атриовентрикулярного узлов к сократительным КМЦ желудочков осуществляется посредством быстропроводящих пучков Гиса и волокон Пуркинье. Высокая скорость этого процесса обеспечивается соединением КМЦ через контактные мостики с низким сопротивлением. ВКМ также создает условия для максимально быстрого распространения электрического импульса. В результате происходит координированное сокращение кардиомиоцитов, что на ЭКГ отражается в виде комплекса QRS [20].

Фиброз (вне зависимости от его типа) изменяет архитектуру миокарда. Участки компактного фиброза в виде рубцов (как правило, постинфарктных), создают препятствия для проведения электрического импульса. Рубцовая ткань

часто бывает окружена так называемой пограничной зоной, в которой чередуются участки здоровой ткани и фиброза. Такие участки обладают высоким аритмогенным потенциалом, т. е. обусловливают выраженную электрическую нестабильность миокарда [113]. Мелкоочаговый и интерстициальный фиброз миокарда приводят к разделению пучков КМЦ, образованию участков КМЦ, плотно прилежащих друг к другу и отделённых от остального миокарда желудочеков, а также к изоляции отдельных КМЦ. В результате нарушаются межклеточные взаимодействия, происходит ремоделирование щелевых соединений и ионных каналов, влияющих на потенциал действия, что, в конечном итоге, приводит не только к замедлению проведения электрического импульса (что может быть и не заметно на макроскопическом уровне), но и к возникновению зигзагообразного или прерывистого (за счет задержки потенциала действия в связи с нарушением работы «быстрых» натриевых каналов и активации «медленных» кальциевых каналов) [113–115].

Еще один фактор, который обуславливает нарушение процессов деполяризации при фиброзе миокарда — это влияние собственно МФБ. МФБ образуют щелевые соединения с КМЦ. В связи с существующей разницей в потенциале покоя МФБ (менее отрицательный, чем у КМЦ) и КМЦ, может происходить передача этого потенциала с мембраны МФБ на КМЦ, вызывая спонтанную деполяризацию КМЦ [116].

Таким образом, фиброз миокарда, в первую очередь, отражается на деполяризации, что, в свою очередь, на ЭКГ проявляется в виде различных изменений QRS-комплекса и не только, как увеличение его ширины. Из показателей, отражающих нарушения деполяризации, наиболее перспективными для изучения, на основании имеющихся в литературе данных, представляются такие, как фрагментация QRS синусового и желудочкового эктопического комплексов, ширина ЖЭК и ФРРЖ.

1.3.2. Классические электрокардиографические признаки, ассоциированные со структурными изменениями миокарда

Существует ряд ЭКГ-признаков, которые традиционно соотносятся с очаговым фиброзом миокарда. К ним относятся наличие патологического зубца Q, медленное нарастание зубца R, блокады ножек пучка Гиса, увеличение продолжительности QRS-комплекса. В ряде исследований данные ЭКГ-изменения коррелировали с результатами МРТ, ЭМБ, аутопсии [117–119].

Однако, ЭКГ как метод для выявления фиброза миокарда, при использовании традиционных ЭКГ-критериев не обладает высокой точностью. Так, по разным данным, чувствительность и специфичность зубца Q в выявлении постинфарктного рубца миокарда составляет 48,8-66% и 75-85% соответственно [120–122]. В исследовании Konno Т. и соавт. было показано, что у пациентов с ГКМП чувствительность патологического зубца Q в выявлении фиброза составляет 7%, специфичность — 97%, точность — 60% [123]. Существует небольшое количество исследований, посвященных оценке диагностической точности такого ЭКГ-признака, как замедленное нарастание зубца R в выявлении структурных изменений миокарда. Несмотря на то, что этот признак по некоторым данным обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ИМ (85-87,2% и 60,9-75%, соответственно) [124,125], 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% [22].

Существует ряд исследований, в которых изучалась диагностическая точность ЭКГ, как метода, позволяющего предположить снижение ФВ. Так, в мета-анализе K. Khunti и соавт. (2004 г) была показана низкая диагностическая точность ЭКГ в выявлении снижения 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 [5].

Учеными ведется поиск новых ЭКГ-признаков фиброза миокарда. У пациентов с ГКМП выявлена взаимосвязь между локализацией зон позднего накопления контрастного вещества по данным МРТ и отрицательными зубцами Т [21]. Интересные результаты получены в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), 2016 г. В рамках этой работы у 1814 пациентов без предшествующего ИМ были сопоставлены результаты МРТ сердца и ряд ЭКГ-параметров (вольтаж QRS-комплекса, продолжительность QRS-комплекса, и корrigированный интервал QT), а также конечный диастолический объем и масса миокарда ЛЖ. Диффузный фиброз миокарда был ассоциирован со снижением вольтажа QRS-комплекса, а наличие рубца по данным МРТ — с увеличением продолжительность корригированного QT интервала [126].

В настоящее время активно изучаются относительно новые электрокардиографические маркеры, которые принято делить на нарушения реполяризации, к ним относятся микровольтная альтернация зубца Т, удлинение QT интервала, дисперсия интервала QT, вариабельность интервала QT и другие показатели (например, Tpeak-Tend, дельта T50) и деполяризации: поздние потенциалы желудочков, широкие QRS, fQRS, ФРРЖ.

Именно признаки, отражающие нарушения деполяризации, в частности фрагментация и феномен ранней реполяризации желудочков, исходя из существующих на сегодняшний день исследований, представляются наиболее перспективными для выявления структурных изменений миокарда и снижения ФВ.

1.3.3. «Новые» электрокардиографические маркеры фиброза миокарда

Было установлено, что fQRS идентифицирует зону рубцовой ткани после миокардиального повреждения. При некоронарогенных заболеваниях миокарда (миокардиты, АД/КПЖ и др.) миокардиальный фиброз также может вызвать замедленную и негомогенную деполяризацию, что проявляется на ЭКГ в виде fQRS

[24]. Однако, при анализе существующих публикаций, мы обнаружили и исследования, в которых прогностическая ценность fQRS в выявлении фиброза миокарда не была подтверждена. Краткий обзор работ, в которых сопоставлялись результаты кардиовизуализирующих методик (МРТ сердца, ОФЭКТ) и fQRS представлены в таблице 1.

Взаимосвязь между fQRS и систолической дисфункцией миокарда изучена меньше. Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек fQRS в нижних отведениях ассоциирована со снижением ФВ [49]. В исследованиях никоо М. и соавт. (2020г) и Bayramoğlu A. и соавт (2019г) было показано, что fQRS может быть предиктором снижения ФВ у здоровых лиц [11, 12].

Таблица 1 — Работы по сопоставлению данных электрокардиографии (фрагментации QRS-комплекса, зубца Q) и кардиовизуализирующих методов обследования

Авторы	Год	N	Патология пациентов	Результаты
Das M. и соавт.	2006	479	ИБС	fQRS является более чувствительным методом идентификации рубцовой ткани по сравнению с зубцом Q [74,127].
	2008	879		
Wang D. и соавт.	2010	460	ИБС	Не выявлено преимуществ в определении fQRS по сравнению с зубцом Q для выявления фиброза миокарда [128,129].
	2014	248		
Lorgis L. и соавт.	2014	209	ОИМ	fQRS ассоциирована с размером зоны ИМ, нарушениями перфузии миокарда, снижением ФВ [130].
Tancharoen T. и соавт.	2013	250	Оценка только МРТ без учета основного заболевания	fQRS является независимым предиктором наличия рубцовых изменений миокарда [131].
Ahn M. и соавт.	2013	86	ДКМП неишемического генеза	Не было выявлено взаимосвязи между fQRS и структурными изменениями миокарда по данным МРТ [132].
Sadeghi R. и соавт.	2015	2560	Мета-анализ исследований у пациентов с ИБС/ИМ	fQRS обладает более высокой чувствительностью и более низкой специфичностью по сравнению с зубцом Q [133].
Ozdemir S. и соавт.	2013	261	ИБС	fQRS имеет высокую чувствительность и специфичность как маркер для выявления ишемии и ИМ [134].

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; fQRS — фрагментация QRS-комплекса; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ФВ — фракция выброса левого желудочка; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; МРТ — магнитно-резонансная томография

Обращает на себя внимание преобладание работ по изучению взаимосвязи между fQRS и фиброзом миокарда у пациентов с ИБС. Взаимосвязь между фиброзом и fQRS при некоронарогенных заболеваниях миокарда изучена меньше.

Таким образом, fQRS представляется перспективным маркером для выявления фиброза и снижения ФВ на ранних этапах обследования кардиологических пациентов. Однако, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить место данного ЭКГ-маркера в клинической практике.

ФЖЭК остается менее изученным маркером, однако, в исследовании Ozawa K. и соавт., 2014 г, в которое были включены 49 пациентов с ГКМП, была выявлена значимая корреляция между ФЖЭК и фиброзом миокарда ЛЖ по данным ОФЭКТ [73].

Еще один ЭКГ-признак, отражающий нарушения процессов деполяризации, вклад в генез которого могут вносить и фиброзные изменения миокарда — это ФРРЖ. Одной из причин, лежащих в основе появления ФРРЖ, может быть нарушение внутрижелудочкового проведения на фоне фиброзных изменений миокарда, однако существующие на сегодняшний день исследования не позволяют четко соотнести появление ФРРЖ со структурными изменениями миокарда [35]. В таблице 2 представлены критерии дифференциальной диагностики синдрома ранней реполяризации желудочков и ФРРЖ на фоне структурных изменений миокарда. Взаимосвязь этого ЭКГ-признака со снижением ФВ изучена недостаточно.

Таблица 2 — Дифференциальная диагностика синдрома и феномена ранней реполяризации желудочков на фоне структурных изменений миокарда
 (Адаптировано из [35])

Признаки	СРРЖ	ФРРЖ на фоне структурных изменений
Преимущественно мужчины	Да	Нет
Средний возраст	Молодые	Пожилые
Наиболее частая морфология J-паттерна	Куполообразный, сглаженный подъем J — волна	Относительно «резкий» подъем J — зазубрина
Зависимость от частоты сердечных сокращений	Увеличение амплитуды J-волны на фоне брадикардии, пауз, может сопровождаться инверсией зубца Т	Увеличение амплитуды зазубрины на фоне тахикардии и экстрасистолии
Структурные заболевания сердца	Редко	Часто, в том числе при ИМ или кардиомиопатиях

Примечания: СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; ИМ — инфаркт миокарда

Максимальная продолжительность ЖЭК изучена в относительно небольшом количестве исследований. Исходя из того, что ЖЭК обычно проводятся через миокард желудочков без участия проводящей системы сердца, можно предположить, что характеристики ЖЭК будут отражать структурные изменения миокарда. Была выявлена взаимосвязь между этим маркером и снижением ФВ, структурными изменениями миокарда при АД/КПЖ [57,70,72,135].

1.3.4. Эндомиокардиальная биопсия

ЭМБ считается золотым стандартом для выявления и воспалительных, и фиброзных изменений миокарда [136,137,138]. Однако данный метод имеет ряд существенных ограничений, не позволяющих использовать его в рутинной клинической практике.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества сердечно-сосудистых патологов (*Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology*) 2011 г, существует 14 ситуаций, при которых рекомендовано выполнение ЭМБ. К ним относится диагностика миокардитов, АД/КПЖ, необъяснимые жизнеугрожающие нарушения ритма, оценка реакции отторжения после трансплантации сердца и др. Но, исходя из соотношения риск/польза, ЭМБ не может быть использована исключительно для выявления структурных изменений миокарда [138–141].

Еще одним важным аспектом в использовании ЭМБ в клинической практике является ограничение ее чувствительности. В зависимости от заболевания, количества биоптатов, методов гистологического исследования, чувствительность метода существенно варьирует. Например, при исследовании 5 биоптатов из правого желудочка, для выявления миокардита чувствительность метода составляет 45%, а для диагностики отторжения трансплантата — 98%. Кроме того, ЭМБ не позволяет оценить состояние ЛЖ в целом, а также выявить очаговый фиброз [140].

1.3.5. Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца является неинвазивным визуализирующим методом, позволяющим с высокой точностью оценить анатомию миокарда. Дополнительное использование контрастного вещества (содержащего гадолиний) и оценка поздних постконтрастных изображений способствуют увеличению точности исследования, особенно в отношении выявления фиброза миокарда [98,142], так как происходит увеличение объема распределения и удлинение времени вымывания контрастного

вещества за счет уменьшения количества капилляров в фиброзной ткани [143,144].

Во многих исследованиях была доказана высокая точность использования МРТ с поздним контрастным усилением в выявлении фиброза при различных заболеваниях. Продемонстрирована его высокая чувствительность и специфичность у пациентов с различными формами ИБС, в том числе после ИМ без зубца Q [145–147]. Например, в работе Messroghli D. и соавт, чувствительность и специфичность МРТ в выявлении острого ИМ и постинфарктного кардиосклероза составили 96% и 91%, соответственно [120]. МРТ с контрастированием как метод выявления фиброза изучена при таких состояниях, как неишемическая ДКМП, артериальная гипертензия, аортальный стеноз, ГКМП и других [148–151].

Выявление фиброза миокарда по данным МРТ с поздним контрастированием гадолинием, вне зависимости от патологии, является важным прогностическим маркером развития жизнеугрожающих нарушений ритма, ВСС, прогressирования сердечной недостаточности [152,153].

Использование Т1-взвешенных изображений при проведении МРТ сердца так же дает дополнительную информацию в отношении структуры миокарда и позволяет выявить и количественно оценить диффузный фиброз [154–157].

Существуют критерии («Lake Louise Criteria») и для диагностики миокардита по данным МРТ: локальный или диффузный отёк миокарда на Т2-взвешенных изображениях; раннее контрастирование, визуализируемое на Т1-взвешенных изображениях через 1 минуту после внутривенного ведения контраста; отсроченное контрастирование, также визуализируемое на Т1-взвешенных изображениях через 10-20 минут после ведения контрастного вещества. При наличии двух положительных критериев диагностическая точность метода составляет — 78%, чувствительность — 67%, специфичность — 91% [158].

Таким образом, МРТ сердца в настоящее время является «золотым стандартом» неинвазивного, в отличие от ЭМБ, выявления структурных изменений миокарда. В ряде исследований выявлена значимая корреляция между результатами МРТ сердца и ЭМБ. По мнению некоторых исследователей, данный

метод может рассматриваться и как метод контроля антифибротической терапии [156,159,160]. Ограничение применения МРТ сердца в клинической практике связаны в первую очередь с его стоимостью, доступностью и корректной интерпретацией полученных результатов. Данный метод, так же, как и ЭМБ, не применяется, как скрининг для выявления пациентов с фиброзом или воспалением миокарда на начальных этапах обследования.

1.3.6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

Перфузионная сцинтиграфия миокарда — метод, широко используемый в клинической практике для диагностики ИБС. Хотя целью данного исследования, в первую очередь, является оценка кровоснабжения миокарда, выявляемые стабильные дефекты перфузии косвенно указывают на постинфарктный рубец [161]. Также, перфузионная ОФЭКТ миокарда позволяет оценить размеры дефектов перфузии [84,162,163].

1.3.7. Эхокардиография

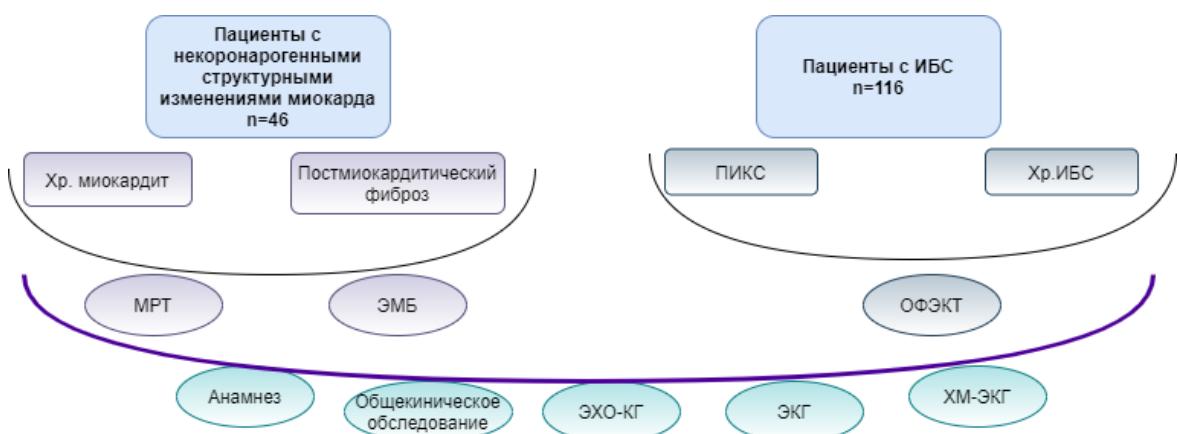
ЭХО-КГ является наиболее доступным методом кардиовизуализации в клинической практике. Он позволяет выявить локальные участки фиброза (рубцовые изменения миокарда), однако чувствительность и специфичность данного метода ниже, чем МРТ или ОФЭКТ [164–167]. Например, было продемонстрировано, что у пациентов с ГКМП, при сравнении с результатами МРТ, чувствительность ЭХО-КГ в выявлении фиброза составила 93%, специфичность — 37% [167]. О диффузном фиброзе миокарда можно судить, основываясь на параметрах, отражающих систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, что доказано при сопоставлении ЭХО-КГ с гистологическим исследованием или МРТ [168–170].

Стоит отметить, что использование методик тканевой допплерографии, пробы с добутамином, 3D-ЭХО-КГ существенно повышают возможность ЭХО-КГ в выявлении фиброза миокарда, однако, данные методики в настоящее время не имеют широкого распространения в рутинной клинической практике [164,171].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа представляет собой ретроспективную оценку результатов обследования пациентов, проходивших лечение или наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России со структурными изменениями миокарда различного генеза (ишемического, постмиокардитического) (рисунок 4).



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

Рисунок 4 — Дизайн исследования

Мы оценили результаты обследования пациентов с предполагаемым миокардитом, которым выполнялись МРТ сердца и ЭМБ, наблюдавшихся в НИО некоронарогенных заболеваний миокарда (под руководством директора Института сердца и сосудов, д.м.н., проф. Моисеевой О.М.) и пациентов с предполагаемой ИБС, которым выполнялась перфузационная ОФЭКТ миокарда в отделение изотопной диагностики и позитронной эмиссионной томографии (под руководством д.м.н., проф. РАН Рыжковой Д.В.), проходивших лечение в стационарных отделениях или поликлиническом комплексе ФГБУ НМИЦ им. В.А.Алмазова.

Всем пациентам были проанализированы результаты общеклинических

обследований, ЭКГ, ЭХО-КГ, подробно изучались истории болезней, анамнез. В зависимости от группы оценивались результаты ХМ-ЭКГ, ЭМБ, МРТ, ОФЭКТ. Все пациенты получали терапию в соответствии с основным заболеванием (б-блокаторы, ингибиторы аденоzin-превращающего фермента, сартаны, статитны, антиаритмические препараты и др.).

Проспективная часть исследования включала телефонный опрос с оценкой конечных точек (смерть, госпитализация, реваскуляризация, клиника стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ) среди пациентов с подозрением на наличие фиброза миокарда ишемического генеза

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования по075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

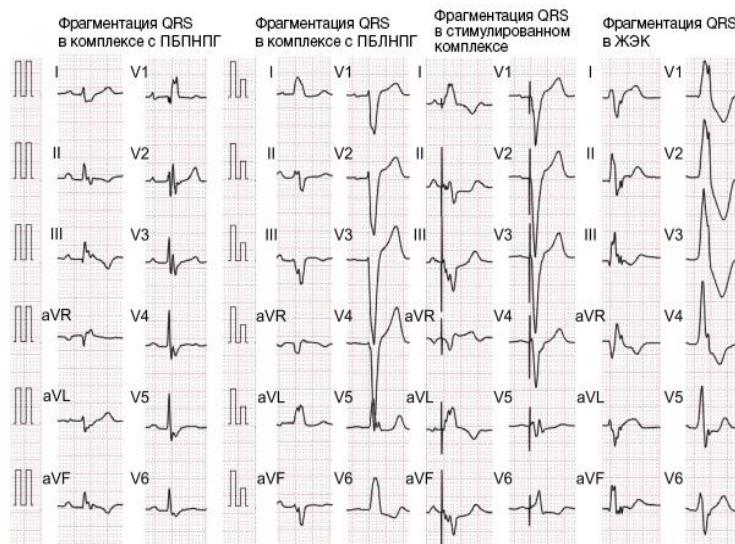
2.2. Электрокардиография

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 (12-канальная запись ЭКГ: фильтр высоких частот: 0,05-20 Гц, фильтр низких частот: 100-150 Гц, скорость бумаги: 25-50 мм/с, напряжение: 1 мм/м). Холтеровское мониторирование ЭКГ осуществлялось с использованием системы «Кардиотехника-4000» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) и обработка результатов в программе «KTResult-3 (Эксперт)». 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).

2.2.1. Фрагментация синусовых и желудочковых эктопических комплексов

FQRS определялась как в узких комплексах QRS, так и в широких. Узкий комплекс QRS (<100мсек) считается фрагментированным при наличии дополнительного зубца R или зазубрины зубца R (или зубца S) в двух смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения [147].

FQRS в широком комплексе QRS (>120мсек), в том числе и ЖЭК, определялась как наличие > 2 зубцов R (R') или > 2 зазубрин зубца R или зубца S в ≥2 смежных отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения, а именно: в отведениях передней стенки (V1-V5), отведениях боковой стенки (I, aVL и V6), отведениях нижней стенки ЛЖ (II, III и aVF) (рисунок 5). Причем если желудочковый эктопический комплекс имеет только 2 зазубрины зубца R, его считали фрагментированным, если расстояние между зазубринами > 40мсек.



Примечания: ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс (из [6] с дополнениями).

Рисунок 5 — Фрагментация QRS в широком комплексе QRS

Проводилась дифференциальная диагностика блокад ножек пучка Гиса и фрагментации, алгоритм которой представлен в таблице 3.

Таблица 3 — Дифференциальная диагностика фрагментации QRS в широком и узком комплексах

Характеристики	Феномен
При узком комплексе QRS (<120 мс)	
Зазубрины зубца R или зубца S в двух отведениях, отвечающих за одну зону кровоснабжения.	FQRS
RSR' в двух отведениях, отвечающих за одну зону кровоснабжения при QRS <100 мс	FQRS
RSR' в V1-V2 отведениях при QRS 100-120 мс	НБПНПГ
Зазубрины зубца R или зубца S в одном отведении ЭКГ.	Нарушение внутрижелудочковой проводимости
При широком комплексе QRS (>120 мс)	
2 зазубрины зубца R в двух смежных отведениях, расстояние между зазубринами более 40 мс, в желудочковом эктопическом комплексе.	FQRS
> 2 зубцов (или зазубрин) R (R') или > 2 зубцов (или зазубрин) S в ≥2 смежных отведениях передней стенки (V1-V5) или в ≥2 отведениях боковой стенки (I, aVL, V6) или в ≥2 отведениях нижней стенки ЛЖ (II, III, и aVF).	FQRS
>2 зазубрин зубца S в двух смежных отведениях, отвечающих за одну зону кровоснабжения.	FQRS
RSR' в любых двух отведениях из перечисленных: II, III, aVL, aVF, V3-V4.	FQRS
RSR' в V1-V2 отведениях.	ПБПНПГ
RSR' в I, V5, и V6 отведениях.	ПБЛНПГ

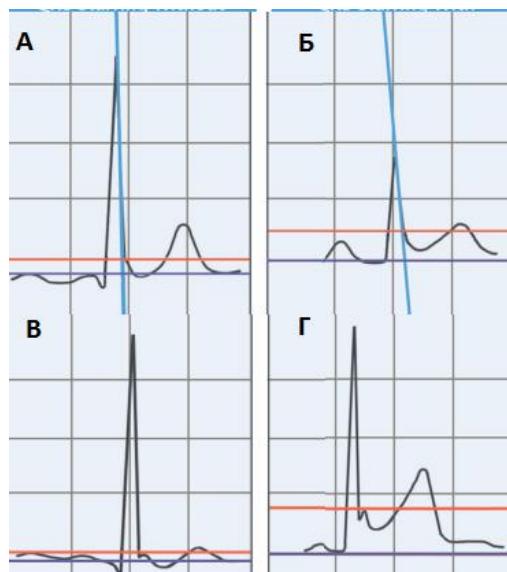
Примечания: НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса.

2.2.2. Феномен ранней реполяризации желудочков

В работе использовались критерии ФПРЖ, опубликованные в 2015 г [34].

Согласно данным критериям ФПРЖ следует считать: наличие зазубрины или волны в конце QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J должен быть больше или равен 0.1 мВ в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений V1-V3. На рисунке 6 представлены варианты ФПРЖ.

В комплексах продолжительностью более 120 мс ФПРЖ, согласно вышеупомянутым рекомендациям, не оценивается. Так же, изолированное повышение сегмента ST при отсутствии характерного J-признака не считается ФПРЖ.



Примечания: А — Волна в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST.

Б — Волна в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST.

В — Зазубрина в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST.

Г — Зазубрина в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST.

Рисунок 6 — Варианты феномена ранней реполяризации желудочков

2.2.3. Оценка прочих электрокардиографических признаков

Максимальная продолжительность желудочкового эктопического комплекса оценивалась при анализе ХМ-ЭКГ. При наличии нескольких морфологий ЖЭК выбирался тип ЖЭК с максимальной продолжительностью QRS. Продолжительность ЖЭК оценивалась в отведениях с максимальной продолжительностью комплекса.

Патологическим зубец Q считался, если его глубина превышала $\frac{1}{4}$ амплитуды зубца R, а ширина — 0,03 с.

Замедление нарастания зубца R оценивалось в отведениях V1 — V6, при наличии зубцов R менее 2-4 мм в отведениях V3 или V4, и/или обратного прироста зубца R ($RV_4 < RV_3$ или имелась комбинация этих признаков).

При помощи ХМ-ЭКГ оценивалось количество ЖЭК в сутки и в час (патологическим считалось наличие ЖЭК более 30 в час) наличие и характеристики пароксизмов желудочковой тахикардии (за пароксизмы ЖТ принималось наличие трех и более желудочковых комплексов подряд, устойчивой ЖТ считались пароксизмы длительностью более 30 с).

2.3. Эндомиокардиальная биопсия

Оценивались результаты ЭМБ, которая, в зависимости от клинической ситуации выполнялась или в рамках интервенционного лечения аритмий, или как самостоятельное диагностическое вмешательство. Исследования были проведены в НИЛ Патоморфологии НМИЦ им. В.А. Алмазова (зав. НИЛ, д.м.н. Митрофанова Л.Б.). Анализировались результаты гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Учитывалось наличие фиброза миокарда и его характер, лейкоцитарная инфильтрация, некрозы, ИГХ анализ генов главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR), иммунофенотипические маркеры лимфоцитов CD3, CD45.

2.4. Магнитно-резонансная томография

Были проанализированы результаты МРТ сердца, выполненные в НИЛ магнитно-резонансной томографии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (под руководством д.м.н., проф. Труфанова Г.Е.). МРТ сердца проводилась по протоколу: толщина среза 1-8мм, в режимах кино, vibe, T1-se, градиентных последовательностей psir-, до и после внутривенного контрастирования. Исследования выполнялись на томографе 3,0 Тл, с ЭКГ-синхронизацией. Внутривенное контрастирование осуществлялось препаратами Гадовист или Магневист. Оценивался отек, инфильтрация жировой тканью, общая и региональная сократимость, зоны накопления контрастного вещества.

2.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Были проанализированы результаты ОФЭКТ с Тс-99м-технетрилом на фоне физической нагрузки или пробы с аденоzinом и в покое, выполненные в НИО ядерной медицины и тераностики (под руководством д.м.н., проф. РАН Рыжковой Д.В.). Оценивалось распределение радиофармпрепарата в миокарде, индексы нарушения перфузии миокарда в покое и при физической нагрузке, общий перфузионный дефицит, площадь и обратимость дефектов перфузии.

Степень тяжести дефектов перфузии оценивалась по пятибалльной шкале, где 0 — норма, 1-3 — сомнительная гипоперфузия, 4 — аперфузия. В соответствие с этой системой оценивается состояние перфузии в каждом сегменте в покое и на фоне нагрузочной пробы. Выделяют индекс нарушения перфузии в покое (Summary Rest Score — SRS) и индекс нарушения перфузии на фоне нагрузочной пробы (Summary Stress Score — SSS). SSS имеет важное прогностическое значение: если этот показатель меньше 4, вероятность неблагоприятных коронарных событий минимальна (0,3% в год), значения 4-7 характеризуют легкое нарушение миокардиального кровотока, 8-11 соответствует средней степени тяжести, а индекс более 12 свидетельствует о тяжелых нарушениях перфузии миокарда и высоком риске осложнений (3,7% в год) [173]. В большинстве случаев данные, полученные

при помощи ОФЭКТ, были подтверждены при помощи коронароангиографии.

2.6. Эхокардиография

Были проанализированы заключения трансторакальной ЭХО-КГ, выполненные в отделении Функциональной диагностики ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (зав. НИО физиологии кровообращения, к.м.н. Козленок А.В.). В качестве показателей, косвенно указывающих на наличие фиброза миокарда, оценивались следующие параметры: ФВ, диастолическая дисфункция, конечные sistолический и диастолический размер, конечный sistолический и диастолический объем, зоны нарушения региональной сократимости миокарда.

2.7. Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., USA).

Поскольку распределение количественных показателей оказалось отличным от нормального, для их анализа и сравнения групп был применен непараметрический критерий Манна-Уитни. Характеристики групп описывались с помощью медиан и квартилей.

Сравнение групп по качественным показателям проводилось методом хи-квадрат с вычислением р с использованием точного критерия Фишера.

Разведочный анализ по совокупности показателей проводился с использованием анализа главных компонент и кластерного анализа, как по показателям, так и по пациентам.

Сравнение групп по совокупности количественных показателей осуществлялось с помощью линейного дискриминантного анализа с пошаговым исключением наименее информативных показателей.

При анализе ассоциаций маркеров 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). Маркеры считаются информативными, если все информационные характеристики у них больше 50%. Отрицательные значения каппа-критерия соответствуют маркерам, дающим противоречивый результат.

Для установления значения порогов тестов был использован ROC-анализ. В ряде расчетов учитывался принцип Бонферрони, согласно которому статистическими значимыми считались связи с $p < 0,01$.

Были построены и проанализированы четыре модели: пошаговый метод исключения предикторов и пошаговый метод включения предикторов, каждая из которых рассматривалась с постоянным включением и без него. В результате наибольшую значимость показала модель, построенная методом последовательного включения. Этот вариант модели был выбран для построения методом принудительного включения. Качество построенной модели определялось коэффициентами Найджелкерка.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Описание исследуемых групп

3.1.1. Пациенты с подозрением на наличие фиброза миокарда постмиокардитического 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.

У 84,8% регистрировались желудочковые нарушения ритма. У 60,9% обследованных по данным ХМ-ЭКГ было выявлено менее 500 ЖЭК в сутки, от 500 до 10000 ЖЭК в сутки — у 13%, более 10 000 ЖЭК в сутки — у 10,8%. Пароксизмы неустойчивой ЖТ зарегистрированы у 39,1% обследованных, пароксизмы устойчивой ЖТ — у 4,3%. Клиническое описание группы представлено в таблице 4. У большинства пациентов в данной группе имелись проявления ХСН на уровне 1-2 функционального класса (ФК).

Таблица 4 — Клиническая характеристика пациентов с подозрением на миокардит

Желудочковая экстрасистолия	N (%)
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	20 (43,5)
Неустойчивая ЖТ	18 (39,1)
Устойчивая ЖТ	2 (4,3)
Проявления ХСН	N=46 (%)
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 (45,7)

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 5).

Таблица 5 — Разделение пациентов на группы в зависимости от наличия фиброза и/или воспаления миокарда по данным магнитно-резонансной томографии и эндомиокардиальной 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; Т1-ВИ — Т1-взвешенные изображения; Т2-ВИ — Т2-взвешенные изображения; ЭМБ — эндомиокардиальная 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

В 1-ую группу вошли 20 пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда (мужчины — 70%, возраст 56 (медиана), квартили: 48,5; 58,5). У всех пациентов при анализе ЭМБ было выявлено более ≥ 7 CD3+ на 1 мм², у всех пациентов в этой группе также регистрировались фиброзные изменения миокарда по данным ЭМБ и/или МРТ. 2-ую группу составили 20 пациентов с фиброзом миокарда без воспалительных изменений по данным ЭМБ или МРТ (мужчины — 65,0%, возраст 37 (медиана), квартили: 28,0; 49,5). У 5 (25%) пациентов в обследованной группе регистрировались признаки фиброза только по результатам МРТ, но не были выявлены по результатам ЭМБ. Наиболее часто в обеих группах регистрировался мелкоочаговый фиброз (87,5% и 86,7%). В таблице 6 представлена характеристика фиброза по данным ЭМБ.

Таблица 6 — Характеристика и локализация фиброза миокарда пациентов с подозрением на наличие миокардита

А — По данным эндомиокардиальной биопсии

Фиброз	Группа 1 (n (%)) (N=16)	Группа 2 (n (%)) (N=15)*
Периваскулярный	2 (12,5)	1 (6,7)
Мелкоочаговый и мелкоочаговый перимускулярный	14 (87,5)	13 (86,7)
Фиброз-оплетка	1 (6,25)	1 (6,7)

Б — По данным магнитно-резонансной томографии

Группа	Характер фиброза		Локализация фиброза							
	Интрамуральный, n (%)	Субэпикардиальный, n (%)	МЖП, n (%)	ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	ЗСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)	ВЛЖ, n (%)	ПЖ, n (%)	
1 (N=12)	10 (83,3)	3 (25,0)	7 (58,3)	6 (50,0)	3 (25,0)	4 (33,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	3 (25,0)	
2 (N=10)	10 (100)	5 (50%)	10 (100)	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (16,7)	3 (16,7)	2 (20,0)	1 (10,0)	

Примечания: *у ряда пациентов регистрировался как интрамуральный, так и субэпикардиальный фиброз, также, у большинства пациентов были множественные очаги фиброза

МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек. Группа 1 — пациенты с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда; группа 2 — пациенты только с фиброзными изменениями, без признаков воспаления

По данным МРТ изменения регистрировались в интрамуральных и субэпикардиальных участках миокарда. Субэндокардиальная задержка контрастного вещества, более характерная для ишемических изменений, выявлена не была. Чаще всего (35% и 50%) фиброзные изменения определялись в зоне межжелудочковой перегородки (МЖП) (в обеих группах), в 1-ой группе практически с такой же частотой (30,0%) были выявлены изменения в области передней стенки ЛЖ, реже — в области задней (20%, 5% и 5%, соотв.), нижней стенок и верхушки ЛЖ. Во 2-ой группе, наиболее часто (после МЖП) регистрировались изменения в области боковой стенки ЛЖ (25%).

В обеих группах фиброз миокарда имел неишемический генез, что было установлено на основании анамнестических данных, результатов МРТ, ЭМБ, ЭХО-КГ, в ряде случаев — стресс-ЭХО-КГ и коронароангиографии (КАГ).

В 3-ью группу вошли 6 пациентов (66,7% мужчин, возраст 45,5 (медиана), квартили: 43; 58,5) без признаков фиброза или воспаления по данным ЭМБ и МРТ.

Нам не удалось выделить группу пациентов с острым миокардитом, но без фиброза миокарда, т.е. без признаков хронизации процесса, что, связано с особенностями дизайна нашего исследования и клиническим протоколом ведения данных пациентов: ЭМБ редко выполнялась как метод диагностики на ранних стадиях заболевания, и как правило, проводилась во время хирургического лечения аритмий.

3.1.2. 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 7 представлена клиническая характеристика пациентов.

Таблица 7 — Характеристика пациентов, включённых в исследование

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

Таблица 7 — Характеристика пациентов, включённых в исследование
(продолжение)

Всего	n (%) или медиана (квартили)	Всего	n (%) или медиана (квартили)
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, всего (после ОФЭКТ)	6 (5,2%)
ЗМЖВ	1 (4,3%)		
Многососудистое поражение	6 (26,1%)		

Примечания: ф.к. — функциональный класс; АКШ — аортокоронарное 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

У большинства пациентов (87,1%) присутствовал диагноз гипертоническая болезнь. Менее чем у половины пациентов (37,1%) имела место типичная клиника стенокардии напряжения, при этом наиболее часто отмечались симптомы на уровне II ФК. Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) были выявлены у 2/3 пациентов (66,4%), и также чаще отмечались на уровне II ФК. Примерно у трети пациентов (35,4%) в анамнезе была реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)).

По данным ЭХО-КГ у большинства пациентов отмечалась сохрнная функция левого желудочка (ФВ 55% (медиана), квартили 35; 62), значительного расширения ЛЖ не наблюдалось (конечный диастолический объем (КДО) 96,5 (медиана), квартили: 84;142, конечный систолический объем (КСО) 31 (медиана), квартили: 28; 64,5).

У 17 пациентов (14,6%) после проведения ОФЭКТ была выполнена ЧКВ и у

6 (5,2%) — АКШ.

По результатам оценки данных, полученных в ходе выполнения перфузионной ОФЭКТ пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от вида выявленных дефектов перфузии (таблица 8).

Таблица 8 — Разделение пациентов на группы по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

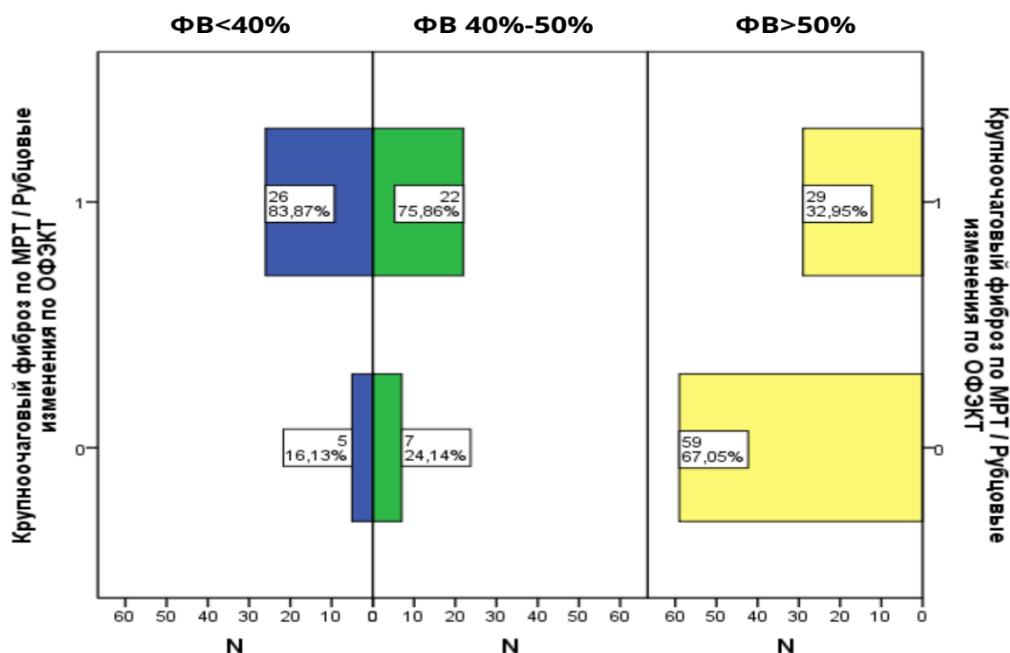
Группа	Виды дефектов перфузии	Количество пациентов, n (%)
1	Стабильные	34 (29,3)
2	Частично-обратимые	23 (19,8)
3	Обратимые	23 (19,8)
4	Без дефектов перфузии	36 (31,0)

Количество пациентов без сцинтиграфических признаков нарушения перфузии как в покое, так и на фоне нагрузочной пробы (n=36) было примерно равно количеству пациентов со стабильными дефектами перфузии (n=34). Чуть меньше оказалось пациентов с обратимыми (n=23) и частично-обратимыми (n=23) дефектами перфузии. Наличие стабильных и частично-обратимых дефектов рассматривалось как косвенный признак рубцовых изменений миокарда.

Анализ взаимосвязи ЭКГ-признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации и снижения ФВ проводился без деления групп по характеру структурных изменений миокарда (постинфарктные, поствоспалительные). По уровню ФВ по данным ЭХО-КГ все пациенты 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 сохранной ФВ (сФВ) (более 50%): всего 88 (57 мужчин, средний возраст 58,2 +/- 12,0) – группа контроля.

В группе пациентов сФВ фиброзные (рубцовые постинфарктные и

постмиокардитические) изменения регистрировались достоверно реже ($p<0,001$), в то время как встречаемость таких структурных изменений у пациентов с пФВ и нФВ не имела статистически значимых различий (рис.7).



Примечания: 0 – рубцовые изменения отсутствуют; 1 – рубцовые изменения присутствуют.

N – количество наблюдений, ФВ – фракция выброса левого желудочка, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Рисунок 7 — Встречаемость рубцовых изменений по данным кардиовизуализирующих (магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) методов исследования

3.2. Анализ фрагментации синусовых и эктопических комплексов у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза

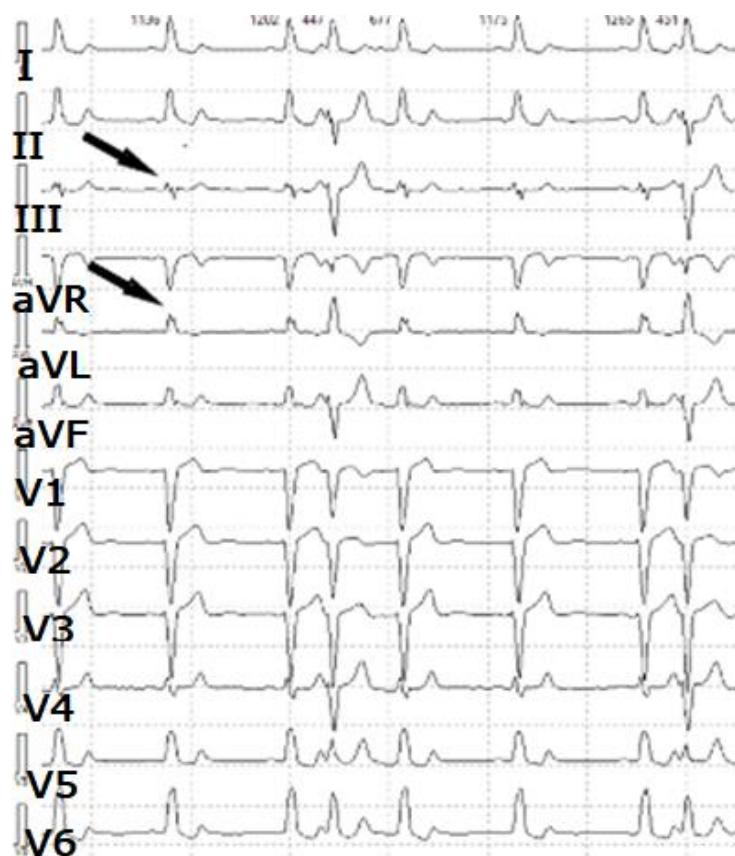
Наиболее часто (35,0%) fQRS была выявлена в подгруппе пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда по данным МРТ и ЭМБ. FЖЭК в данной подгруппе так же регистрировалась наиболее часто (55,0%). Частота встречаемости маркеров нарушения деполяризации в исследуемых группах представлена в таблице 9.

Таблица 9 — Встречаемость фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов

Подгруппа пациентов	FQRS, n (%)	FЖЭК, 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, FЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса

На рисунке 8 представлен пример fQRS пациентки Л. 59 лет из группы 1 с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда. У пациентки сохранная функция ЛЖ по данным ЭХО-КГ (конечный диастолический размер (КДР)/конечный систолический размер (КСР) — 55/40 мм, КДО/КСО — 112/47 мл, ФВ — 54%). По МРТ — интрамуральные фиброзные изменения передней и переднебоковой стенки миокарда ЛЖ. При анализе ЭМБ выявлены признаки активного воспаления (лимфоцитарная инфильтрация, HLA-DR +++, CD 45+ — 32 клеток на 1 мм. кв), а также мелкоочаговый и периваскулярный фиброз. При проведении ХМ-ЭКГ зарегистрировано 21170 в сутки одиночных ЖЭК по типу бигеминии.



Примечания: Стрелкой показана фрагментация синусового комплекса в виде многозазубренных комплексов (расстояние между зазубринами более 40 мс) в отведениях III, aVL (скорость записи ЭКГ 25 мм/с).

Рисунок 8 — Пример электрокардиограммы пациентки Л., 59 лет с доказанным воспалением левого желудочка на фоне хронического миокардита

Во всех подгруппах и fQRS, и fЖЭК наиболее часто (58,3%, 63,2%, соотв.) регистрировались в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ. Электрокардиографические особенности фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Электрокардиографические особенности фрагментации синусовых и желудочковых эктопических комплексов у пациентов с подозрением на наличие миокардита

Подгруппа	FQRS				fЖЭК			
	N (%)	Отведения			N (%)	Отведения с fЖЭК		
	ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)		ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)	
Воспаление	7 (100,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	11 (100,0)	2 (18,2)	4 (36,4)	5 (45,4)
Фиброз	5 (100,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	6	0	1 (16,7)	5 (83,3)
Без патологии	0	-	-	-	2	0	0	2 (100,0)

Примечания: FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса; ФРРЖ — феномен ранней деполяризации желудочков; ПСЛЖ — отведения, соответствующие передней стенке левого желудочка, БСЛЖ — отведения, соответствующие боковой стенке левого желудочка; НСЛЖ — отведения, соответствующие нижней стенке левого желудочка.

3.2.1. Сопоставление результатов оценки фрагментации синусовых и эктопических комплексов и данных эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии

Сопоставление фрагментации и локализации фиброзных изменений миокарда по результатам МРТ 1-ой и 2-ой групп представлены в таблице 11. У всех 12 пациентов с fQRS был выявлен очаговый фиброз миокарда. У пациентов без фиброза миокарда по результатам МРТ fQRS не регистрировалась. У 4 пациентов из подгруппы с сочетание воспалительных и фиброзных изменений миокарда был выявлен фиброз миокарда по результатам МРТ, однако fQRS не регистрировалась, среди них у 2 — фиброзные изменения локализованы в области МЖП, у 2 — в области МЖП и передней стенки ЛЖ.

Таблица 11 — Сопоставление маркеров нарушения деполяризации (фрагментации QRS синусового и эктопического комплексов) и локализации фиброзных изменений миокарда

А — у пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений

Исследуемые подгруппы пациентов (n)	Фиброз по результатам МРТ/ЭМБ, n *	Локализация фиброза по МРТ (n (%)**)						
		МЖП	ПСЛ	БСЛЖ	ЗСЛЖ	НСЛЖ	ВТЛЖ	ПЖ
Пациенты с fQRS (7)	7/7	5 (71,4)	4 (57,1)	3 (42,8)	5 (71,4)	1(14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)
Пациенты без fQRS (13)	5/9	2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0)	2 (40,0)	0 (0)	0	1 (20,0)
Пациенты с fЖЭК (11)	8/10	5 (62,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	1(12,5)	1 (12,5)	3 (37,5)
Пациенты без fЖЭК (9)	4/6	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечания: * — у 3-х пациентов из данной подгруппы не было возможности оценить результаты МРТ.

** — процент рассчитан от количества пациентов с фиброзом по результатам МРТ.

FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса; ФРРЖ — феномен ранней деполяризации желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек.

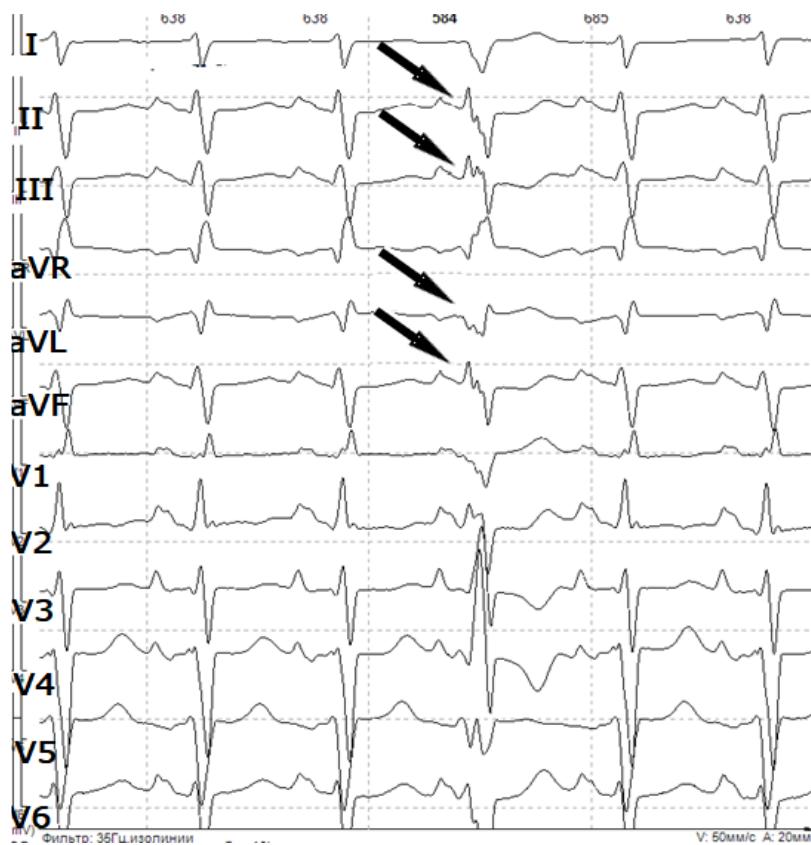
Б — у пациентов с фиброзом миокарда без воспалительных изменений

Исследуемые подгруппы пациентов (n)	Фиброз по результатам МРТ/ЭМБ, n*	Локализация фиброза по МРТ (n (%))**						
		МЖП	ПСЛЖ	БСЛЖ	ЗСЛЖ	НСЛЖ, n (%)**	ВЛЖ, n (%)**	ПЖ, n (%)**
Пациенты с fQRS (5)	3/3	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)
Пациенты без fQRS (15)	7/12	6 (85,7)	0	3 (42,8)	1 (14,3)	2 (28,6)	1 (14,3)	0
Пациенты с fЖЭК (6)	4/4	4 (100,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Пациенты без fЖЭК (14)	6/11	5 (83,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)

Примечания: *В данной группе у 2-х пациентов результаты МРТ не оценивались.

fQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая с стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек.

На рисунке 9 представлен пример ЖЭК у пациента Д., 24 лет из группы № 1 с дилатацией и резким снижением систолической функции ЛЖ по данным ЭХО-КГ (КДР/КСР — 79/63 мм, КДО/КСО-273/184 мл, ФВ — 27-30%). При проведении МРТ выявлены участки накопления контрастного препарата интрамиокардиальными отделами МЖП, свободной стенкой ПЖ по типу фиброзных изменений. При ЭМБ были выявлены признаки активного воспаления (лимфоцитарная инфильтрация; по данным ИГХ: CD3 — 18-45 клеток на 1 мм. кв., CD 45+ — 16-27 клеток на 1 мм.кв., HLA-DR +++) и очаговый фиброз миокарда. При проведении ХМ-ЭКГ зарегистрировано 1188 одиночных полиморфных ЖЭК за сутки.



Стрелками показана фрагментация ЖЭК в виде многозазубренных комплексов в отведениях II, III, aVL, aVF, расстояние между зазубринами более 40 мс (скорость записи ЭКГ 25 мм/с).

Рисунок 9 — Пример электрокардиограммы пациента Д., 24 лет с фиброзными изменениями левого желудочка на фоне хронического миокардита

Таким образом, прослеживается взаимосвязь между fQRS и наличием фиброзных изменений миокарда, однако, мы не установили зависимости между маркерами нарушения деполяризации и локализацией фиброзных изменений.

3.2.2. Сопоставление результатов оценки фрагментации синусового и эктопического комплексов с показателями эхокардиографии, электрокардиографическими показателями (по данным холтеровского мониторирования), возрастом

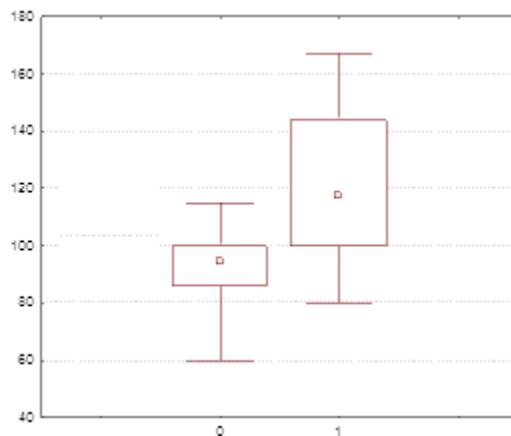
Были проанализированы следующие количественные показатели и их комбинации: возраст, ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщина МЖП, продолжительность QRS синусового и эктопического комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки.

Сравнение по количественным показателям по критерию Манна-Уитни показало, что только по одному показателю — продолжительности QRS комплекса имеется статистически значимое различие ($p=0,0008$) (таблица 12). У пациентов с fQRS ширина QRS была больше (медиана — 95; (квартили: 86; 100) и медиана — 117; (квартили: 100; 144), соответственно) (рисунок 10). На диаграмме представлено различие в продолжительности QRS-комплексов у пациентов с и без fQRS.

Таблица 12 — Сравнительный анализ пациентов с/без фрагментации QRS-комплекса в группе пациентов с неишемическим структурными изменениями миокарда

Показатель	Пациенты без fQRS, медиана (квартили)	Пациенты с fQRS, медиана (квартили)	p
Возраст	48; (39; 56)	42; (36; 56)	0,36
ФВ	52; (40; 60)	43; (37; 47)	0,10
КДО ЛЖ	126; (110; 184)	190; (125; 304)	0,04
КСО ЛЖ	58; (42; 96)	112; (60; 190)	0,05
КДР ЛЖ	56; (49; 61)	58; (52; 79)	0,09
КСР ЛЖ	36; (31; 46)	42; (40; 58)	0,09
МЖП	11; (9; 12)	10; (10; 11)	0,87
Продолжительность QRS	95; (86; 100)	117; (100; 144)	0,0008
Количество ЖЭК в сутки	12; (4; 307)	354; (5; 1048)	0,32

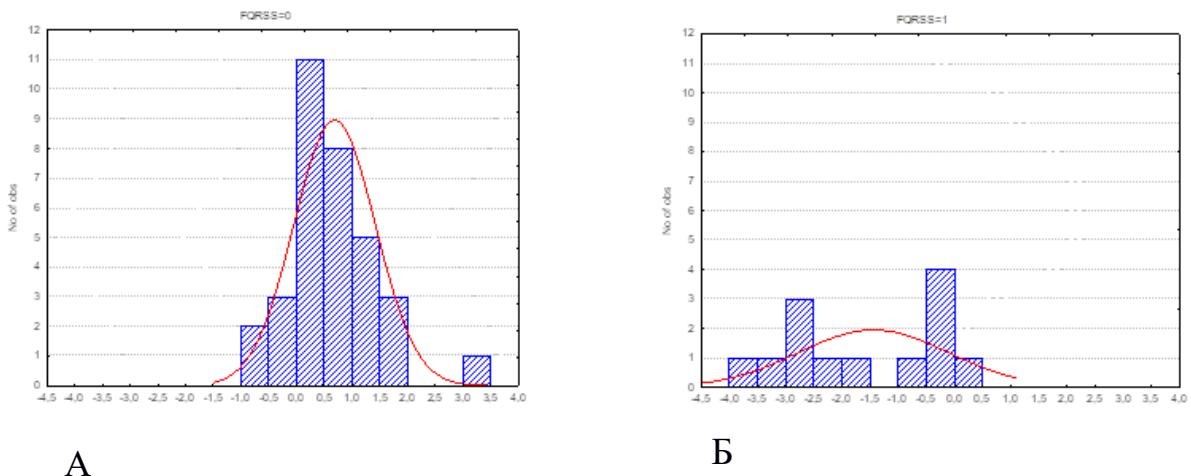
Примечания: ФВ — фракция выброса; КСР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный систолический объем, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; fQRS — фрагментация QRS; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек



Примечания: 0 — пациенты без fQRS, 1 — пациенты с fQRS
На рисунке представлена диаграмма Тьюке, в которой отражена разница в продолжительности QRS-комплекса у пациентов без fQRS (0) и с fQRS (1).

Рисунок 10 — Различие в продолжительности QRS-комплекса у пациентов с\без фрагментацией(и) QRS-комплекса

В результате дискриминантного анализа определено 5 показателей, ассоциированных с fQRS: КДО ($p=0,01$), КСО ($p=0,04$), ширина QRS ($p<0,0001$), количество ЖЭК в сутки ($p=0,01$) и количество ЖЭК в час ($p=0,02$). Получена сильно значимая ($p<0,0001$) корреляция с вероятностью правильной классификации 87,0% (рисунок 10).



Примечания: На рисунке представлены гистограммы для дискриминантной функции по таким показателям, как конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, продолжительность синусовых комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки у пациентов без fQRS (А) и с fQRS (Б).

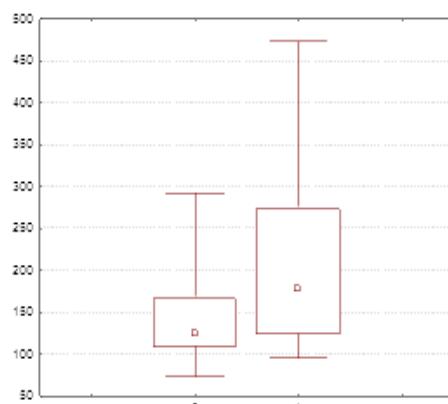
Рисунок 11 — Показатели, ассоциированные с фрагментацией QRS-комплекса по результатам дискриминантного анализа

Сравнение по количественным показателям (каждому в отдельности) по критерию Манна-Уитни показало (таблица 13), что у пациентов с fЖЭК регистрировался больший КДО ЛЖ ($p=0,03$), (125; (110; 167) и 180; (125; 274), соответственно) (рисунок 11).

Таблица 13 — Сравнение пациентов с/без фрагментации QRS желудочкового эктопического комплекса

Показатель	Пациенты без фрагментации ЖЭК, медиана (квартили)	Пациенты с фрагментацией ЖЭК, медиана (квартили)	p
Возраст	48; (41; 57)	43; (31; 56)	0,39
ФВ	50; (39; 60)	44; (37; 54)	0,25
КДО ЛЖ	125; (110; 167)	180; (125; 274)	0,03
КСО ЛЖ	57; (42; 93)	86; (53; 162)	0,06
КДР ЛЖ	53; (50; 59)	57; (54; 73)	0,07
КСР ЛЖ	36; (32; 42)	42; (32; 58)	0,10
МЖП	11; (9; 12)	10; (9; 12)	0,48
Продолжительность QRS	97; (84; 108)	100; (90; 117)	0,36
Количество ЖЭК в сутки	8; (1; 307)	27; (5; 729)	0,18
Количество ЖЭК в час	1; (0; 10)	2; (1; 31)	0,15
Продолжительность ЖЭК	152; (132; 174)	160; (144; 182)	0,33

Примечания: ФВ — фракция выброса; КСР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный систолический объем, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; fQRS — фрагментация QRS; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек.



Примечания: На рисунке представлена диаграмма Тьюке, демонстрирующая, что КДО у пациентов без fЖЭК (0) был меньше, чем у пациентов с fЖЭК (1).
0 — КДО пациентов без fЖЭК, 1 — КДО пациентов с fЖЭК

Рисунок 12 — Различие по показателю конечного диастолического объема левого желудочка у пациентов с фрагментацией желудочкового эктопического комплекса и без фрагментации

В результате дискриминантного анализа значимых комбинаций из изучаемых показателей (возраст, ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщина МЖП, продолжительность QRS синусового и эктопического комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки) выявлено не было.

Таким образом, фрагментация QRS как синусового, так и эктопического комплекса у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза чаще регистрируется при сочетании воспалительных и фиброзных изменений миокарда и ассоциирована с более выраженными структурными изменениями миокарда.

3.3. Анализ фрагментации синусового и эктопического комплексов у пациентов со структурными изменениями миокарда ишемического генеза

FQRS зарегистрирована у 32 (27,6%) пациентов, при этом данный ЭКГ-маркер достоверно чаще регистрировался у пациентов со стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии (44,1% и 52,2% по сравнению с 13,0% и 5,5% у пациентов без дефектов перфузии или с обратимыми дефектами перфузии, $p<0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 — 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 (%)	ФРРЖ, n (%)	Патологический Q и/или замедленное нарастание 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)

FQRS — фрагментация синусового комплекса; ФРРЖ — 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 пациентов со стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии fQRS чаще регистрировалась в отведениях, соответствующих передней стенке ЛЖ (46,7% и 50%, соотв.), а в группах без рубцовых изменений миокарда (с обратимыми дефектами или без дефектов перфузии) — в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ (таблица 15).

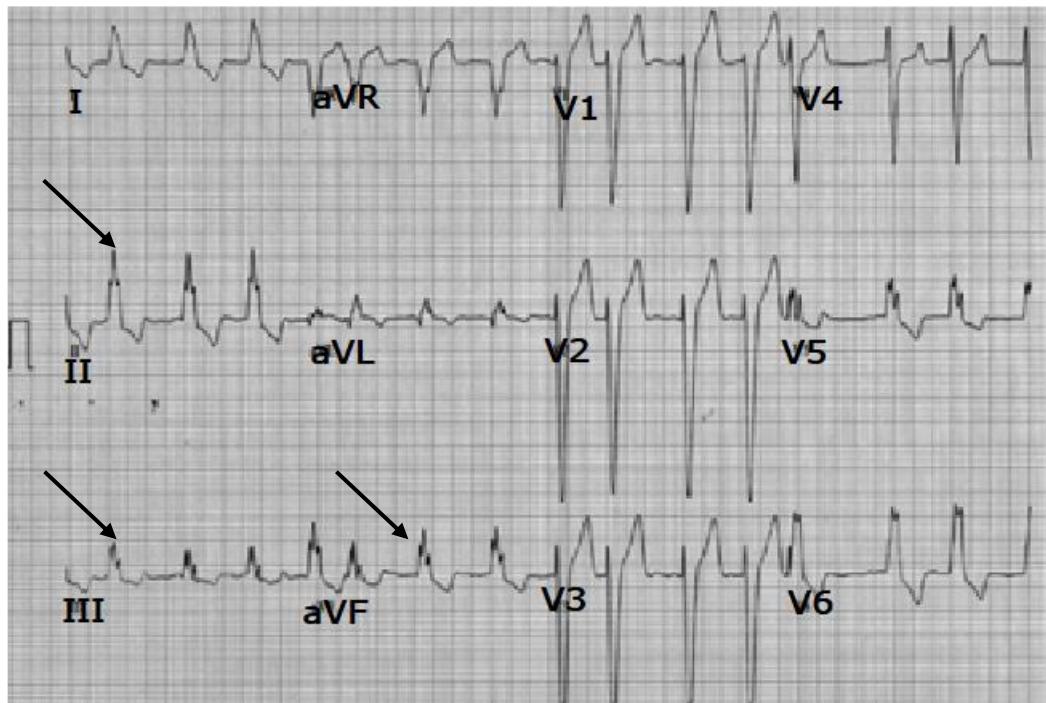
Таблица 15 — Электрокардиографические отведения, в которых регистрировалась фрагментация QRS-комплекса у пациентов с предполагаемой/подтвержденной ишемической болезнью сердца

Группа	Отведения ЭКГ		
	ПСЛЖ (V1-V5), n (%)	БСЛЖ (I, avL, V6), n (%)	НСЛЖ (II, III, avF), n (%)
1	7 (46,7)	5 (33,3)	3 (20)
2	6 (50)	1 (8,3)	5 (41,7)
3	0	0	3 (100)
4	0	0	2 (100)

Примечания: 1 — пациенты со стабильными дефектами перфузии, 2 — пациенты с частично-обратимыми дефектами перфузии, 3 — с обратимыми дефектами перфузии, 4 — пациенты без дефектов перфузии. ПСЛЖ — отведения, соответствующие передней стенке левого желудочка, БСЛЖ — отведения, соответствующие боковой стенке левого желудочка; НСЛЖ — отведения, соответствующие нижней стенке левого желудочка.

На рисунке 13 представлен пример ЭКГ пациентки П., 80 лет, с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в анамнезе, у которой по результатам ОФЭКТ были выявлены частично-обратимые дефекты перфузии (индекс нарушения перфузии на фоне нагрузки — 7. Общий перфузионный дефицит — 9% от объема левого желудочка, индекс нарушения перфузии в покое — 2, индекс стресс-индуцированного нарушения перфузии — 5, общий перфузионный дефицит в покое составляет 5% от объема левого желудочка, общий стресс-индуцированный перфузионный дефицит — 4% от объема левого желудочка). Выявленные изменения перфузии соответствуют нарушению кровоснабжения миокарда средней степени тяжести. На ЭКГ регистрируется фрагментация широкого QRS-комплекса в виде зазубрин в отведения II, III, avR, avL, aVF, регистрируется

многозазубренность, в ряде случаев расстояние между зазубринами более 40 мс.



Примечания: Стрелкой отмечены фрагментированные широкие комплексы QRS (скорость записи ЭКГ 25 мм/с).

Рисунок 13 — Пример электрокардиограммы пациентки П., 80 лет с фрагментацией QRS-комплекса на фоне постинфарктного кардиосклероза, подтвержденного данными однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

fQRS зарегистрирована у 2 пациентов без дефектов перфузии по данным ОФЭКТ, в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ. У этих пациентов по данным ЭХО-КГ ФВ сохранна, нарушения региональной сократимости не выявлены. ФРРЖ в этой группе выявлен у 4 обследованных, у 3 пациентов в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ, у 1 — боковой стенке ЛЖ.

fQRS выявлена у 3 пациентов с обратимыми дефектами перфузии, ЭКГ-признаки регистрировались в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ (отведения II, III, aVF). На фоне пробы с физической нагрузкой при ОФЭКТ у этих пациентов определялись дефекты перфузии в области нижней стенки ЛЖ (2 пациента) и нижней и боковой стенок ЛЖ (1 пациент).

У пациентов со стабильными дефектами перфузии fQRS выявлена у 15

обследованных. Локализация дефектов перфузии и отведений, в которых регистрировалась fQRS представлена в таблице 16.

Таблица 16 — 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

А. Локализация стабильных дефектов перфузии

	n	Локализация стабильного дефекта перфузии					
		МЖП, n (%)	ПСЛЖ, n(%)	БСЛЖ, n(%)	ЗСЛЖ, n(%)	НСЛЖ, n(%)	ВЛЖ, n(%)
Пациенты с fQRS	15	9 (60)	12 (80)	4 (26,7)	6 (40)	99 (60)	5 (33,3)
Пациенты без fQRS	19	9 (47,4)	11 (57,9)	6 (31,6)	6 (31,6)	5 (26,3)	8 (42,1)

Примечания: FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка.

Б. Объем дефектов перфузии *

	Индекс нарушения перфузии в покое	Общий перфузионный дефицит в покое	Площадь дефекта перфузии в покое
Пациенты с fQRS	16,7	25,2	28,5
Пациенты без fQRS	10,9	13,8	21,1

Примечания: * Средние значения

fQRS — фрагментация QRS-комплекса

Выявлены достоверные различия в особенностях дефектов перфузии у пациентов с fQRS: у них индекс нарушения перфузии в покое был в 1,5 раза больше, чем у пациентов без fQRS (16,7 и 10,9, $p<0,05$), общий перфузационный дефицит в покое в группе с fQRS был почти в 2 раза больше чем у пациентов без fQRS (25,2 и 13,8, соответственно, $p<0,05$), площадь дефектов перфузии в покое также была больше у пациентов с fQRS (28,5 и 21,1, $p<0,05$) (таблица 16Б).

Наиболее часто fQRS регистрировалась в группе с частично-обратимыми дефектами перфузии. В данной группе пациентов чаще выявлялись дефекты перфузии в области МЖП (66,7% — в покое и 58,3% — на нагрузке), передней стенки ЛЖ (50% в покое и 75% на нагрузке) и задней стенки ЛЖ (66,7% в покое и 25,0% на нагрузке (таб.17А).

Таблица 17 — Особенности дефектов перфузии у пациентов с частично-обратимыми дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

А. Локализация частично-обратимых дефектов перфузии

		Локализация дефектов перфузии					
		МЖП, n (%)	ПСЛЖ, n(%)	БСЛЖ, n(%)	ЗСЛЖ, n(%)	НСЛЖ, n(%)	ВЛЖ, n(%)
Пациенты с fQRS (n=12)	В покое	8 (66,7)	6 (50,0)	3 (25,0)	8 (66,7)	4 (33,3)	7 (58,3)
	На нагрузке	7 (58,3)	9 (75,0)	5 (41,7)	3 (25,0)	7 (58,3)	6 (50,0)
Пациенты без fQRS (n=11)	В покое	2 (18,2)	5 (45,4)	3 (27,3)	2 (18,2)	7 (63,3)	3 (27,3)
	На нагрузке	3 (27,3)	8 (72,7)	4 (36,3)	3 (27,3)	7 (63,3)	3 (27,3)

Примечания: FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка.

Б. Объем дефектов перфузии

	Индекс нарушения перфузии в покое	Площадь дефекта перфузии в покое	Площадь дефекта перфузии на нагрузке	Индекс стресс-индуцированного нарушения перфузии
Пациенты с fQRS (n=12)	9	17	21,8	9
Пациенты без fQRS (n=11)	7,4	15,3	20,6	12,4

Примечания: fQRS — фрагментация QRS-комплекса

Не было выявлено достоверных различий между особенностями дефектов перфузии у пациентов с fQRS и без fQRS в группе пациентов с частично-обратимыми дефектами перфузии (таблица 17Б).

У 25 обследованных из группы пациентов со стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии и наличием ЖЭК дополнительно анализировались данные ранее проведенных ХМ-ЭКГ с целью оценки fЖЭК. Она была выявлена у 23 пациентов (92%).

В целом, в данной группе fQRS чаще регистрировалась у пациентов с рубцовыми изменениями миокарда и была ассоциирована с большим объёмом рубцовой ткани.

3.4. Анализ феномена ранней реполяризации у пациентов со структурными изменениями миокарда неишемического генеза. Сопоставление с результатами эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии

Наиболее часто ФРРЖ был зарегистрирован среди пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда (30%) вне зависимости от пола и возраста. У пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом, без признаков воспаление данный маркер не регистрировался (таблица 18).

Таблица 18 — Электрокардиографические особенности феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с подозрением на наличие миокардита

Подгруппа	Вид ФРРЖ			Отведения с ФРРЖ		
	ФРРЖ, n (%)	Волна, n (%)	Зазубрина, n (%)	ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)
В+Φ	6 (30,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	1 (16,7)	0	5 (83,3)
Φ	0	-	-	-	-	-
Без структурных изменений	1 (16,7)	0	1 (100,0)	0	0	1 (100,0)

Примечания: В+Φ — пациенты с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда; Φ — пациенты с фиброзными изменениями; FQRS — фрагментация синусового QRS-комплекса; fЖЭК — фрагментация желудочкового эктопического комплекса

Во всех группах ФРРЖ чаще регистрировался в отведенииах, соответствующих нижней стенке ЛЖ. ФРРЖ на 42,8% чаще регистрировался в виде зазубрины, чем в виде волны.

Сопоставление ФРРЖ и локализации фиброзных изменений миокарда по результатам МРТ 1-ой и 2-ой групп представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Сопоставление наличия феномена ранней реполяризации желудочков и локализации фиброзных изменений миокарда

Исследуемы е подгруппы пациентов (n)	Фиброз по результатам МРТ/ЭМБ, n * МЖП, n (%)	Локализация фиброза по МРТ**						
		ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	ЗСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)	ВТЛЖ, n (%)	ПЖ, n (%)	
Пациенты с ФРРЖ (6)	3/3 2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	
Пациенты без ФРРЖ (14)	9/13 5 (55,5)	4 (44,4)	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)	

Примечания: * — у 3-х пациентов из данной подгруппы не было возможности оценить результаты МРТ.

** — процент рассчитан от количества пациентов с фиброзом по результатам МРТ.

ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; МЖП — межжелудочковая перегородка, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, БС — боковая стенка левого желудочка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НСЛЖ — нижняя стенка левого желудочка, ВЛЖ — верхушка левого желудочка, ПЖ — правый желудочек.

3.4.1 Оценка ассоциации феномена ранней реполяризации желудочков с показателями эхокардиографии, электрокардиографическими показателями (по данным холтеровского мониторирования), возрастом

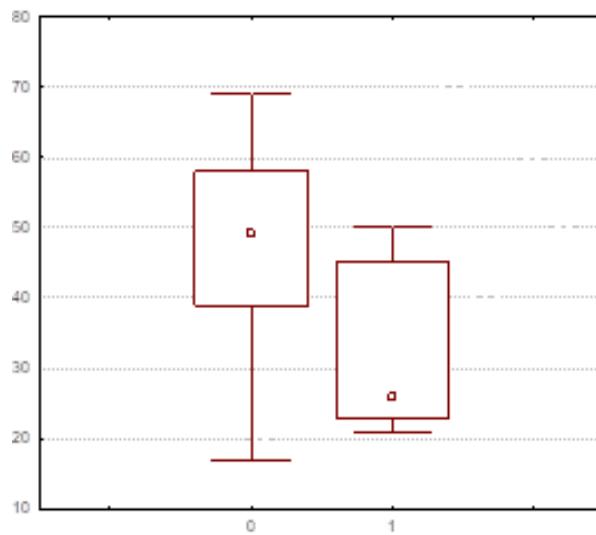
Были проанализированы следующие количественные показатели и их комбинации: возраст, ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщина МЖП, продолжительность QRS синусового и эктопического комплексов, количество ЖЭК в час и в сутки.

Сравнение групп по количественным показателям (каждому в отдельности) по критерию Манна-Уитни (таблица 20) показало, что у ФРРЖ чаще регистрировался у более молодых ($p=0,006$), 49; (39; 58) и 26; (23; 45) пациентов (рисунок 13).

Таблица 20 — Влияние наличия феномена ранней реполяризации на встречаемость ряда клинико-диагностических показателей

Показатель	Пациенты без ФРРЖ, медиана (квартили)	Пациенты с ФРРЖ, медиана (квартили)	p
Возраст	49; (39; 58)	26; (23; 45)	0,006
ФВ	46; (38; 56)	57; (37; 63)	0,32
КДО ЛЖ	129; (115; 199)	120; (93; 184)	0,19
КСО ЛЖ	69; (47; 122)	41; (32; 102)	0,11
КДР ЛЖ	56; (52; 64)	51; (47; 61)	0,14
КСР ЛЖ	41; (32; 47)	31; (29; 42)	0,12
МЖП	10; (9; 12)	11; (9; 12)	0,82
Продолжительность QRS	98; (90; 109)	93; (78; 100)	0,10
Количество ЖЭК в сутки	22; (5; 354)	5; (2; 14610)	0,83
Количество ЖЭК в час	1; (0; 15)	0; (0; 705)	0,93
Продолжительность ЖЭК	154; (138; 175)	164; (132; 168)	0,96

Примечания: ФВ — фракция выброса; КСР ЛЖ — конечный систолический размер, КСО ЛЖ — конечный систолический объем, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер, КДО — конечный систолический объем, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; МЖП — межжелудочковая перегородка.

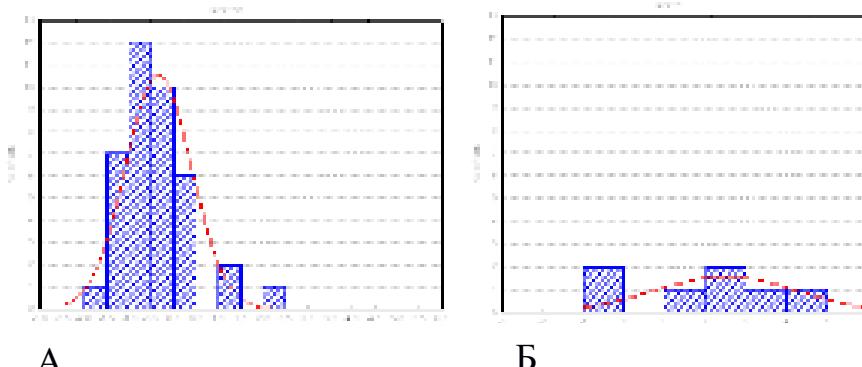


0 — пациенты без ФРРЖ; 1 — пациенты с ФРРЖ

На рисунке представлена диаграмма Тьюке, демонстрирующая, что пациенты с ФРРЖ (1) были более молодого возраста, по сравнению с пациентами без ФРРЖ (0)

Рисунок 14 — Диаграмма, демонстрирующая различие по возрасту у пациентов с без феномена ранней реполяризации желудочков и без феномена ранней реполяризации желудочков

В результате дискриминантного анализа выявлено 4 наиболее информативных показателя, ассоциированных с ФРРЖ: возраст ($p=0,0006$), КДО ($p=0,01$), количество ЖЭК в сутки ($p=0,03$) и в час ($p=0,02$). Получена сильно значимая ($p<0,0001$) корреляция с вероятностью правильной классификации 91,3% (рисунок 14).



Примечания: На рисунке представлены гистограммы для дискриминантной функции по таким показателям, как возраст, конечный диастолический объем левого желудочка, количество ЖЭК в час у пациентов без ФРРЖ (А) и с ФРРЖ (Б).

Рисунок 15 — Показатели, ассоциированные с феноменом ранней реполяризации желудочков по результатам дискриминантного анализа

Таким образом, ФРРЖ чаще регистрировался у пациентов с сочетанием воспалительных и фиброзных изменений миокарда и не был выявлен у пациентов с фиброзными изменениями, также, данный ЭКГ-признак был ассоциирован с более старшим возрастом, большим КДО и большим количеством ЖЭК.

3.5. Анализ ФРРЖ у пациентов со структурными изменениями миокарда ишемического генеза

ФРРЖ у пациентов с подозреваемой или подтвержденной ИБС регистрировался значительно реже, чем fQRS (9,4% и 27,6%, соотв.). Не было выявлено достоверных различий между частотой встречаемости ФРРЖ в зависимости от результатов ОФЭКТ. Характеристика паттерна ФРРЖ представлена в таблице 21.

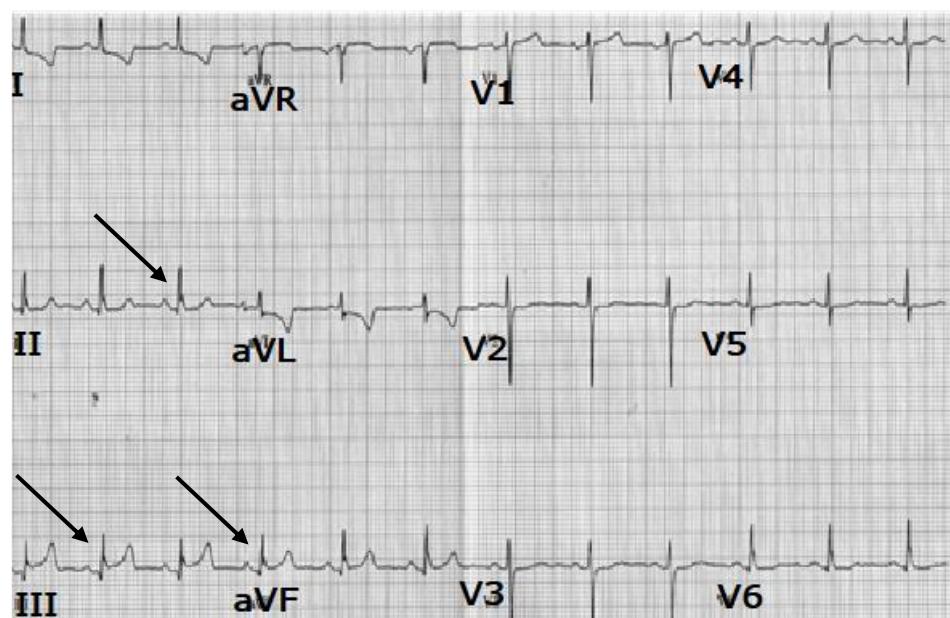
Таблица 21 — Морфология и зона регистрации феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с предполагаемой или подтверждённой ишемической болезнью сердца

Группа	ПСЛЖ, n (%)	БСЛЖ, n (%)	НСЛЖ, n (%)	Зазубрина, n (%)	Волна, n (%)
1	2 (66,7)	0	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)
2	0	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (100,0)	0
3	0	0	2 (100,0)	2 (100,0)	0
4	0	0	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)

Примечания: 1 — пациенты со стабильными дефектами перфузии по данным ОФЭКТ, 2 — пациенты с частично-обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ, 3 — с обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ, 4 — пациенты с без дефектов перфузии по данным ОФЭКТ, ПСЛЖ — отведения, соответствующие передней стенке левого желудочка, БСЛЖ — отведения, соответствующие боковой стенке левого желудочка; НСЛЖ — отведения, соответствующие нижней стенке левого желудочка.

На рисунке 16 представлен пример ЭКГ пациентки О. 55 лет, с обратимыми дефектами перфузии по результатам ОФЭКТ. Индекс нарушения перфузии в покое — 0. На перфузионных томосцинтиграммах сердца, выполненных на фоне пробы с нагрузкой, распределение радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ неравномерное, за

счет гипоперфузии верхушки и верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки, а также в области верхушечного сегмента передней стенки, средних сегментов боковой и задней стенок ЛЖ, умеренной гипоаккумуляции в области верхушечного сегмента боковой стенки ЛЖ. Общий стресс-индуцированный перфузионный дефицит — 2% от объема левого желудочка. Площадь дефекта перфузии — 3% от площади полярной карты ЛЖ. Дефекты перфузии, выявленные на фоне физической нагрузки, соответствуют минимальной степени нарушения перфузии миокарда.



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

Рисунок 16 — Пример электрокардиограммы пациентки О., 55 лет с подозрением на ишемическую болезнь сердца с обратимыми дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

В целом, мы не установили взаимосвязи между ФРРЖ и структурными изменениями миокарда ишемического генеза.

3.6. Анализ взаимосвязи выявленных структурных изменений миокарда с исследуемыми количественными показателями у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца

Клинико-диагностические количественные показатели, которые оценивались у пациентов со структурными изменениями миокарда ишемического генеза, представлены в таблице 22. Не было статистических различий между всеми группами по двум показателям: по возрасту ($p=0,11$) и по толщине МЖП ($p=0,50$). По остальным показателям 3-я и 4-ая группы настолько отличаются от 1-ой и 2-ой, что статистическое их сравнение невозможно. Данные различия обусловлены характеристикой групп, т. к. в 3-ю и 4-ую группы вошли пациенты без стабильных дефектов перфузии, т. е. без фиброза по данным ОФЭКТ, без перенесенного ИМ.

Таблица 22 — Исследуемые клинико-диагностические количественные показатели у пациентов с подозрением на наличие структурных изменений миокарда ишемического генеза

Показатель	Группа 1 (n=34) Медиана (квартили)	Группа 2 (n=23) Медиана (квартили)	Группа 3 (n=23) Медиана (квартили)	Группа 4 (n=36) Медиана (квартили)
Возраст	57; (51; 66)	61; (55; 69)	64; (53; 68)	64; (56; 69)
ФВ	43; (33; 57)	46; (38; 60)	61; (56; 65)	63; (59; 65)
КДО	166; (120; 245)	161; (123; 197)	114; (93; 127)	90; (68; 100)
КСО	87; (56; 153)	81; (53; 120)	41; (34; 55)	30; (27; 36)
КДР	54; (52; 63)	57; (52; 62)	49; (44; 50)	47; (45; 48)
КСР	39; (33; 51)	46; (39; 50)	32; (29; 37)	28; (26; 30)
МЖП	11; (10; 13)	11; (10; 13)	11; (10; 13)	10; (9; 11)
Продолжительность QRS	106; (96; 128)	106; (98; 124)	98; (88; 105)	96; (92; 106)

Таблица 22 (продолжение) — Исследуемые клинико-диагностические количественные показатели у пациентов с подозрением на наличие структурных изменений миокарда ишемического генеза

Общий перфузионный дефицит в покое	15; (9; 30)	8; (3; 15)	0; (0; 1)	0; (0; 0)
Индекс нарушения перфузии в покое	12; (6; 19)	6; (1; 13)	0; (0; 1)	0; (0; 1)
Общий перфузионный дефицит в покое	15; (9; 30)	8; (3; 15)	0; (0; 1)	0; (0; 0)
Площадь дефекта перфузии в покое	22; (13; 33)	14; (3; 25)	0; (0; 0)	0; (0; 0)
Общий перфузионный дефицит на нагрузке	14; (9; 28)	14; (8; 26)	6; (3; 7)	0; (0; 0)
Площадь дефекта перфузии на нагрузке	20; (12; 35)	16; (7; 31)	6; (3; 10)	0; (0; 0)
Индекс стресс-индуцированного нарушения перфузии	14; (8; 19)	9; (5; 18)	4; (3; 8)	0; (0; 0)
Индекс транзиторной дилатации	1,01; (0,93; 1,06)	1,03; (0,94; 1,18)	0,98; (0,90; 1,05)	0; (0; 0)

Примечания: ФВ — фракция выброса, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка, 1 — пациенты со стабильными дефектами перфузии, 2 — пациенты с частично-обратимыми дефектами перфузии, 3 — с обратимыми дефектами перфузии, 4 — пациенты с без дефектов перфузии.

3.7. Анализ взаимосвязи выявленных структурных изменений миокарда с исследуемыми количественными показателями у пациентов с подозрением на миокардит

В качестве «эталонных» показателей, определяющих разделение на группы, были выбраны следующие (характеризующие морфологические изменения миокарда): наличие воспаления (по критериям ЭМБ, ИГХ), наличие фиброза по данным ЭМБ, наличие воспаления по данным МРТ, наличие фиброза по данным ЭМБ.

Результаты сопоставления групп по количественным показателям (каждому в отдельности) по критерию Манна-Уитни наличия воспаления по результатам МРТ и/или ЭМБ представлены в таблице 23.

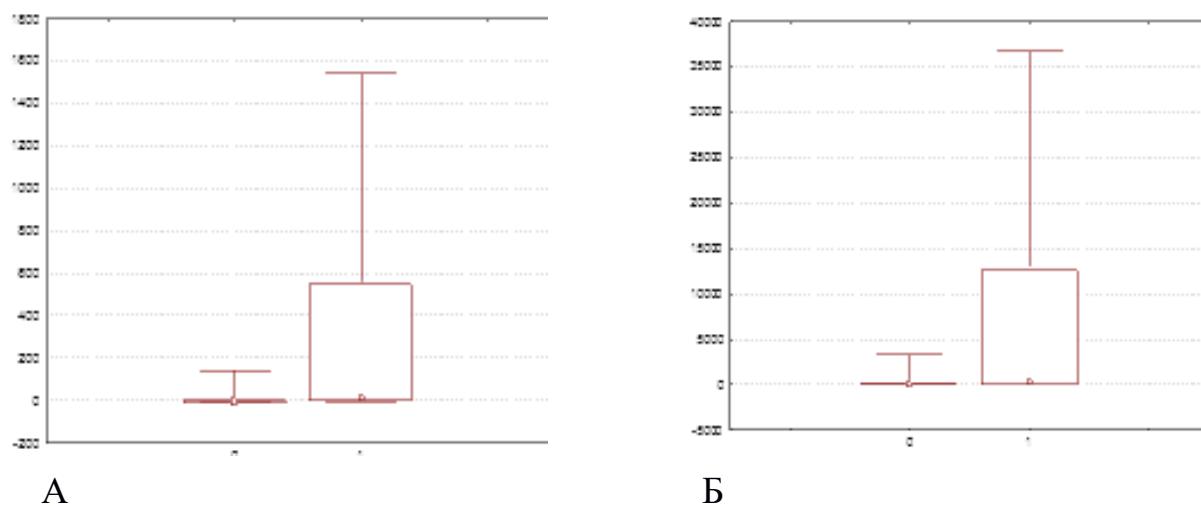
Таблица 23 — Сравнение пациентов с наличием/отсутствием воспаления по данным эндомиокардиальной биопсии и/или магнитно-резонансной томографии

Показатель	Пациенты без воспаления по результатам ЭМБ, медиана (квартили)	Пациенты с воспалением по результатам ЭМБ, медиана (квартили)	p	Пациенты без воспаления по результатам ЭМБ и/или МРТ, медиана (квартили)	Пациенты с воспалением по результатам ЭМБ и/или МРТ, медиана (квартили)	P
Возраст	53; (42; 59)	37; (26; 50)	0,005	42; (30; 53)	51; (46; 58)	0,03
ФВ, %	47; (39; 56)	44; (37; 62)	0,95	44; (37; 55)	48; (41; 57)	0,49
КДО ЛЖ, мл	126; (113; 180)	152; (115; 219)	0,27	145; (120; 219)	123; (110; 180)	0,11
КСО ЛЖ, мл	60; (49; 104)	76; (41; 125)	0,88	74; (51; 125)	59; (42; 104)	0,24
КДР ЛЖ, мм	54; (51; 57)	59; (51; 72)	0,15	57; (52; 72)	55; (40; 57)	0,11
КСР ЛЖ, мм	37; (32; 42)	41; (32; 47)	0,79	42; (34; 53)	37; (31; 44)	0,30
МЖП, мм	11; (10; 13)	10; (9; 11)	0,04	10; (9; 11)	11; (9; 13)	0,14
Продолжительность QRS, мс	98; (89; 109)	96; (86; 105)	0,52	100; (90; 117)	94; (85; 99)	0,14
Количество ЖЭК в сутки	8; (3; 27)	440; (19; 12802)	0,003	85; (4; 1495)	6; (3; 15)	0,05
Количество ЖЭК в час	0; (0; 2)	20; (1; 550)	0,0009	4; (0; 42)	0; (0; 2)	0,02
Продолжительность ЖЭК, мс	152; (138; 169)	167; (136; 179)	0,55	152; (132; 171)	167; (160; 184)	0,02

Примечания: ФВ— фракция выброса; КСР ЛЖ — конечный систолический размер, КСО ЛЖ— конечный систолический объем, КДР ЛЖ— конечный диастолический размер, КДО — конечный систолический объем, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; желудочеков; МЖП — межжелудочковая перегородка.

Пациенты в исследуемых группах имели достоверные различия по полу и количеству ЖЭК, в остальном, изучаемые группы были сопоставимы.

У пациентов с признаками активного воспаления по данным ЭМБ или МРТ регистрировалось большее количество ЖЭК в час (85 против 6, соответственно ($p=0,05$), а также была выявлена большая максимальная продолжительность комплекса ЖЭК (152 мс (132;171) и 167 мс (160;184) соответственно, $p=0,02$) (рисунок 17).

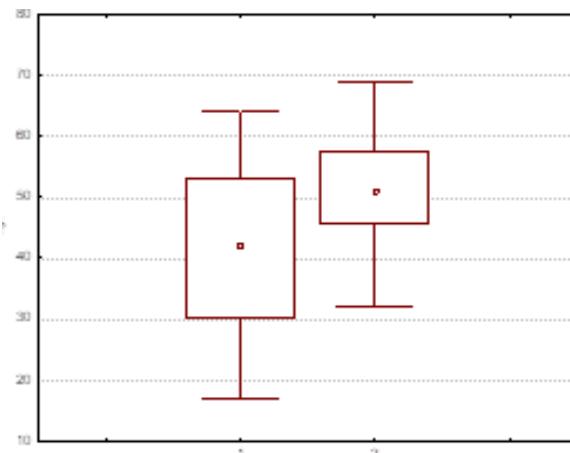


Примечания: У пациентов с воспалительными изменениями миокарда (1) регистрировалось большее количество ЖЭК в час (А) и в сутки (Б). 0 — пациенты без признаков воспаления миокарда, 1 — пациенты с признаками воспаления миокарда

Рисунок 17 — Диаграммы, демонстрирующие различие по количеству желудочковых эктопических комплексов в час (А) и в сутки (Б) у пациентов с воспалительными изменениями миокарда

При сопоставлении с результатами МРТ, воспалительные изменения регистрировались у более молодых пациентов (средний возраст в группе без

признаков воспаления — 49; (43; 58), в группе с воспалением — 34; (24; 40), $p=0,01$) (рисунок 18).



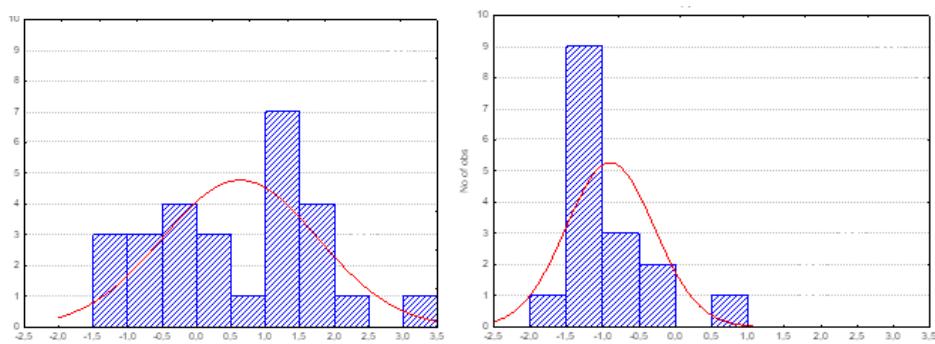
Примечания: 1 — пациенты без признаков воспаления миокарда, 2 — пациенты с признаками воспаления миокарда

Рисунок 18 — Диаграмма, демонстрирующая различие по возрасту у пациентов с/без признаков воспаления

При сравнении групп по совокупности количественных показателей с помощью линейного дискриминантного анализа получены следующие результаты:

— наиболее значимыми показателями, определяющими деление на группы по признаку воспаления по результатам ЭМБ оказались два сочетания показателей:

1) КДР, количество ЖЭК в час и максимальная продолжительность комплекса ЖЭК. Получена сильно значимая корреляция ($p=0,0005$) с вероятностью правильной классификации 76,7% (рисунок 19).



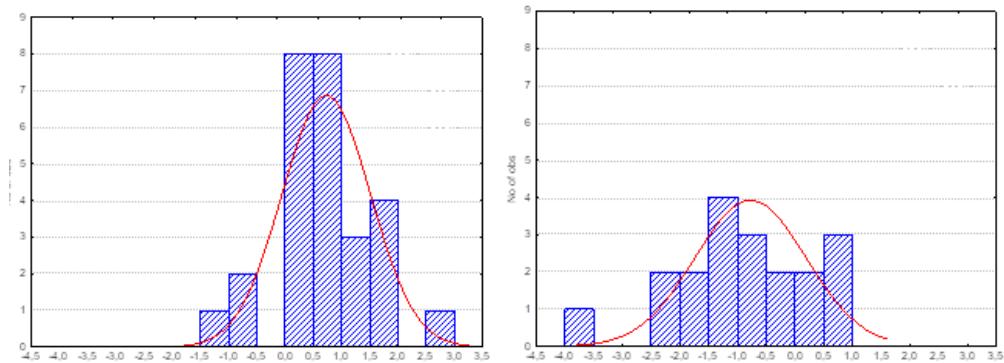
А

Б

Примечания: На рисунке представлены гистограммы для дискриминантной функции по таким показателям, как конечный диастолический размер, количество ЖЭК в час и максимальная продолжительность комплекса ЖЭК у пациентов без признаков воспаления (А) и с признаками воспаления по данным (Б) ЭМБ.

Рисунок 19 — Показатели, ассоциированные с воспалительными изменениями, выявляемыми при помощи эндомиокардиальной биопсии (1)

2) возраст ($p=0,03$), ФВ ($p=0,04$), КДР ($p=0,007$) и количество ЖЭК в час ($p=0,02$). Получена сильно значимая корреляция ($p=0,0003$) с вероятностью правильной классификации 78,3%. По результатам ROC-анализа при оптимальном значении порога = $-0,0744$, сочетание этих признаков имеет чувствительность 95,7% при специфичности 73,7% и диагностической точности 84,7% (рисунок 20).



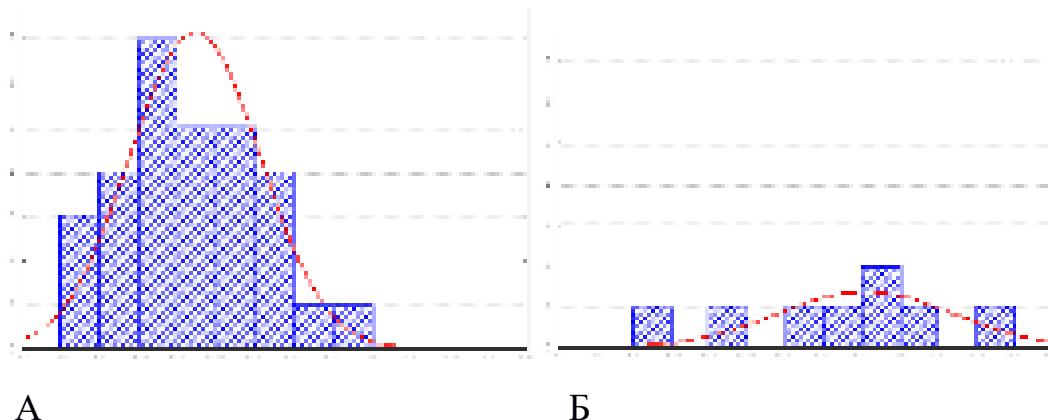
А

Б

Примечания: На рисунке представлены гистограммы для дискриминантной функции по таким показателям, как возраст, ФВ, конечный диастолический размер и количество ЖЭК у пациентов без признаков воспаления (А) и с признаками воспаления по данным (Б) ЭМБ.

Рисунок 20 — Показатели, ассоциированные с воспалительными изменениями, выявляемыми при помощи эндомиокардиальной биопсии (2)

— наиболее значимыми показателями, позволяющими предсказать наличие воспаления при сопоставлении с результатами МРТ оказались 3 показателя: возраст ($p=0,01$), конечный систолический объем (КСО) ($p=0,04$) и КСР ($p=0,09$). Получена сильно значимая корреляция ($p=0,008$) с вероятностью правильной классификации 86,8% (рисунок 21). Для сочетания этих показателей при проведении ROC-анализа выявлена высокая чувствительность и специфичность (оптимальное значение порога = 0,596 обеспечивает чувствительность 71,4% при специфичности 85,7% и диагностической точности 78,6%).



Примечания: На рисунке представлены гистограммы для дискриминантной функции по таким показателям, как возраст, возраст, конечный систолический объем и конечный систолический размер у пациентов без признаков воспаления (А) и с признаками воспаления по данным (Б) МРТ .

Рисунок 21 — Показатели, ассоциированные с воспалительными изменениями, выявляемыми при помощи магнитно-резонансной томографии

Результаты сопоставления групп по количественным показателям (каждому в отдельности) по критерию Манна-Уитни наличию фиброза по результатам МРТ и/или ЭМБ представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Взаимосвязь изучаемых клинико-диагностических показателей и наличия/отсутствия фиброза по данным эндомиокардиальной биопсии и/или магнитно-резонансной томографии

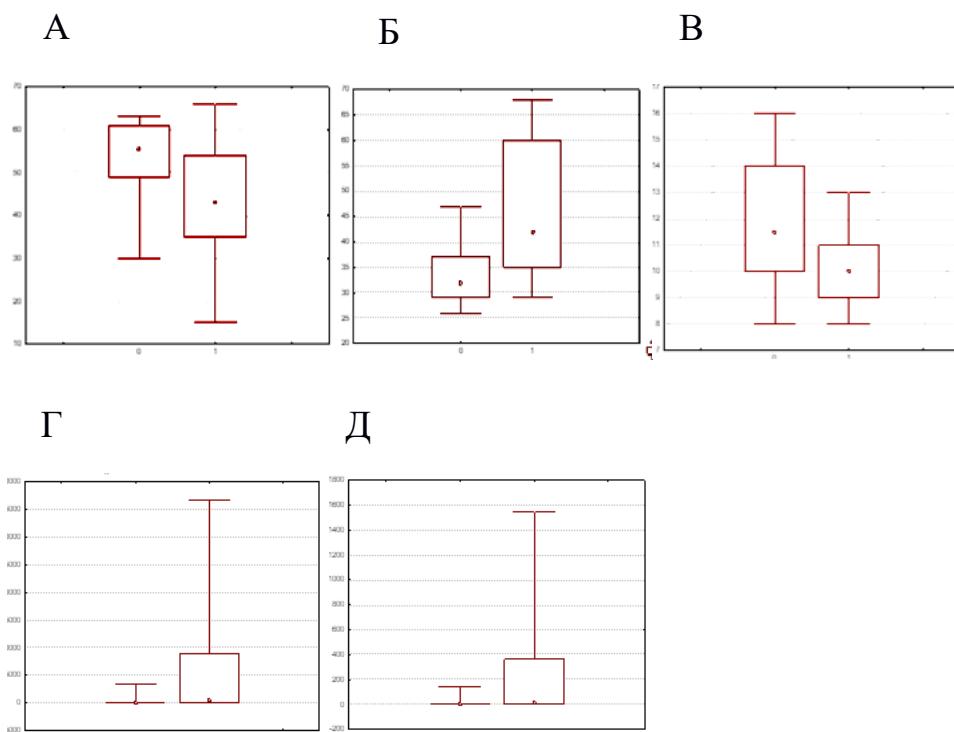
Показатель	Пациенты без фиброза по результатам ЭМБ, медиана (квартили)	Пациенты с фиброзом по результатам ЭМБ, медиана (квартили)	p	Пациенты без фиброза по результатам ЭМБ и/или МРТ, медиана (квартили)	Пациенты с фиброзом по результатам ЭМБ и/или МРТ, медиана (квартили)	P
Возраст	47; (35; 56)	49; (37; 56)	0,72	51; (45; 60)	42; (35; 53)	0,10
ФВ	45; (38; 55)	47; (39; 60)	0,71	56; (49; 61)	43; (35; 54)	0,02
КДО ЛЖ	148; (111; 188)	125; (114; 206)	0,97	127; (107; 154)	167; (125; 274)	0,08
КСО ЛЖ	75; (49; 116)	59; (42; 102)	0,43	51; (42; 74)	85; (48; 170)	0,07
КДР ЛЖ	56; (52; 59)	55; (51; 65)	0,74	55; (48; 57)	56; (52; 73)	0,09
КСР ЛЖ	40; (35; 44)	40; (32; 47)	0,84	32; (29; 37)	42; (35; 60)	0,009
МЖП	11; (10; 14)	10; (9; 11)	0,04	12; (10; 14)	10; (9; 11)	0,01
Продолжительность QRS	98; (92; 109)	97; (86; 108)	0,62	96; (85; 105)	100; (97; 109)	0,10
Количество ЖЭК в сутки	14; (4; 307)	23; (4; 635)	0,76	7; (3; 27)	397; (8; 8897)	0,007
Количество ЖЭК в час	1; (0; 15)	2; (0; 24)	0,71	0; (0; 2)	13; (1; 362)	0,006
Продолжительность ЖЭК	152; (136; 167)	160; (140; 179)	0,53	160; (132; 184)	154; (142; 169)	0,96

Примечания: ФВ—фракция выброса; КСР ЛЖ — конечный систолический размер, КСО ЛЖ— конечный систолический объем, КДР ЛЖ— конечный диастолический размер, КДО — конечный систолический объем, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс; желудочеков; МЖП — межжелудочковая перегородка.

Не было выявлено ассоциации изучаемых клинико-диагностических количественных показателей с фиброзом по данным ЭМБ.

Выявлена слабая корреляция между фиброзом по данным МРТ и фракцией выброса (ФВ) ($p=0,002$), а также конечным систолическим размером (КСР) ($p=0,009$), с фиброзом ассоциирована более низкая ФВ и больший КСР.

Была выявлена взаимосвязь между наличием фиброза по данным МРТ или ЭМБ (хотя бы одного метода) и толщиной МЖП ($p=0,01$), количеством ЖЭК в сутки ($p=0,007$) и количеством ЖЭК в час ($p=0,006$) (рисунок 22).



Примечания: 0 — пациенты без постмиокардитического фиброза; 1 — пациенты с постмиокардитическим фиброзом

Рисунок 22 — Диаграммы, демонстрирующие различия по фракции выброса (А), конечному систолическому размеру (Б), толщине межжелудочковой перегородки (В), количеству желудочковых эктопических комплексов в час (Г) и в сутки (Д) в зависимости от наличия фиброза у пациентов с подозрением на наличие фиброза постмиокардитического генеза

При проведении ROC-анализа также были проанализированы варианты порогов для построенных дискриминантных функций толщины МЖП и ФВ. Эти показатели оказались не информативными для выявления воспалительных или

фиброзных изменений миокарда.

Таким образом, мы установили, что из исследуемых ЭКГ-признаков нарушения деполяризации с воспалением ассоциировано большее количество ЖЭК и большая продолжительность ЖЭК, а с фиброзом — большее количество ЖЭК.

3.8. Анализ информативности исследуемых электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении структурных изменений миокарда

3.8.1. Информативность электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза неишемического генеза и воспаления

В таблице 25 представлены информационные характеристики маркеров нарушения деполяризации в выявлении структурных изменений миокарда при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ.

Классификаторы рассматриваются как золотые стандарты, а маркеры как варианты тестов. Вычислялись их информационные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата (ППР), прогностичность отрицательного результата (ПОР), диагностическая точность (ДТ), а также каппа-критерий и значимость связи (по точному критерию Фишера).

Таблица 25 — Информативность электрокардиографических признаков в выявлении воспаления или фиброза по данным эндомиокардиальной биопсии и/или магнитно-резонансной томографии

	Метод диагностики	чувств	спец	ППР	ПОР	ДТ	каппа	p
Воспаление								
Фрагментация QRS	ЭМБ	53,8%	63,6%	36,8%	77,8%	60,9%	15,3%	0,33
	МРТ	30,8%	84,0%	50,0%	70,0%	65,8%	16,3%	0,41
	МРТ/ЭМБ	61,5%	56,3%	36,4%	78,3%	57,8%	14,8%	0,34
Фрагментация ЖЭК	ЭМБ	57,9%	69,2%	57,9%	69,2%	64,4%	27,1%	0,13
	МРТ	26,7%	82,6%	50,0%	63,3%	60,5%	10,1%	0,69
	МРТ/ЭМБ	57,9%	56,0%	50,0%	63,6%	56,8%	13,6%	0,54
ФРРЖ	ЭМБ	85,7%	66,7%	31,6%	96,3%	69,6%	30,8%	0,01
	МРТ	33,3%	81,3%	25,0%	86,7%	73,7%	12,8%	0,59
	МРТ/ЭМБ	85,7%	57,9%	27,3%	95,7%	62,2%	23,3%	0,05
Патологический зубец Q	ЭМБ	100,0%	64,3%	21,1%	100,0%	67,4%	23,8%	0,02
	МРТ	50,0%	82,4%	25,0%	93,3%	78,9%	22,4%	0,19
	МРТ/ЭМБ	100,0%	56,1%	18,2%	100,0%	60,0%	18,5%	0,05
Фиброз								
Фрагментация QRS	ЭМБ	76,9%	39,4%	33,3%	81,3%	50,0%	11,7%	0,49
	МРТ	83,3%	56,0%	47,6%	87,5%	64,9%	32,9%	0,04
	МРТ/ЭМБ	100,0%	24,2%	32,4%	100,0%	44,4%	14,6%	0,09
Фрагментация ЖЭК	ЭМБ	63,2%	34,6%	41,4%	56,3%	46,7%	-2,1%	1,00
	МРТ	80,0%	59,1%	57,1%	81,3%	67,6%	36,8%	0,04
	МРТ/ЭМБ	84,2%	20,0%	44,4%	62,5%	47,7%	3,8%	1,00
ФРРЖ	ЭМБ	42,9%	30,8%	10,0%	75,0%	32,6%	-11,2%	0,22
	МРТ	50,0%	41,9%	14,3%	81,3%	43,2%	-4,0%	1,00
	МРТ/ЭМБ	71,4%	15,8%	13,5%	75,0%	24,4%	-4,7%	0,59
Патологический зубец Q	ЭМБ	75,0%	35,7%	10,0%	93,8%	39,1%	2,7%	1,00
	МРТ	75,0%	45,5%	14,3%	93,8%	48,6%	7,1%	0,62
	МРТ/ЭМБ	100,0%	19,5%	10,8%	100,0%	26,7%	4,1%	1,00

Примечания: чувств — чувствительность, спец — специфичность, ППР — прогностичность положительного результата, ПОР — прогностичность отрицательного результата, ДТ — диагностическая точность, каппа — каппа-критерий, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков.

В выявлении воспаления при сопоставлении с результатами ЭМБ информативным ЭКГ-показателем по результатам анализа явилась фрагментация ЖЭК (чувствительность — 57,9%, специфичность — 69,2%, ППР — 57,9%, ПОР 69,2). FQRS обладает довольно высокой специфичностью и чувствительностью (53,8% и 63,6%, соотв.), но низкой ППР (36,8%). Сходными характеристиками обладает и ФРРЖ, однако, в отличие от fQRS этот показатель имеет более высокую чувствительность (85% против 53,8% у fQRS). Высокой чувствительностью (100%), но также низкой ППР (18,2%) обладает патологический зубец Q.

При изучении ассоциации между **воспалением по данным МРТ** и изучаемыми ЭКГ-маркерами не выявлено однозначно информативного показателя. Обращает внимание довольно высокая специфичность fQRS и fЖЭК, ФРРЖ, а также зубца Q (84,0%, 82,6%, 81,3%, 82,4% соотв.), однако у этих показателей имеет место низкая чувствительность (30,8%, 26,7%, 33,3%, 50,0%).

Для детекции **фиброза в сравнении с ЭМБ** fQRS обладает высокой чувствительностью (76,9%), но низкой специфичностью и ППР (39,4% и 33,3%, соотв.). ФРРЖ представляется наименее информативным показателем из изучаемых. Патологический зубец Q обладает, как и FQRS, достаточно высокой чувствительностью (75%), но его специфичность и ППР ниже, чем у FQRS (35,7% и 10,0% — для патологического зубца Q и 39,4% и 33,3% для fQRS).

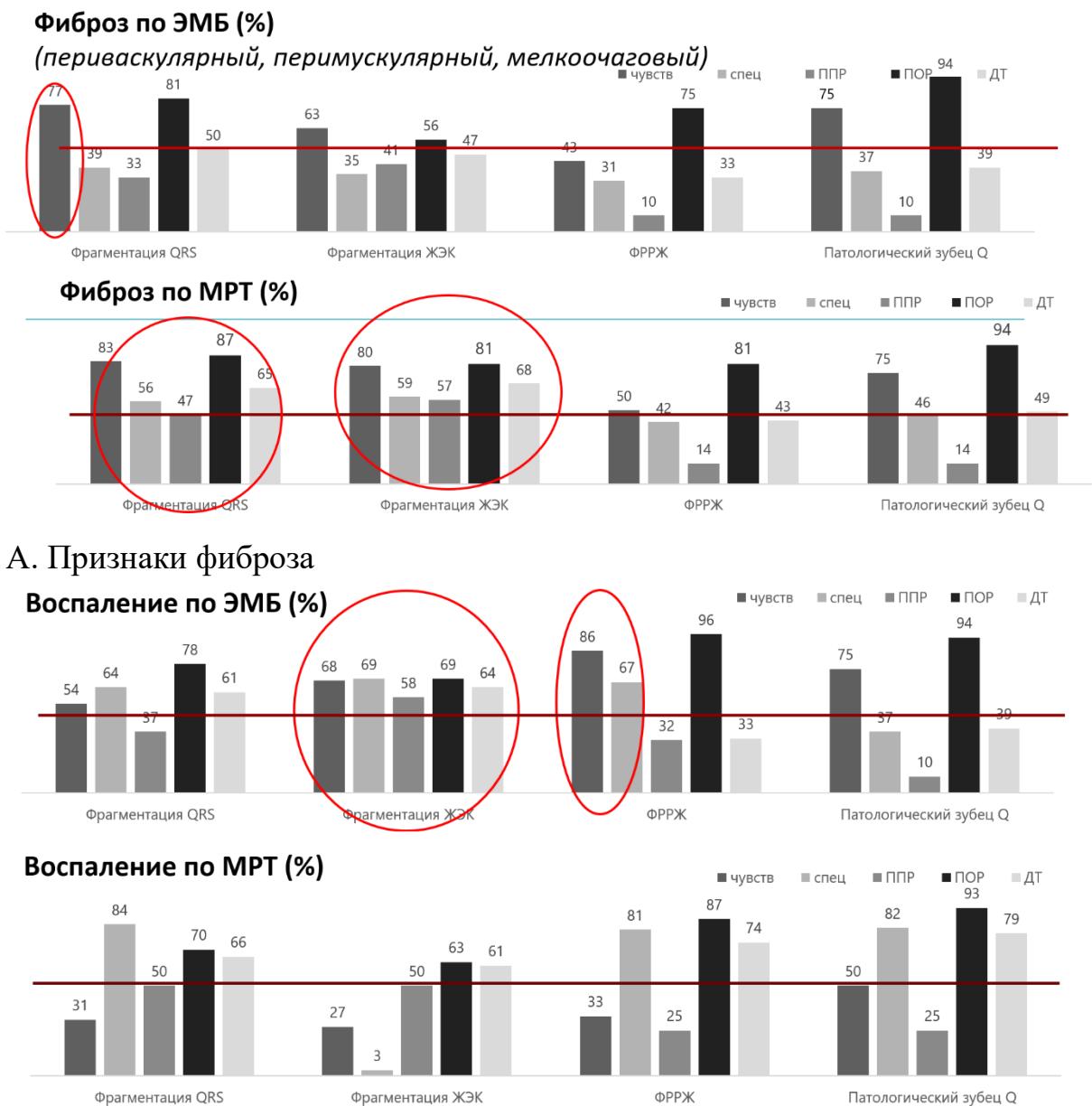
Для **фиброза по данным МРТ** информативными являются такие показатели, как фрагментация ЖЭК (чувствительность — 80,0%, специфичность — 59,1%, ППР — 57,1%, ПОР — 81,3%, каппа 36,8%, $p = 0,04$). FQRS также обладает высокой чувствительностью, специфичностью, ПОР, ДТ, но несколько меньшим ППР (чувствительность — 83,3%, специфичность 56,0%, ППР — 47,6%, ПОР 87,5%, каппа 32,9%, $p = 0,04$).

Если в качестве «эталонного» показателя используется **фиброз по результатам хотя бы одного из методов, являющихся золотым стандартом (МРТ или ЭМБ)**, абсолютно информативного показателя из указанных в таблице 25 выявить не удалось. Однако, обращает внимание наличие 100% чувствительности и ПОР у таких показателей, как fQRS и патологический зубец Q,

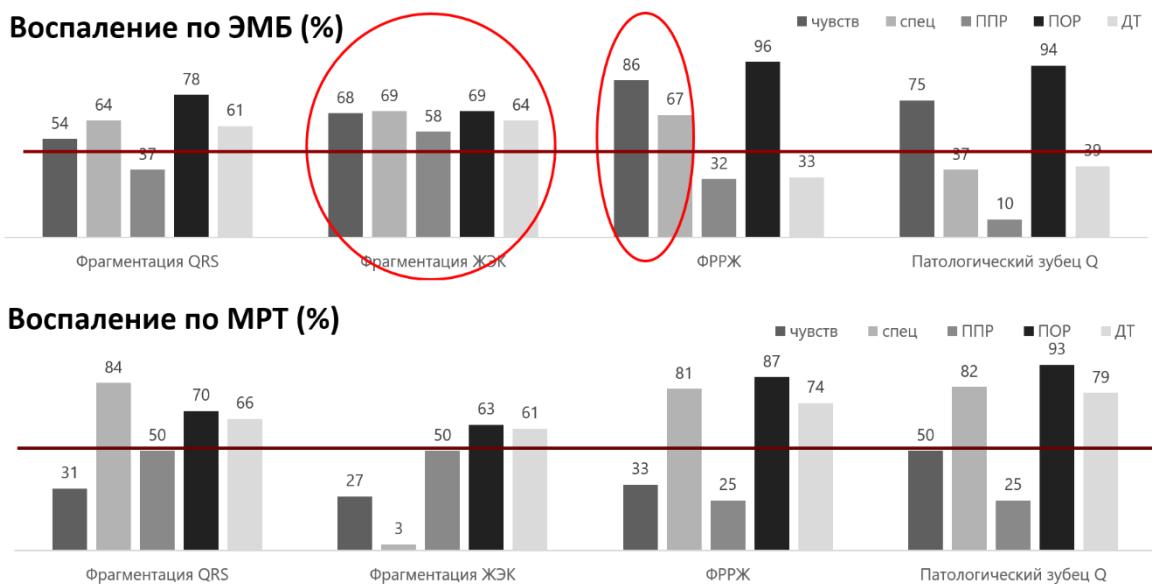
но они обладают низкой специфичностью (24,2% и 19,5%, соотв.), и низкой ППР (32,4% и 10,8%, соотв.).

Информативными показателями для выявления **воспаления (по данным МРТ и/или ЭМБ)** является фрагментация QRS (чувствительность и специфичность fQRS превышает 50%).

Сравнение информативности исследуемых ЭКГ-маркеров в выявлении фиброза и воспаления миокарда при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ представлены на рисунке 23.



А. Признаки фиброза



Б. Признаки воспаления

Рисунок 23 — Информативность исследуемых электрокардиографических признаков при сопоставлении с результатами эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии

В целом, информативными маркерами для выявления фиброза миокарда оказались fQRS и fЖЭК, а для выявления воспаления — ФРРЖ и fЖЭК.

3.8.2. Информативность электрокардиографических признаков, отражающих нарушения деполяризации в выявлении фиброза миокарда ишемического генеза

Мы рассмотрели группу пациентов с подозрением на ИБС, без деления на подгруппы. Информационные характеристики fQRS и ФРРЖ в выявлении фиброза миокарда при сопоставлении с результатами ОФЭКТ представлены в таблице 26.

Таблица 26 — 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; ДТ — диагностическая точность.

Из 28 пациентов с фрагментацией и рубцовыми изменениями миокарда, 19 (67,8%) имели классические признаки рубцовых изменений миокарда на ЭКГ, а еще 9 (32,1%) их не имели, однако, у них регистрировалась fQRS (рисунок 24).

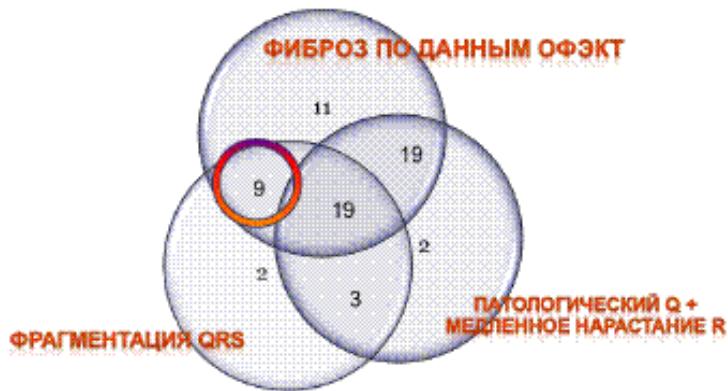


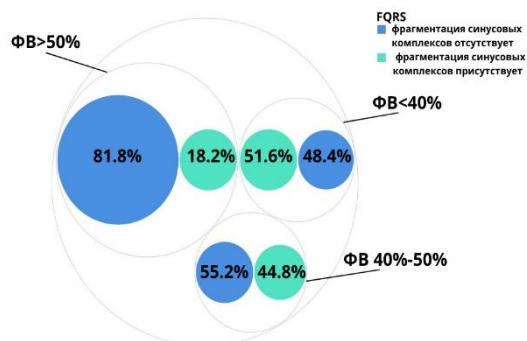
Рисунок 24 — Частота встречаемости электрокардиографических признаков нарушения деполяризации у пациентов со стабильными дефектами перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Таким образом, fQRS является не только информативным маркером для выявления фиброза у пациентов с ишемическими изменениями миокарда, но и, в ряде случаев, была единственным ЭКГ-признаком, указывающим на наличие фиброза.

3.9. Анализ взаимосвязи электрокардиографических 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 сохранной ФВ (сФВ) (более 50%): всего 88 (57 мужчин, средний возраст $58,2 +/- 12,0$) – группа контроля. У 14 пациентов не были доступны все изучаемые параметры по данным ЭХО-КГ.

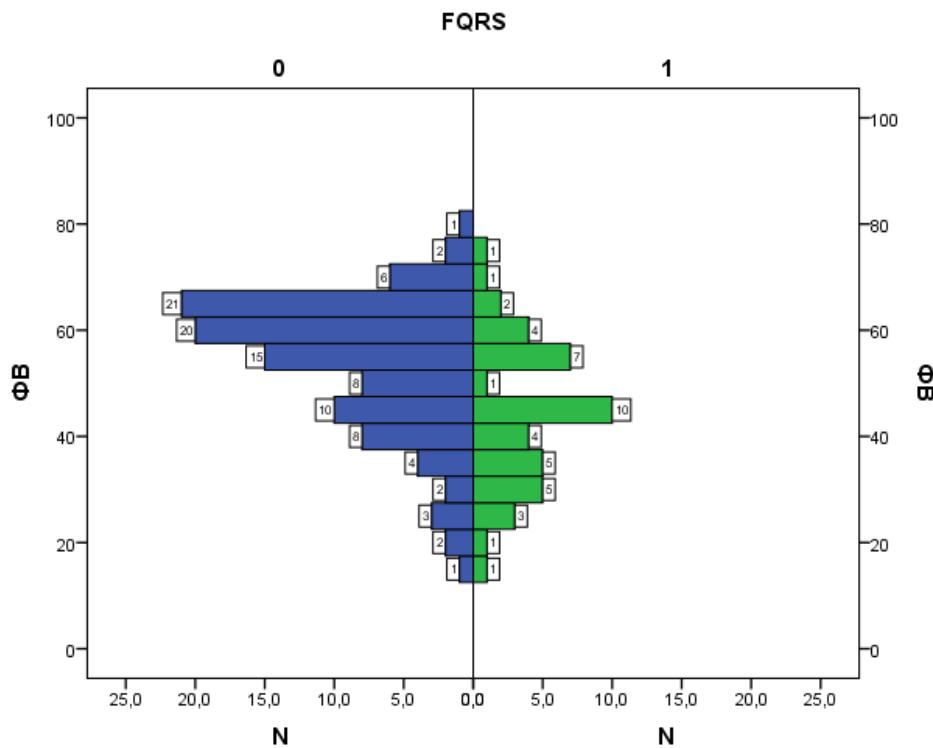
В 1-ой группе (у пациентов с нФВ) fQRS зарегистрирована у 16 (51,6%) пациентов, во 2-ой (у пациентов с пФВ) – у 13 (44,8%), в 3-й (с ФВ более 50%) – у 16 (18,2%). На рисунке 25 продемонстрировано распределение количества наблюдений для параметра fQRS в исследуемых группах. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2 , различия являются статистически достоверными ($p < 0,001$).



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

Рисунок 25 — Встречаемость фрагментации QRS-комплекса в исследуемых группах

На рисунке 26 представлены гистограммы распределения ФВ относительно значений переменной fQRS, которые позволяют детально оценить количество наблюдений для каждого значения ФВ. Результат является статистически достоверным ($p < 0,001$).



Примечания: N – количество наблюдений, ФВ – фракция выброса левого желудочка, FQRS – фрагментация QRS-комплекса

0 – фрагментация синусовых комплексов отсутствует, 1 – фрагментация синусовых комплексов присутствует.

Рисунок 26 — Взаимосвязь между фракцией выброса и наличием фрагментации QRS-комплекса

Во всех группах были проанализированы отведения ЭКГ, в которых зарегистрировалась fQRS. Для первой группы пациентов было характерно наличие fQRS в отведениях ЭКГ передней стенки ЛЖ, для второй группы пациентов боковой стенки ЛЖ и для третьей группы нижней стенки ЛЖ. Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27 — Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от локализации изменений по отведениям, в которых регистрировалась фрагментация QRS-комплекса

Локализация изменений	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)	3 группа, n (%)
Передняя стенка ЛЖ	7 (43,75)	4 (30,70)	5 (31,25)
Боковая стенка ЛЖ	3 (18,75)	5 (38,46)	1 (6,25)
Нижняя стенка ЛЖ	6 (37,5)	4 (30,70)	10 (62,50)

Примечания: ЛЖ – левый желудочек

Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2 , различия не являются статистически достоверными ($p=0,5$).

Была проанализирована взаимосвязь между fQRS и такими показателями систолической функции миокарда как ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщиной МЖП. Результаты представлены в таблице 28.

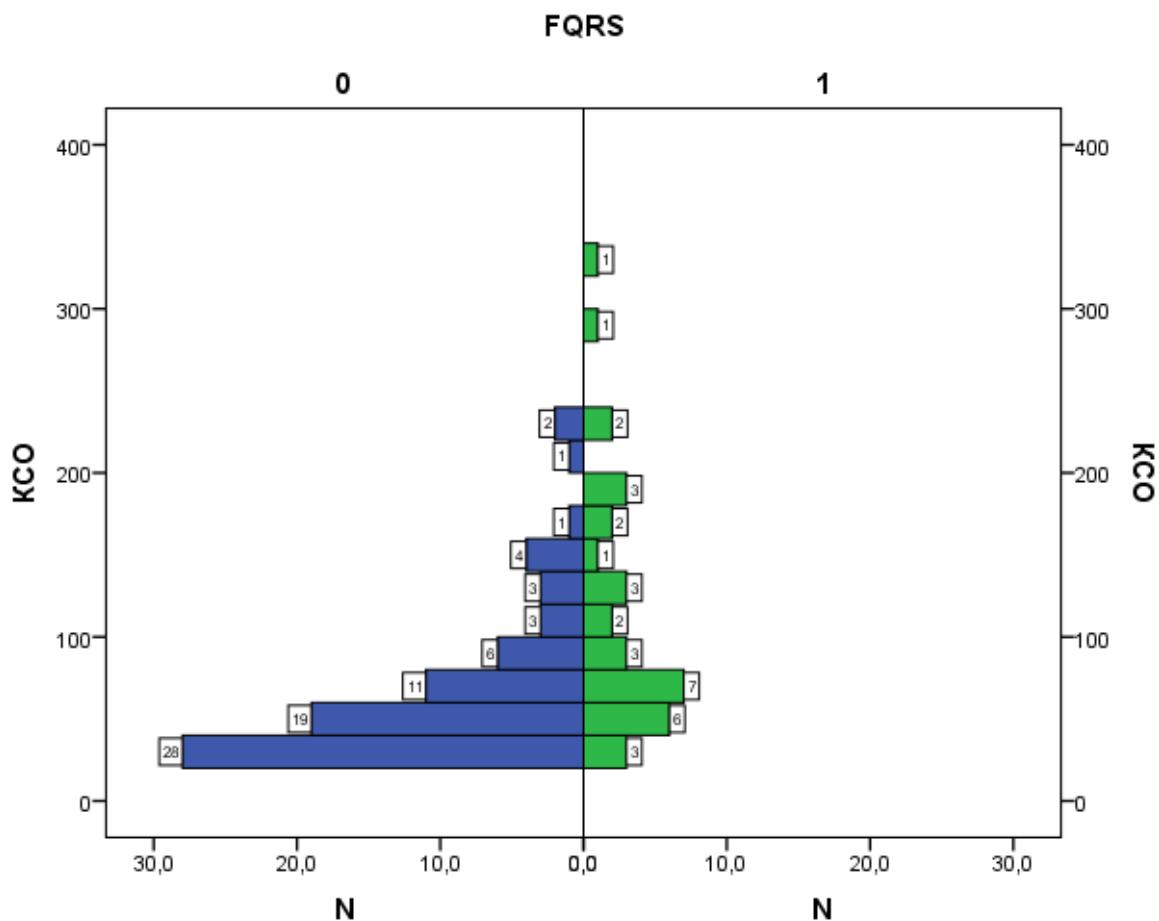
Таблица 28 — Таблица корреляций показателей систолической функции миокарда и фрагментации QRS-комплекса

		ФВ, %	МЖП, мм	КДО, мл	КСО, мл	КДР, мм	КСР, мм
FQRS	Корреляция Пирсон а	-0,316	0,021	0,385	0,340	0,325	0,355
	Значимость	<0,001	0,83	<0,001	<0,001	0,001	0,001
	N	148	108	119	112	110	85

Примечания: КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО), МЖП - толщина межжелудочковой перегородки. Слабая взаимосвязь – коэффициент корреляции меньше 0,5, сильная больше 0,75). n – число наблюдений

Была обнаружена слабая прямая взаимосвязь между fQRS и КДО, КСО, КСР, КЖР и ФВ. На рисунке 27 показана взаимосвязь между fQRS и КСО. У пациентов без выявленной fQRS показатель КСО наблюдается в диапазоне 20-80 мл. У

пациентов с fQRS показатель КСО находится в диапазоне 40-80 мл. Сравнение показателей проводилось по критерию У Манна-Уитни, различия являются статистически достоверными ($p < 0,001$).

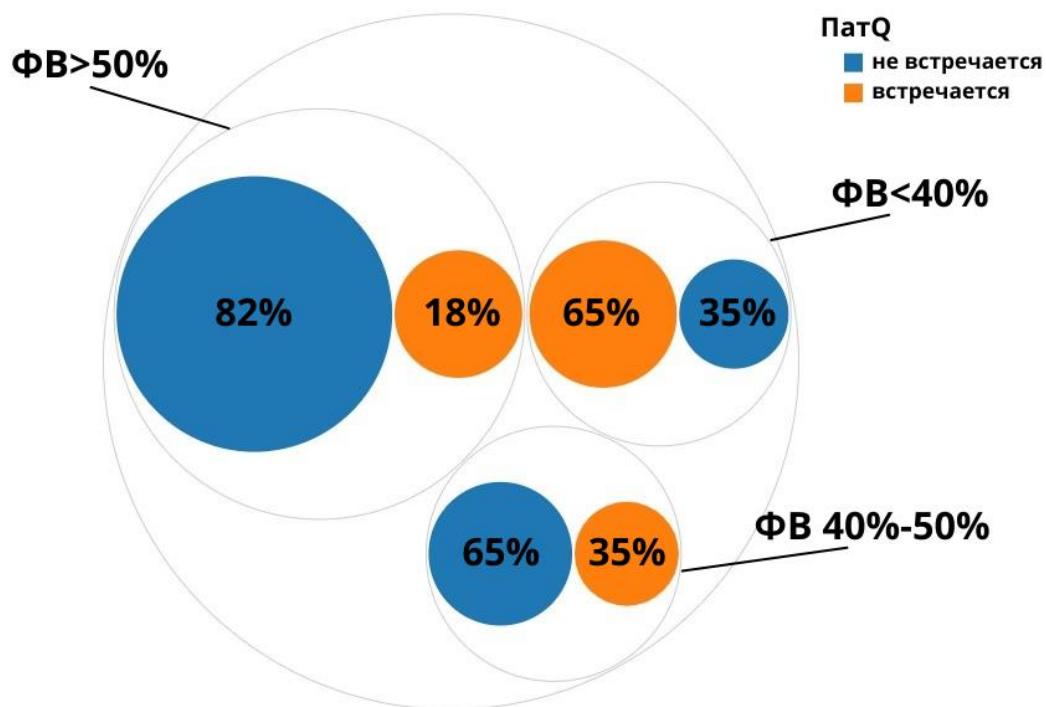


Примечания: N – количество наблюдений, FQRS – фрагментация QRS-комплекса, КСО – конечный систолический объем

0 – фрагментация синусовых комплексов отсутствует, 1 – фрагментация синусовых комплексов присутствует.

Рисунок 27 — Взаимосвязь между фрагментацией QRS-комплекса и конечным систолическим объемом

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. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2 , различия являются статистически достоверными ($p < 0,001$) (рис. 28).



Примечания: ПатQ – патологический зубец Q

Рисунок 28 — Встречаемость патологического зубца Q в исследуемых группах

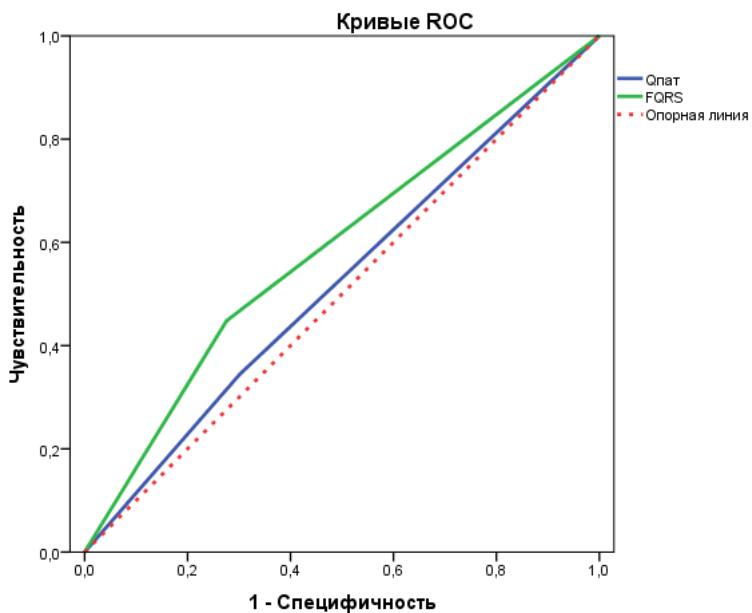
У пациентов с пФВ установлена взаимосвязь с наличием fQRS и отведениями, в которых она регистрировалась (выделено серым), с остальными параметрами взаимосвязи обнаружено не было (табл. 29).

Таблица 29 — Взаимосвязь изучаемых электрокардиографических признаков с промежуточным снижением фракции выброса левого желудочка (40%-49%)

	Хи-квадрат Пирсона	Критерий Фишера
FQRS	0,06	0,05
Отведения с fQRS	0,033	
ФРРЖ	0,519	0,403
Морфология ФРРЖ	0,642	
Отведения с ФРРЖ	0,748	
Патологический зубец Q	0,654	0,405

Примечания: FQRS – фрагментация QRS-комплекса, ФРРЖ – феномен ранней реполяризации желудочков

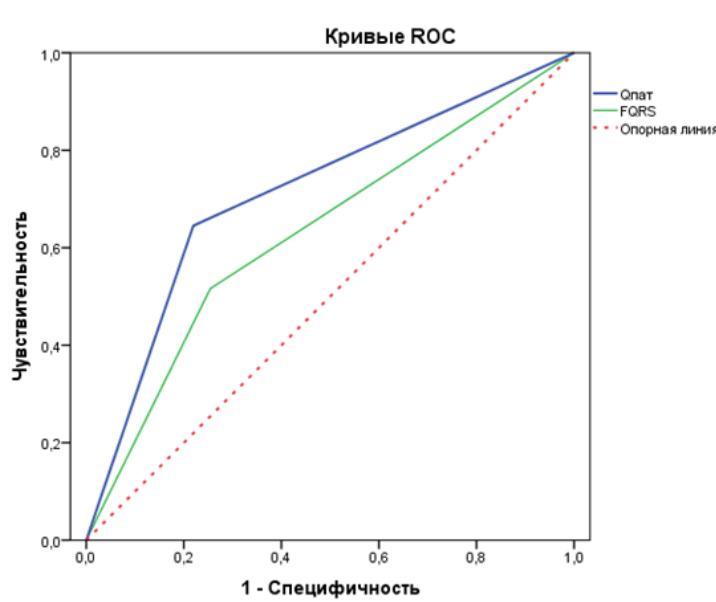
В результате оценки графика ROC-кривых было выявлено, что fQRS имеет большее значение для выявления пациентов с нФВ по сравнению с зубцом (рис.29).



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

Рисунок 29 — ROC-кривые для патологического зубца Q и фрагментации QRS-комплекса у пациентов с промежуточным снижением фракции выброса левого желудочка

У пациентов с нФВ по результатам проведенного ROC-анализа наибольшей предсказательной способностью обладает зубец Q, а не fQRS (рис. 30).



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

Рисунок 30 — ROC-кривые для патологического зубца Q и фрагментации QRS у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка

Была проанализирована встречаемость ФПРЖ в исследуемых группах. ФПРЖ был проанализирован у всех пациентов с комплексом QRS менее 120 мс.

В 1-ой группе (нФВ) ФПРЖ зарегистрирован у 2 (6,5%) пациентов, во второй группе (пФВ) – у 2х (6,9%), в третьей группе (ФВ более 50%) – ФПРЖ зарегистрирован у 11 (12,5%) пациентов. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2 , различия не являются статистически достоверными ($p = 0,5$).

Изучалась встречаемость ФПРЖ в зависимости от ФВ, взаимосвязь между ФПРЖ и ФВ с помощью анализа корреляции р-Спирмена не была установлена, коэффициент корреляции = 0,155. Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от электрокардиографических отведений регистрации феномена ранней реполяризации желудочков

Локализация изменений	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)	3 группа, n (%)
Передняя стенка ЛЖ	0	1 (50)	2 (20)
Боковая стенка ЛЖ	0	0	1 (10)
Нижняя стенка ЛЖ	2 (100)	1 (50)	7 (70)

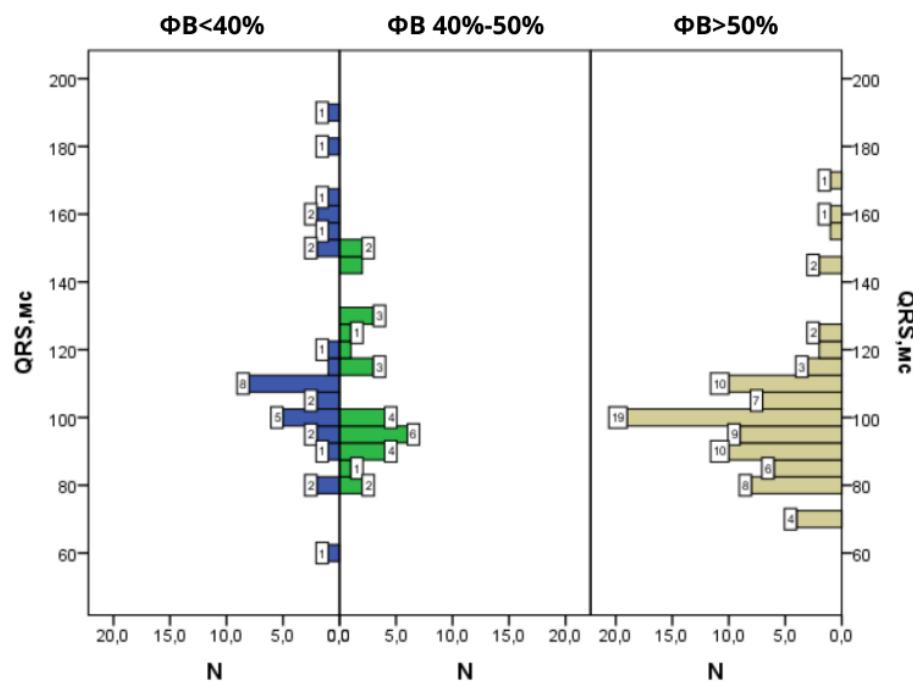
Примечания: Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2 , различия не являются статистически достоверными ($p = 0,7$).

Во всех группах был проведен анализ отведений ЭКГ, в которых был зарегистрирован ФРРЖ.

Также были проанализированы различия морфологии ФРРЖ (волна или зазубрина), в зависимости от исследуемой группы. В первой группе у 1-го (50%) пациента выявлялась ФРРЖ с зазубриной, у 1-го (50%) – с волной. Во второй группе у 1-го (50%) пациента – зазубрина, у 1-го (50%) – волна. В третьей группе у 2-х (18,2%) пациентов – зубец, у 9-ти (81,8%) – волна, различия не в группах не были статистически достоверны.

Была изучена взаимосвязь между такими показателями, как ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщиной МЖП и ФРРЖ. Значимых корреляций обнаружено не было.

Проведен анализ распределения пациентов в исследуемых группах в зависимости от продолжительности QRS-комплекса (рис.31). Продолжительности QRS имеет обратную зависимость от ФВ, что следует из среднего значения (мс) и доверительного интервала. Результаты представлены в таблице 31. У 23 пациентов ширина комплекса QRS превышала 120 мс. В группе с сФВ – у 7 обследованных, с пФВ – у 8 обследованных, с нФВ – у 8.



Примечания: N – количество наблюдений, ФВ – фракция выброса левого желудочка

Рисунок 31 — Различие групп по продолжительности QRS-комплекса

Таблица 31 — Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от продолжительности QRS-комплекса

	1 группа	2 группа		3 группа	
Среднее значение (мс)	117,3		108,3		100
СКО (мс)	30,9		21,8		18,6
Минимальное значение (мс)	60		80		68
Максимальное значение (мс)	190		152		172
Доверительный интервал 95% (нижнее и верхнее значение) (мс)	106	129	100	116,6	96
Количество наблюдений	31		29		85

Примечания: СКО – среднеквадратичное отклонение

Сравнение показателей проводилось по критерию УМанна-Уитни, различия являются статистически достоверными ($p = 0,004$)

Среднее количество желудочковых эктопических комплексов у пациентов в исследовании составило 2685,16 в сутки, а среднеквадратичное отклонение — 7119, это означает, что между пациентами существует большой разброс значений ЖЭК - от 0 до 36721. Не было выявлено взаимосвязи между количеством ЖЭК и ФВ (коэффициент корреляции=-0,058). Результат является статистически достоверным ($p=0,16$).

В результате корреляционного анализа взаимосвязи между ФВ и ЖТ не обнаружено, коэффициент корреляции=-0,251. Анализ с использованием ROC-кривой также не показал достоверных результатов.

Для удобства визуального представления полученной информации по трём группам, далее представлена сводная таблица 32.

Таблица 32 — Сводная информация по трём группам в зависимости от фракции выброса левого желудочка

		1 группа		2 группа		3 группа	
N		31		29		88	
fQRS	Зарегистрировано	16 (51,6%)		13 (44,8%)		16 (18,2%)	
	Локализации изменений	Передняя стенка ЛЖ		7 (43,75)		4 (30,70)	
		Боковая стенка ЛЖ		3 (18,75)		5 (38,46)	
		Нижняя стенка ЛЖ		6 (37,5)		4 (30,70)	
Патологический зубец Q (Зарегистрировано)		20 (65%)		10 (35%)		15 (18%)	
ФРРЖ	Зарегистрировано	2 (6,5%)		2 (6,9%)		11 (12,5%)	
	Локализации изменений	Передняя стенка ЛЖ		0		1 (50)	
		Боковая стенка ЛЖ		0		0	
		Нижняя стенка ЛЖ		2 (100)		1 (50)	
Морфология		волна	зазубрина	волна	зазубрина	волна	зазубрина
		1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)
QRS	Среднее значение (мс)	117,3		108,3		100	
	СКО (мс)	30,9		21,8		18,6	
	Минимальное значение (мс)	60		80		68	
	Максимальное значение (мс)	190		152		172	
	Доверительный интервал 95% (нижнее и верхнее значение) (мс)	106	129	100	116,6	96	104

В целом, был проведен анализ взаимосвязи ЭКГ-признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации и параметров, характеризующих дисфункцию левого желудочка. Статистический анализ fQRS в исследуемых группах выявил, что у пациентов с сохранной ФВ данный ЭКГ-признак, как правило, отсутствует. Установлено, что у 62,5% (10) пациентов fQRS зарегистрированы в отведениях, соответствующих нижней стенке ЛЖ. Статистический анализ ФРРЖ в исследуемых группах показал близкие значения для групп с низкой и промежуточной ФВ, у большинства пациентов феномен

ранней реполяризации желудочков отсутствовал. Патологический зубец Q чаще регистрировался у пациентов с нФВ (1-ая группа). Чтобы проверить, можно ли предсказать потенциальное попадание пациентов в группу с промежуточной ФВ была использована модель логистической регрессии. В результате проведенного анализа было установлено, что наибольшее прогностическое значение для выявления пациентов с пФВ имеет fQRS.

Таким образом, fQRS достоверно чаще наблюдался при снижении фракции выброса – как в группе с пФВ, так и с нФВ. Такая же зависимость была характерна для патологического зубца Q, и для увеличенной продолжительности QRS-комплекса. Но именно FQRS в целом оказалась более показательным маркером, чем патологический зубец Q в отношении выявления снижения ФВ. Гораздо реже у пациентов в исследуемых группах наблюдался ФРРЖ, статистически значимых корреляций между ним и ФВ выявлено не было, также не было выявлено взаимосвязи между ЖНР и систолической дисфункцией ЛЖ.

3.10. Результаты проспективного наблюдения пациентов с подозрением на наличие структурных изменений миокарда ишемического генеза

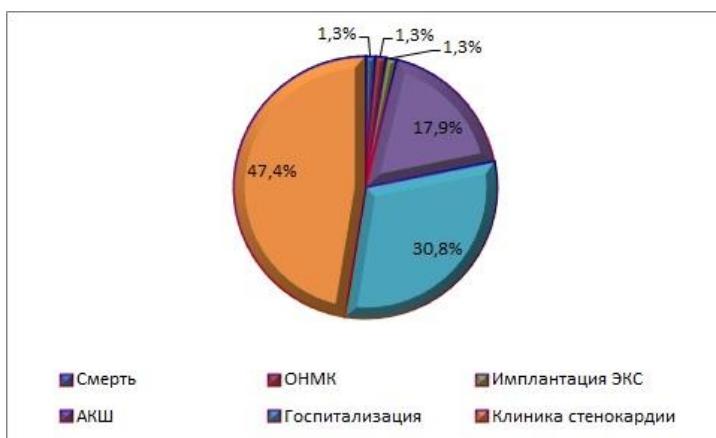
Был проведен телефонный опрос пациентов, средний период наблюдения составил 29,2 месяца ($\pm 12,9$ месяцев). Из 116 включенных в исследование пациентов были доступны телефонному контакту 68 пациентов (39 мужчин, средний возраст $58 \pm 11,2$).

По результатам ОФЭКТ, исходя из риск-стратификационной значимости площади дефектов перфузии на фоне пробы с физической нагрузкой (SSS) пациенты были разделены на 5 групп: 1-ая группа — 25 пациентов (14 мужчин, средний возраст $64,1 \pm 10,1$) без дефектов перфузии на фоне пробы с физической нагрузкой ($SSS = 0$); 2-ая группа — 10 пациентов (5 мужчин, средний возраст 58 лет $\pm 10,1$) у которых вероятность неблагоприятных коронарных событий минимальна (0,3% в год), $SSS < 4$; 3-ья группа — 9 пациентов (5 мужчин, средний возраст $53,4 \pm 13,6$) с легким нарушение миокардиального кровотока по данным ОФЭКТ ($SSS = 4-7$); 4-ая группа — 11 пациентов (8 мужчин, средний возраст $57,9 \pm 10,5$) с дефектами перфузии на фоне нагрузки средней степени тяжести ($SSS = 8-11$); 5-ая группа — 13 пациентов (7 мужчин, средний возраст $60,3 \pm 10,3$) с тяжелыми нарушениями перфузии миокарда и имеющими высокий (3,7% в год) риск осложнений ($SSS > 12$).

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. Среди опрошенных пациентов зарегистрирована 71 конечная точка. Госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — у 24 (35,3%) опрошенных, ОНМК — 1 (1,5%), клиника стенокардии — у 37 (54,4%) пациентов, реваскуляризация выполнена у 14 (20,6%), имплантация кардиостимулятора — у 1 (1,5%) пациента, смерть зафиксирована у 1 (1,5%) пациента.

Распределение конечных точек в исследуемой группе представлено на

рисунке 32.



Примечания: АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЭКС — электрокардиостимулятор.

Рисунок 32 — Распределение конечных точек у пациентов с подозрением на фиброз миокарда ишемического генеза

В группе 5 ($SSS > 12$) по сравнению со всеми остальными группами наиболее часто отмечалась госпитализация (76,9%) и реваскуляризация миокарда (61,5%), в этой же группе чаще регистрировалась fQRS (46,2%).

ИМ не был зарегистрирован ни в одной из исследуемых групп. Наиболее редко были зарегистрированы такие конечные точки как ОНМК (1 пациент, 1,5%), имплантация ИКД (1 пациент, 1,5%) и смерть (1 пациент, 1,5%). Не было установлено взаимосвязи между этими исходами и характеристикой дефектов перфузии по данным ОФЭКТ.

Наиболее частой конечной точкой во всех группах были: госпитализация по поводу ССЗ, клиника стенокардии.

Частота встречаемости конечных точек в группах в зависимости от объема дефекта перфузии представлена в таблице 33.

Таблица 33 — 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				
	1 (SSS = 0), n (%)	2 (SSS <4), n (%)	3 (SSS = 4-7), n (%)	4 (SSS = 8-11), n (%)	5 (SSS >12), n (%)
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 кардиостимулятор а	0	0	0	0	1 (7,7)
Смерть от ССЗ	1 (4)	0	0	0	0
ЭКГ-признаки нарушения деполяризации					
fQRS	1 (4,0)	2 (20,0)	2 (22,0)	4 (36,0)	6 (46,2)
ФРРЖ	4 (16,0)	0	2 (22,2)	2 (18,2)	0

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков; fQRS — фрагментация QRS-комплекса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

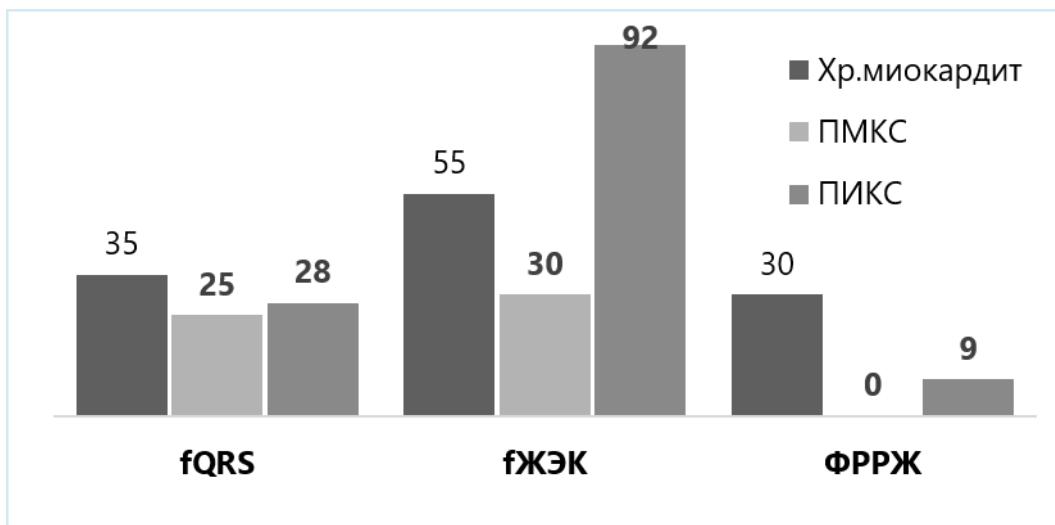
Наиболее часто в исследуемых группах fQRS регистрировалась у пациентов с тяжелыми нарушениями перфузии (46,2%, $p<0.005$). Не было выявлено достоверных различий между встречаемостью ФРРЖ и площади дефектов перфузии (сопоставление ЭКГ-маркеров и дефектов перфузии по данным ОФЭКТ, описано ранее). Встречаемость исследуемых ЭКГ-маркеров нарушения деполяризации представлена в таблице 27.

Таким образом, 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 ($p<0,05$).

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для реализации цели исследования были проанализированы результаты обследований и данные анамнеза трех групп пациентов: с фиброзом миокарда постмиокардитического генеза, с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений, а также с фиброзом ишемического генеза.

Изучаемые 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 активным или пограничным миокардитом) и у пациентов с 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 33).



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

Рисунок 33 — Частота встречаемости исследуемых маркеров деполяризации у пациентов с различными структурными изменениями миокарда

Целью нашей работы не было определение риск-стратификационной значимости этих ЭКГ-признаков. 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 [6,173,174], 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 проводится анализ морфологии ФРРЖ, исследования в которых морфология ФРРЖ сопоставлялась с клиническими данными, практически отсутствуют, только в работе Zhang Z. и соавт., 2015, было продемонстрировано, что у пациентов с острым ИМ именно J-паттерн в виде зазубрины ассоциирован с развитием ЖТ [173].

По данным литературы fQRS в наибольшей степени изучена у пациентов с ИБС, у них продемонстрирована взаимосвязь этого маркера 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, что подтверждает имеющиеся представления о патогенезе данного ЭКГ-маркера (т. е. fQRS отражает нарушение проведения электрического импульса на фоне рубцовой ткани, в периинфарктной зоне) [24]. У трети пациентов (32,1%) с подтвержденными по данным ОФЭКТ рубцовыми изменениями миокарда не было выявлено классических электрокардиографических признаков рубцовых изменений (зубец Q, замедленное нарастание волны R), однако, регистрировалась fQRS. Данное наблюдение подтверждает важность использования этого ЭКГ-маркера в рутинной практике.

Ранее исследователями описывалось, что fQRS чаще встречается у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий по сравнению со здоровыми лицами [175,176]. Мы также зарегистрировали более высокую встречаемость fQRS в данной группе по сравнению с группой пациентов без дефектов перфузии. Однако, в нашем исследовании, в целом, fQRS определялась реже, чем, например, в работах Korkmaz A. и соавт. и Caliskan B. и соавт. (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.). Известно, что объем рубцовой ткани миокарда является важным риск-стратификационным маркером. Следовательно, наше наблюдение подтверждает, что fQRS является не только маркером фиброза, но и может предупреждать о возможном повышенном риске развития жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС. Результаты проведенного нами телефонного опроса также указывают на взаимосвязь fQRS с плохим прогнозом у пациентов с ИБС (у пациентов с fQRS чаще наблюдались такие конечные точки, как госпитализация, клиника стенокардии, реваскуляризация).

Наиболее часто, по нашим данным, fQRS регистрировалась у пациентов с частично-обратимыми дефектами перфузии, которые, как было показано в работе Рыжковой Д.В. в 2016 г, свидетельствуют о наличии рубца и остаточной ишемии в перииинфарктной зоне [172]. 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 также указывает 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 ДКМП, а также с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма [177,178]. FQRS была изучена у пациентов с кардиомиопатией Чагаса и гранулематозным миокардитом при саркоидозе [179,180]. Однако, при анализе литературы, мы не обнаружили

публикаций, в которых анализировалась бы 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 апоптоза и синтеза коллагеновых волокон — фиброза миокарда [181]. 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 ЭКГ-признак в группе пациентов с хроническим миокардитом, а также, изучили его взаимосвязь с воспалением (при сопоставлении с результатами МРТ и ЭМБ). Наиболее часто fQRS (35%) была выявлена в группе пациентов с хроническим активным или пограничным 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 желудочковых эктопических комплексов. Существуют работы, в которых была выявлена взаимосвязь между fQRS и наличием системного воспаления, что еще раз подтверждает данное предположение [6,175].

Мы установили, что у пациентов с fQRS была большая ширина синусовых комплексов; 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. Полученные нами результаты сходны с описанными в литературе [183,184]. 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, ассоцииро-

ванного с риском развития ЖНР.

Еще в 2008 г М. и соавт доказали, что fЖЭК наравне с fQRS, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления фиброза миокарда у пациентов с ИБС, а также ассоциирована с высоким риском внезапной смерти [74]. Нам удалось найти только одну более позднюю публикацию, посвященную анализу fЖЭК: Ozawa K и соавт. в 2013 г выявили взаимосвязь между этим ЭКГ-маркером и наличием фиброза миокарда по данным компьютерной томографии у пациентов с ГКМП [76], но в доступной литературе не встретились работы, в которых fЖЭК изучалась бы у пациентов с миокардитами.

В нашей работе fЖЭК чаще всего (92%) регистрировалась у пациентов с рубцовыми (стабильными и частично-обратимыми дефектами перфузии по данным ОФЭКТ). У пациентов с миокардитами fЖЭК 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.

Стоит отметить, что в нашем исследовании были пациенты без структурных изменений миокарда по данным МРТ и/или ЭМБ, у которых мы не выявили fQRS, но обнаружили fЖЭК. 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, fЖЭК может отражать начальные этапы ремоделирования миокарда.

Мы не нашли публикаций, посвященных изучению взаимосвязи fЖЭК и sistолической дисфункции миокарда, но по нашим данным, fЖЭК была ассоциирована с большим КДО ЛЖ, что подтверждает более выраженные структурные изменения миокарда и это следует учитывать при формировании представления о больном во время рутинной оценки ЭКГ.

ФРРЖ также мало изучен у пациентов с воспалительными изменениями миокарда. Только в одной работе был проанализирован ФРРЖ у пациентов с

острым вирусным или идиопатическим острым миоперикардитом [185]. 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. Доказано, что ФРРЖ может возникать вследствие нарушения тока калия в ионных каналах КМЦ [36,186], на которые, в свою очередь, могут воздействовать различные гуморальные и клеточные факторы, участвующие в воспалительном ответе при миокардитах [186, 188]. Таким образом, нельзя исключить, что появление ФРРЖ было обусловлено именно воспалительными изменениями. Вклад воспалительных изменений 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 соавт., 2016 г, была продемонстрирована корреляция между ФРРЖ и повышенным уровнем интерлейкина-6, Mastrolonardo M. и соавт. 2016 г, обнаружили, что у пациентов с псориазом ФРРЖ встречается чаще, чем в контрольной группе [187,188]. 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 [40,171]. 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 fazой 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 C. Antzelevitch и соавт. 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 (в результате дискриминантного анализа выявлена ассоциация ФРРЖ с возрастом ($p=0,0006$)).

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). ФРРЖ не может рассматриваться, как маркер фиброза миокарда у пациентов с ИБС.

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. Нам также не удалось найти и публикаций, в которых была бы выявлена взаимосвязь между ФРРЖ и систолической дисфункцией ЛЖ. 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.

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, большая продолжительность ЖЭК, а также более молодой возраст. 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 активного и пограничного миокардита, обладает меньшей, по сравнению с ЭМБ, чувствительностью и специфичностью [81]. Взаимосвязь с возрастом, также, как и в случае с ФРРЖ, обусловлена клинической характеристикой группы и особенностью течения заболевания.

Наименее изученным из исследуемых нами маркеров нарушения деполяризации является ширина ЖЭК. Мы установили, что у пациентов с сочетанием фиброзных и воспалительных изменений миокарда ширина ЖЭК была больше. Учитывая, что этот показатель отражает структурные изменения миокарда, он ассоциирован со сниженной ФВ, развитием кардиомиопатии на фоне ЖНР и высоким риском ЖТ и ВСС [56,72,189,190], пациентам с широкими ЖЭК при последующем наблюдении следует уделить больше внимания.

При анализе ассоциации изучаемых количественных параметров с фиброзом была установлена связь между фиброзом и возрастом, количеством ЖЭК в час и в сутки и тремя показателями структурных изменений миокарда (ФВ, КСР ЛЖ, толщина МЖП). Данные корреляции были определены при использовании классифицирующего показателя — фиброза подтвержденного с помощью МРТ и/или ЭМБ. 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.

При количественном анализе ЖЭК в нашей работе была установлена взаимосвязь как между ЖЭК и признаками активного 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 [112,191].

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

Для выявления воспаления при сопоставлении с результатами ЭМБ информативным показателем оказалась fЖЭК (чувствительность — 57,9%, 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 маркеров 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 распространённость (преваленс) данных ЭКГ-изменений в исследуемой группе и при низкой их распространённости 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 активного и пограничного миокардита, но ЭМБ в данном случае можно считать «эталонным методом» [93, 94, 95]. Таким образом, показатель fЖЭК следует учитывать в клинической практике для выявления воспалительных изменений миокарда.

В нашем исследовании информативным 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). Полученные нами результаты сходы 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 [133]. 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, упомянутом ранее исследовании, у пациентов с ИБС [74].

Мы не выявили информативных ЭКГ-маркеров для выявления фиброза миокарда, принимая в качестве эталонного метода ЭМБ, что, вероятно, обусловлено особенностями и ограничениями данного метода, в первую очередь, сложностью выявления именно очаговых (рубцовых) изменений миокарда из-за технических особенностей метода (не всегда возможно взять материал для биопсии прицельно из участка фиброзной ткани). Также, можно сделать вывод о том, что фрагментация, как синусового, так и эктопического комплексов, в первую очередь, ассоциирована именно со очаговым, а не интерстициальным фиброзом миокарда.

Мы проанализировали взаимосвязь снижения ФВ как с традиционными ЭКГ-признаками, ассоциированными со структурными изменениями миокарда (патологический зубец Q, продолжительность QRS-комплекса, желудочковые нарушения ритма), так и относительно новыми и менее изученными (fQRS, ФРРЖ).

Так, в нашем исследовании патологический зубец Q чаще регистрировался в группе пациентов с нФВ (почти в два раза чаще, чем у пациентов с пФВ), что согласуется с данными ряда исследований, где также была продемонстрирована связь этого ЭКГ-признака со снижением ФВ менее 40% [58, 59]. Наличие патологического зубца Q на ЭКГ, как правило, указывает на имеющиеся рубцовые изменения миокарда. Со структурными изменениями миокарда также связано и увеличение продолжительности QRS-комплекса, и по данным литературы QRS более 120 мс у пациентов со снижением ФВ встречается у 14-47% пациентов [60]. В нашем исследовании также наибольшая продолжительность QRS-комплекса была выявлена среди пациентов с ФВ менее 40% и превышала 110 мс. При этом,

как у пациентов с пФВ, так и у пациентов с сФВ, продолжительность QRS-комплекса наиболее часто была в диапазоне от 80 мс до 100 мс. Таким образом, ни наличие патологического зубца Q, ни продолжительность QRS-комплекса не позволили нам выделить группу пациентов с пФВ.

Желудочковые нарушения ритма (ЖЭК, ЖТ) хоть и не являются ЭКГ-признаками, указывающими на структурные изменения миокарда и снижение ФВ, однако, часто рассматриваются именно во взаимосвязи с ХСН как проявление измененной деполяризации, связанной с фиброзом миокарда [61]. Однако, мы не выявили взаимосвязи между количеством ЖЭК, наличием ЖТ и снижением ФВ. Как известно, снижение ФВ менее 40% считается фактором высокого риска ВСС, однако, лишь 13% ВСС случаются у пациентов с нФВ [62]. В последнее время многие исследователи [63-67] говорят о том, что только ФВ недостаточно для стратификации риска развития желудочковых нарушений ритма, и полученные нами данные подтверждают это мнение.

В нашем исследовании была установлена взаимосвязь между наличием относительно нового ЭКГ-показателя - fQRS и sistолической дисфункцией миокарда левого желудочка. В настоящее время большинство ученых рассматривают fQRS как маркер высокого риска развития аритмических событий и ВСС, в том числе у пациентов с нФВ, а также он является ЭКГ-признаком, ассоциированным с фиброзом миокарда различного генеза. Нам удалось найти небольшое количество исследований, в которых fQRS рассматривали как признак снижения ФВ. В частности, в работе Zhao Q. и соавторов получены сходные с нашими результаты: у пациентов с инфарктом миокарда наличие fQRS было ассоциировано с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида и снижением ФВ [68]. А в недавнем исследовании 2020 года на 500 здоровых была продемонстрирована взаимосвязь fQRS с региональной диастолической дисфункцией левого желудочка [11].

Несмотря на то, что в основе возникновения ФРРЖ на ЭКГ также могут лежать и структурные изменения миокарда, нами не была установлено взаимосвязь между наличием этого ЭКГ-паттерна и снижением ФВ. Вероятно, ФРРЖ следует

рассматривать в первую очередь как маркер электрической нестабильности миокарда, указывающий на высокий риск развития желудочковых нарушений ритма, но не на систолическую дисфункцию левого желудочка.

Важной задачей нашей работы был поиск ЭКГ-признаков, способных указывать на промежуточное снижение ФВ. Несмотря на то, что наиболее часто в исследуемых группах регистрировался патологический зубец Q, именно fQRS оказалась маркером, в большей степени ассоциированным с пФВ.

Таким образом, цель настоящего исследования была достигнута — были изучены электрокардиографические маркеры, отражающие нарушения деполяризации (фрагментация синусовых и желудочковых эктопических комплексов, ширина и количество желудочковых эктопических комплексов, ФРРЖ) у пациентов с подозрением на наличие фиброза миокарда (ишемического и неишемического 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.

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 желудочеков 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 деполяризации 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 желудочеков, как фрагментация QRS синусовых и эктопических комплексов, феномен ранней деполяризации желудочеков, 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 ДЕЛЬНЕЙШЕЙ 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 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 СОКРАЩЕНИЙ

- fQRS — фрагментация QRS синусового комплекса
- SRS — Summary Rest Score (индекс нарушения перфузии в покое)
- SSS — Summary Stress Score (индекс нарушения перфузии на фоне нагрузочной пробы)
- АД/КПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка
- АКШ — аортокоронарное шунтирование
- БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
- ВКМ — внеклеточный матрикс
- ВСС — внезапная сердечная смерть
- ГБ — гипертоническая болезнь
- ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
- ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
- ДТ — диагностическая точность
- ЖНР — желудочковые нарушения ритма
- ЖТ — желудочковая тахикардия
- ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИГХ — иммуногистохимическое исследование
- ИКД — кардиовертер-дефибриллятор
- ИМ — инфаркт миокарда
- КАГ — коронароангиография
- КДО — конечный диастолический объем
- КДР — конечный диастолический размер
- КМЦ — кардиомиоцит
- КСО — конечный систолический объем
- КСР — конечный систолический размер
- ЛЖ — левый желудочек

- МЖП — межжелудочковая перегородка
- ММП — металлопротеиназы
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- МФБ — миофибробласты
- нФВ – низкая фракция выброса левого желудочка (менее 40%)
- ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
- ПОР — прогностичность отрицательного результата
- ППР — прогностичность положительного результата
- пФВ – промежуточное снижение фракции выброса левого желудочка (40-49%)
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- сФВ – сохранная фракция выброса левого желудочка (более 50%)
- ТИММП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ
- ФБ — фибробласты
- ФВ — фракция выброса левого желудочка
- ФК — функциональный класс
- ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков
- ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭМБ — эндомиокардальная биопсия
- ЭХО-КГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Новые клинические рекомендации Американской Ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (АНА/ACC/HRS) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г. // Кардиология, 2018. Том 58, № 11. С. 94-100.
2. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. // Российский кардиологический журнал, 2020. Том 25, № 2.
3. Лебедев Д.С. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал, 2021. Том 26, № 7.
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал, 2020. Том 25, № 11.
5. Khunti K. et al. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. // European Journal of Heart Failure, 2004. Vol. 6, № 5. P. 571-576.
6. Çetin M. et al. The independent relationship of systemic inflammation with fragmented QRS complexes in patients with acute coronary syndromes. // Korean Circulation Journal, 2012. Vol. 42, № 7. P. 449-457.
7. Sipilä K. et al. novel ECG parameters are strongly associated with inflammatory ¹⁸F-FDG PET findings in patients with suspected cardiac sarcoidosis. // International Journal of Cardiology, 2017. Vol. 15, № 249. P. 454–60.

8. Kanjanahattakij n. et al. Fragmented QRS and mortality in patients undergoing percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis // Annals of noninvasive Electrocardiology, 2018. Vol. 23, № 6.
9. Younis A.S. et al. Fragmented QRS complex frequency and location as predictor of cardiogenic shock and mortality following acute coronary syndrome. // Egypt Heart Journal, 2020. Vol. 72, № 43.
10. Ratheendran A.C. et al. Fragmented QRS on electrocardiography as a predictor of myocardial scar in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // Acta Cardiologica, 2019. Vol. 75, № 1. P.42-46.
11. nikoo M.H. et al. Fragmented QRS as an early predictor of left ventricular systolic dysfunction in healthy individuals: a nested case-control study in the era of speckle tracking echocardiography // Cardiovascular Ultrasound. 2020, Vol. 18, № 1. P. 33
12. Bayramoğlu A. et al. Association between fragmented QRS complexes and left ventricular dysfunction in healthy smokers // Echocardiography. 2019. Vol. 36, № 2
13. Siva M. Krothapalli et al. Abnormal epicardial electrophysiologic substrate in patients with early repolarization pattern and reduced left ventricular systolic function: A report of two cases. // Heart Rhythm Case Reports, 2017. Vol. 3, № 9. P. 422-426.
14. Felix Bourier et al. Early Repolarization Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Approach. // Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2018. Vol. 5, №11.
15. nabeta, T. et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. // Heart Vessels, 2013. Vol. 29, № 6. P. 784-792 doi: 10.1007/s00380-013-0415-1

16. Gibbons R.J. Tc-99m SPECT sestamibi for the measurement of infarct size. // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2011. Vol. 16, № 3-4. P. 321-31.
17. Walker M.L., Rosenbaum D.S. Repolarization alternans: Implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death // Cardiovascular Research. Oxford Academic, 2003. Vol. 57, № 3. P. 599–614.
18. Flowers n.C. et al. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. // Circulation. Circulation, 1969. Vol. 39, № 4. P. 531–539.
19. Das M.K., el Masry H. Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death // Current Opinion in Cardiology. Curr Opin Cardiol, 2010. Vol. 25, № 1. P. 59–64.
20. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. 2010.
21. Song B.G. et al. Correlation of Electrocardiographic Changes and Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging // Clinical Cardiology. 2013. Vol. 36, № 1. P. 31–35.
22. Kim S.H. et al. Prevalence and positive predictive value of poor R-wave progression and impact of the cardiothoracic ratio // Korean Circulation Journal. 2009. Vol. 39, № 10.
23. Gardner P.I. et al. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts // Circulation. 1985. Vol. 72, № 3.
24. Chatterjee S., Changawala n. Fragmented QRS complex: A novel marker of cardiovascular disease // Clinical Cardiology. 2010. Vol. 33, № 2.
25. Tokioka K. et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with brugada syndrome: Combination of depolarization and repolarization abnormalities // Journal of the American College of Cardiology. 2014. Vol. 63, № 20.

26. Brenyo A. et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2012. Vol. 23, № 12.
27. Priori S.G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // European Heart Journal. 2015. Vol. 36, № 41. P. 2793–2867.
28. Coronel R. et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: A combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study // Circulation. 2005. Vol. 112, № 18.
29. Haraoka K. et al. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome // Heart Rhythm. Heart Rhythm, 2010. Vol. 7, № 12. P. 1808–1814.
30. Peters S., Trümmel M., Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy // Heart Rhythm. Heart Rhythm, 2008. Vol. 5, № 10. P. 1417–1421.
31. Canpolat U. et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2013. Vol. 24, № 11.
32. Rosengarten J.A., Scott P.A., Morgan J.M. Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: A meta-analysis // Europace. 2015. Vol. 17, № 6.
33. Terho H.K. et al. Prevalence and prognostic significance of fragmented QRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or electrocardiographic evidence of cardiac disease // American Journal of Cardiology. 2014. Vol. 114, № 1.
34. MacFarlane P.W. et al. The early repolarization pattern: A consensus paper // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Vol. 66, № 4.
35. Antzelevitch C. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge // Journal of

Arrhythmia. 2016. Vol. 32, № 5.

36. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave // Circulation. 1996. Vol. 93, № 2.
37. Hoogendojk M.G. et al. The Brugada ECG pattern a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010. Vol. 3, № 3.
38. Mercer B.N. et al. Early Repolarization Syndrome; Mechanistic Theories and Clinical Correlates // Frontiers in Physiology. 2016. Vol. 7.
39. Mahida S. et al. History and clinical significance of early repolarization syndrome // Heart Rhythm. 2015. Vol. 12, № 1.
40. Huikuri H. v. Separation of Benign from Malignant J waves // Heart Rhythm. 2015. Vol. 12, № 2.
41. Maury P., Rollin A. Prevalence of early repolarisation/J wave patterns in the normal population // Journal of Electrocardiology. Churchill Livingstone Inc., 2013. Vol. 46, № 5. P. 411–416.
42. Koncz I. et al. Mechanisms underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. J Mol Cell Cardiol, 2014. Vol. 68. P. 20–28.
43. Tikkannen J.T. et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography // new England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society , 2009. Vol. 361, № 26. P. 2529–2537.
44. Hisamatsu T. et al. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease: 15-year follow-up of the nIPPON DATA90 // Circulation Journal. Circ J, 2013. Vol. 77, № 5. P. 1260–1266.
45. Naruse Y. et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012. Vol. 5, № 3.
46. Rudic B. et al. Early repolarization pattern is associated with

ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction // Heart Rhythm. 2012. Vol. 9, № 8.

47. Patel R.B. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010. Vol. 3, № 5.
48. Suh B. et al. Early repolarization is associated with significant coronary artery stenosis in asymptomatic adults // Atherosclerosis. 2016. Vol. 245.
49. Liu P. et al. The prevalence of fragmented QRS and its relationship with left ventricular systolic function in chronic kidney disease // Journal of International Medical Research. 2020. Vol. 48, № 4. P. 030006051989079.
50. Cheng Y.J. et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases // Heart Rhythm. 2017. Vol. 14, № 8.
51. naruse Y. et al. J Waves Are Associated With the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With nonischemic Cardiomyopathy // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. Blackwell Publishing Inc., 2016. Vol. 27, № 12. P. 1448–1453.
52. Holmström L.T.A. et al. Inferolateral early repolarization among non-ischaemic sudden cardiac death victims // Europace. 2018. Vol. 20, № FI1.
53. Tülänen E. et al. Early repolarization pattern: A marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Europace. 2016. Vol. 18, № 10.
54. Shimizu M. et al. J wave and fragmented QRS formation during the hyperacute phase in takotsubo cardiomyopathy—possible markers for severity of myocardial damage // Circulation Journal. 2014. Vol. 78, № 4.
55. Chan C.S. et al. Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias // International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd, 2015. Vol. 197. P. 300–305.
56. Moulton K.P., Medcalf T., Lazzara R. Premature ventricular

complex morphology: A marker for left ventricular structure and function // Circulation. 1990. Vol. 81, № 4.

57. Bastiaenen R. et al. The Ventricular Ectopic QRS Interval: A Potential Marker for Ventricular Arrhythmia in Ischemic Heart Disease // JACC: Clinical Electrophysiology. 2016. Vol. 2, № 5.

58. López-Castillo M. et al. Prognostic value of initial QRS analysis in anterior STEMI: Correlation with left ventricular systolic dysfunction, serum biomarkers, and cardiac outcomes // Annals of noninvasive Electrocardiology. 2021. Vol. 26, № 1.

59. Delewi R. et al. Pathological Q Waves in Myocardial Infarction in Patients Treated by Primary PCI // JACC: Cardiovascular Imaging. 2013. Vol. 6, № 3. P. 324–331.

60. Kashani A., Barold S.S. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 46, № 12. P. 2183–2192.

61. Boyle n. A Clinical Review of Ventricular Arrhythmias in Patients with Congestive Heart Failure // EMJ Cardiology. 2019.

62. Wellens H.J.J. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future // European Heart Journal. 2014. Vol. 35, № 25. P. 1642–1651.

63. Rusnak J. et al. Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in Recipients of Implantable Cardioverter Defibrillators // Cardiology. 2020. Vol. 145, № 6. P. 359–369.

64. Dong Y. et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmia in Elderly Patients with Coronary Heart Disease // Cardiology Research and Practice. 2021. Vol. 2021. P. 1–12.

65. Ramírez J. et al. Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model // PLOS ONE. 2017. Vol. 12, № 10. P. e0186152.

66. al Badarin F.J., Peri-Okonny P. The quest to improve sudden cardiac

death prediction using sympathetic innervation scintigraphy: Chasing a mirage? // Journal of nuclear Cardiology. 2020. Vol. 27, № 3. P. 1002–1004.

67. Buxton A.E. not Everyone With an Ejection Fraction $\leq 30\%$ Should Receive an ICD // Circulation. 2005. Vol. 111, № 19. P. 2537–2549.

68. Zhao Q. et al. Relationship between Fragmented QRS and nT-proBNP in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. // Acta Cardiol Sin. 2018. Vol. 34, № 1. P. 13–22.

69. Tfelt-Hansen, J. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). // European Heart Journal. 2022.

70. Bastiaenen R. et al. 068 The ventricular ectopic QS interval (VEQSI): diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): Abstract 068 Figure 1 // Heart. 2012. Vol. 98, № Suppl 1.

71. Bastiaenen R. et al. The ventricular ectopic QRS interval (VEQSI): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with incomplete disease expression // Heart Rhythm. 2016. Vol. 13, № 7.

72. Calkins H. The ventricular ectopic QRS interval for diagnosis and risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Is this the answer? // Heart Rhythm. 2016. Vol. 13, № 7.

73. Ozawa K. et al. Various morphological-types of all and fragmented ventricular premature beats on a 12-lead Holter-ECG had positive-relationship with occurrence of LV fibrosis on CT in HCM subjects // International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd, 2014. Vol. 171, № 3. P. 450–456.

74. Das M.K. et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. Vol. 1, № 4. P. 258–268.

75. Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н., Варшавский В.А. Фиброз миокарда при систолической и диастолической хронической сердечной недостаточности. Медпрактика. 2014.
76. Liu T. et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure // Frontiers in Physiology. 2017. Vol. 8, № APR.
77. Weber K.T. et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart // nature Reviews Cardiology. 2013. Vol. 10, № 1. P. 15–26.
78. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts // Cardiovascular Research. 2005. Vol. 65, № 1.
79. Kong P., Christia P., Frangogiannis n.G. The pathogenesis of cardiac fibrosis // Cellular and Molecular Life Sciences. 2014. Vol. 71, № 4.
80. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation. 1991. Vol. 83, № 6.
81. Hashimura H. et al. Radiologic-pathologic correlation of primary and secondary cardiomyopathies: MR imaging and histopathologic findings in hearts from autopsy and transplantation // Radiographics. Radiological Society of north America Inc., 2017. Vol. 37, № 3. P. 719–736.
82. Baum J., Duffy H.S. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about? // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2011. Vol. 57, № 4.
83. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease // nature Reviews Molecular Cell Biology. 2014. Vol. 15, № 12.
84. Jellis C. et al. Assessment of nonischemic Myocardial Fibrosis // Journal of the American College of Cardiology. 2010. Vol. 56, № 2.
85. Baicu C.F. et al. Changes in extracellular collagen matrix alter myocardial systolic performance // American Journal of Physiology - Heart and

Circulatory Physiology. 2003. Vol. 284, № 1 53-1.

86. Hulsmans M., Sam F., nahrendorf M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2016. Vol. 93.
87. Gyöngyösi M. et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside // European Journal of Heart Failure. 2017. Vol. 19, № 2.
88. López B. et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: The need for a reappraisal // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Vol. 65, № 22.
89. van den Borne S.W.M. et al. Myocardial remodeling after infarction: The role of myofibroblasts // nature Reviews Cardiology. 2010. Vol. 7, № 1.
90. Shinde A. v., Frangogiannis n.G. Fibroblasts in myocardial infarction: A role in inflammation and repair // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014. Vol. 70.
91. Talman V., Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration // Cell and Tissue Research. 2016. Vol. 365, № 3.
92. Czubryt M.P. Common threads in cardiac fibrosis, infarct scar formation, and wound healing // Fibrogenesis and Tissue Repair. 2012. Vol. 5, № 1.
93. Steenbergen C., Frangogiannis n.G. Ischemic heart disease // Muscle. Elsevier Inc., 2012. Vol. 1. P. 495–521.
94. nagueh S.F. et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans // Circulation. 1999. Vol. 100, № 5.
95. Dewald O. et al. Development of murine ischemic cardiomyopathy is associated with a transient inflammatory reaction and depends on reactive oxygen species // Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America. Proc natl Acad Sci U S A, 2003. Vol. 100, № 5. P. 2700–2705.
96. Frangogiannis n.G. et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy

// Circulation. Circulation, 2007. Vol. 115, № 5. P. 584–592.

97. Suthahar n. et al. From Inflammation to Fibrosis—Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities // Current Heart Failure Reports. 2017. Vol. 14, № 4.

98. Mewton n. et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance // Journal of the American College of Cardiology. 2011. Vol. 57, № 8.

99. Biernacka A., Frangogiannis n.G. Aging and cardiac fibrosis // Aging and Disease. International Society on Aging and Disease, 2011. Vol. 2, № 2. P. 158–173.

100. Youn H.J. et al. Relation Between Flow Reserve Capacity of Penetrating Intramyocardial Coronary Arteries and Myocardial Fibrosis in Hypertension: Study Using Transthoracic Doppler Echocardiography // Journal of the American Society of Echocardiography. 2006. Vol. 19, № 4.

101. Dai Z. et al. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure // Journal of Cardiology. 2012. Vol. 60, № 5.

102. Morita n. et al. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias // Journal of Arrhythmia. Elsevier, 2014. Vol. 30, № 6. P. 389–394.

103. Kępska Marta et al. Fibrosis as a contributing factor to the induction of ventricular arrhythmias // Post n Med. 2016. Vol. XXIX, № 12B. P. 39–64.

104. Peters n.S., Wit A.L. Myocardial Architecture and Ventricular Arrhythmogenesis // Circulation. 1998. Vol. 97, № 17. P. 1746–1754.

105. Xie Y. et al. So little source, so much sink: Requirements for afterdepolarizations to propagate in tissue // Biophysical Journal. 2010. Vol. 99, № 5.

106. Goette A., Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: Signal transduction and basic electrophysiological mechanisms //

Europace. Europace, 2008. Vol. 10, № 2. P. 238–241.

107. Sun Y., Weber K.T. RAS and connective tissue in the heart // International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2003. Vol. 35, № 6.
108. Hyde A. et al. Homo- and Heterocellular Junctions in Cell Cultures: An Electrophysiological and Morphological Study. 1969. P. 283–311.
109. Miragoli M., Gaudesius G., Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts // Circulation Research. Circ Res, 2006. Vol. 98, № 6. P. 801–810.
110. nguyen T.P. et al. Cardiac Myofibroblast-Myocyte Gap Junction Coupling Promotes After Depolarizations // Biophysical Journal. 2011. Vol. 100, № 3.
111. Yajima T. Viral myocarditis: Potential defense mechanisms within the cardiomyocyte against virus infection // Future Microbiology. 2011. Vol. 6, № 5.
112. Tse G. et al. What is the arrhythmic substrate in viral myocarditis? Insights from clinical and animal studies // Frontiers in Physiology. 2016. Vol. 7, № JUL.
113. nguyen T.P., Qu Z., Weiss J.N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014. Vol. 70. P. 83–91.
114. Kumar R., Joyner R.W. Calcium currents of ventricular cell pairs during action potential conduction // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. 1995. Vol. 268, № 6 37-6.
115. Pu J., Boyden P.A. Alterations of na⁺ currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart: A possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness // Circulation Research. 1997. Vol. 81, № 1.
116. Miragoli M., Salvarani n., Rohr S. Myofibroblasts Induce Ectopic Activity in Cardiac Tissue // Circulation Research. 2007. Vol. 101, № 8. P. 755–758.

117. Grebe O.C. et al. Correlation of electrocardiographic conduction abnormalities with myocardial fibrosis and scar in late enhancement // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. Springer nature, 2015. Vol. 17, № S1. P. P189.
118. Bodenheimer M.M. et al. Relationship between myocardial fibrosis and epicardial and surface electrocardiogram Q waves in man // Journal of Electrocardiology. 1979. Vol. 12, № 2.
119. Weinberg S.L. et al. Electrocardiographic changes associated with patchy myocardial fibrosis in the absence of confluent myocardial infarction. An anatomic correlative study // American Heart Journal. 1950. Vol. 40, № 5.
120. nadour W. et al. Does the presence of Q waves on the EKG accurately predict prior myocardial infarction when compared to cardiac magnetic resonance using late gadolinium enhancement? A cross-population study of noninfarct vs infarct patients // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11, № 11. P. 2018–2026.
121. Sandler L.L., Pinnow E.E., Lindsay J. The Accuracy of Electrocardiographic Q Waves for the Detection of Prior Myocardial Infarction as Assessed by a novel Standard of Reference // Clinical Cardiology. 2004. Vol. 27, № 2.
122. Asch F.M. et al. Lack of sensitivity of the electrocardiogram for detection of old myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance imaging study // American Heart Journal. 2006. Vol. 152, № 4.
123. Konno T. Diagnostic value of abnormal Q waves for identification of preclinical carriers of hypertrophic cardiomyopathy based on a molecular genetic diagnosis // European Heart Journal. Oxford Academic, 2004. Vol. 25, № 3. P. 246–251.
124. Suzuki Y. et al. Clinicopathological correlation of poor R wave progression for the diagnosis of anterior myocardial infarction in the elderly // Japanese Journal of Geriatrics. 1988. Vol. 25, № 6.
125. Zema M.J. et al. Electrocardiographic poor R-wave progression. Correlation with postmortem findings // Chest. 1981. Vol. 79, № 2.
126. Inoue Y.Y. et al. Electrocardiographic Impact of Myocardial

Diffuse Fibrosis and Scar: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // Radiology. 2017. Vol. 282, № 3. P. 690–698.

127. Das M.K. et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease // Circulation. 2006. Vol. 113, № 21.

128. Wang D.D. et al. Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar // Annals of noninvasive Electrocardiology. 2010. Vol. 15, № 4.

129. Wang D.D. et al. Fragmented QRS on surface electrocardiogram is not a reliable predictor of myocardial scar, angiographic coronary disease or long term adverse outcomes. // Cardiovascular diagnosis and therapy. 2014. Vol. 4, № 4.

130. Lorgis L. et al. Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction // Canadian Journal of Cardiology. 2014. Vol. 30, № 2.

131. Tangcharoen T. et al. Fragmented QRS on 12-lead EKG is an independent predictor for myocardial scar: a cardiovascular magnetic resonance imaging study // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. Springer nature, 2013. Vol. 15, № S1. P. P192.

132. Ahn M.S. et al. Prognostic implications of fragmented QRS and its relationship with delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy // International Journal of Cardiology. 2013. Vol. 167, № 4.

133. Sadeghi R. et al. Diagnostic value of fragmented QRS complex in myocardial scar detection: Systematic review and meta-analysis of the literature // Kardiologia Polska. 2016. Vol. 74, № 4.

134. Ozdemir S. et al. Comparison of fragmented QRS and myocardial perfusion-gated SPECT findings // nuclear Medicine Communications. 2013. Vol. 34, № 11.

135. Gallagher M.M. et al. Electrocardiographic markers of structural

heart disease and predictors of death in 2332 unselected patients undergoing outpatient Holter recording // *Europace*. 2007. Vol. 9, № 12.

136. Becker A.E., Heumans C.D., Essed C.E. Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies. Worth the extra? // *European Heart Journal*. 1991. Vol. 12, № 2.

137. Cunningham K.S. An approach to endomyocardial biopsy interpretation // *Journal of Clinical Pathology*. 2006. Vol. 59, № 2. P. 121–129.

138. Anderson L., Pennell D. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. 2008. Vol. 29, № 13.

139. Thiene G. et al. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: A consensus statement // *Virchows Archiv*. 2013. Vol. 463, № 1.

140. From A.M., Maleszewski J.J., Rihal C.S. Current status of endomyocardial biopsy // *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. Vol. 86, № 11.

141. Е.С. Васичкина, Митрофанова Л.Б., Татарский Татарский. Эндомиокардиальная биопсия у взрослых и детей // *Вестник аритмологии*. 2014. Vol. 76. P. 37–40.

142. Judd R.M. et al. Effects of Myocardial Water Exchange on T1 Enhancement during Bolus Administration of MR Contrast Agents // *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995. Vol. 33, № 2.

143. Croisille P., Revel D., Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: From bench to bedside // *European Radiology*. 2006. Vol. 16, № 9.

144. Kim R.J. et al. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction // *Circulation*. 1996. Vol. 94, № 12.

145. Mahrholdt H. et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation*. 2002. Vol. 106, № 18.

146. Ricciardi M.J. et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation // Circulation. 2001. Vol. 103, № 23.
147. Wu E. et al. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction // Lancet. 2001. Vol. 357, № 9249.
148. Rubinshtein R. et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation: Heart Failure. 2010. Vol. 3, № 1.
149. Raman S. v. et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo // Circulation: Cardiovascular Imaging. nIH Public Access, 2009. Vol. 2, № 6. P. 437–443.
150. Krittayaphong R. et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertensive patients with known or suspected coronary artery disease // International Journal of Cardiovascular Imaging. 2010. Vol. 26, № SUPPL. 1.
151. Rudolph A. et al. noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy. Relation to Remodeling // Journal of the American College of Cardiology. 2009. Vol. 53, № 3.
152. Kwong R.Y. et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease // Circulation. 2006. Vol. 113, № 23.
153. Hendel R.C. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging* * Developed in accordance with the principles and methodology outlined

by ACCF: Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Raskin IE. // Journal of the American College of Cardiology. 2006. Vol. 48, № 7.

154. van Oorschot J.W.M. et al. Endogenous contrast MRI of cardiac fibrosis: Beyond late gadolinium enhancement // Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2015. Vol. 41, № 5.

155. Brouwer W.P. et al. In-vivo T1 cardiovascular magnetic resonance study of diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2014. Vol. 16, № 1.

156. Ellims A.H. et al. Diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy can be identified by cardiovascular magnetic resonance, and is associated with left ventricular diastolic dysfunction // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012. Vol. 14, № 1.

157. Fang L. et al. Associations between fibrocytes and postcontrast myocardial T1 times in hypertrophic cardiomyopathy // Journal of the American Heart Association. 2013. Vol. 2, № 5.

158. Friedrich M.G. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper // Journal of the American College of Cardiology. 2009. Vol. 53, № 17.

159. Ambale-Venkatesh B., Lima J.A.C. Cardiac MRI: A central prognostic tool in myocardial fibrosis // nature Reviews Cardiology. 2015. Vol. 12, № 1.

160. Moravsky G. et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR // JACC: Cardiovascular Imaging. 2013. Vol. 6, № 5.

161. Lardo A.C. et al. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: Characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar // Circulation. Circulation, 2006. Vol. 113, № 3. P. 394–404.

162. Holder L et al. Review of SPECT Myocardial Perfusion Imaging //

Osteopath Coll Radiol. 2016. Vol. 5, № 3. P. 5–13.

163. Cheng W. et al. Detection of myocardial perfusion abnormalities: Standard dual-source coronary computed tomography angiography versus rest/stress technetium-99m single-photo emission CT // British Journal of Radiology. 2010. Vol. 83, № 992.
164. Bax J.J., Delgado V. Detection of viable myocardium and scar tissue // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2015. Vol. 16, № 10.
165. Catalano O. et al. Scar detection by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in chronic coronary artery disease: A comparison with nuclear imaging and echocardiography // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2005. Vol. 7, № 4.
166. Gouda S. et al. Discrepancy between MRI and echocardiography in assessing functional left ventricular parameters and scar characteristics in patients with chronic ischemic cardiomyopathy // Egyptian Heart Journal. 2015. Vol. 67, № 3.
167. Compton G. et al. Echocardiography as a Screening Test for Myocardial Scarring in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy // International Journal of Pediatrics. 2016. Vol. 2016.
168. Raman S. v. et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo // Circulation: Cardiovascular Imaging. 2009. Vol. 2, № 6.
169. ng A.C.T. et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients a pilot study // Circulation: Cardiovascular Imaging. 2012. Vol. 5, № 1.
170. Milano A.D. et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012. Vol. 144, № 4.
171. Montant P. et al. Detection and quantification of myocardial scars by contrast-enhanced 3D echocardiography // Circulation: Cardiovascular Imaging.

2010. Vol. 3, № 4.

172. Рыжкова Д.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. Vol. 11, № 4.
173. Zhang Z. et al. notching early repolarization pattern in inferior leads increases risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis // Scientific Reports. nature Publishing Group, 2015. Vol. 5.
174. Pei J. et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure // Europace. 2012. Vol. 14, № 8. P. 1180–1187.
175. Korkmaz A. et al. The relationship between fragmented QRS and functional significance of coronary lesions // Journal of Electrocardiology. Churchill Livingstone Inc., 2017. Vol. 50, № 3. P. 282–286.
176. Caliskan B., Korkmaz A.N., Erdem F. Contribution of fragmented QRS on myocardial perfusion imaging in the assessment of functionally significant coronary artery stenoses // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016. Vol. 20, № 8.
177. Sha J. et al. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy // Annals of noninvasive Electrocardiology. Ann noninvasive Electrocardiol, 2011. Vol. 16, № 3. P. 270–275.
178. Basaran Y. et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval // Echocardiography. Echocardiography, 2011. Vol. 28, № 1. P. 62–68.
179. Baranchuk A. et al. Fragmented surface ECG was a poor predictor of appropriate therapies in patients with Chagas' cardiomyopathy and ICD implantation (fragmented ECG in CHAgas' cardiomyopathy study) // Annals of noninvasive Electrocardiology. Ann noninvasive Electrocardiol, 2014. Vol. 19, № 1. P. 43–49.

180. Roukoz H. et al. FQRS as a marker of granulomatous disease in patients presenting with ventricular tachycardia and normal left ventricular ejection fraction // Indian Heart Journal. Elsevier, 2015. Vol. 67, № 3. P. 222–226.
181. Dec G.W. et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction // Journal of the American College of Cardiology. 1992. Vol. 20, № 1.
182. Kadi H. et al. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: A pilot study // Modern Rheumatology. 2012. Vol. 22, № 2.
183. Çanga A. et al. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions // Herz. 2013. Vol. 38, № 6.
184. Ulusoy S. et al. Relationship between fragmented QRS complex and left ventricular systolic and diastolic function in kidney transplant patients // Progress in Transplantation. 2014. Vol. 24, № 2.
185. novikov I.I., Mian-Said A.S., Stulova M.A. Early ventricular repolarization as a probable consequence of acute viral and idiopathic myopericarditis // Klinicheskaya Meditsina. 2000. Vol. 78, № 2.
186. Antzelevitch C. J wave syndromes: Molecular and cellular mechanisms // Journal of Electrocardiology. 2013. Vol. 46, № 6.
187. Stumpf C. et al. Left atrial remodeling, early repolarization pattern, and inflammatory cytokines in professional soccer players // Journal of Cardiology. 2016. Vol. 68, № 1.
188. Mastrolonardo M. et al. Increased prevalence of early repolarization in electrocardiograms of psoriatic patients // Heart and Vessels. 2016. Vol. 31, № 3.
189. del Carpio Munoz F. et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: Study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2011. Vol. 22, № 7.
190. Yokokawa M. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy // Heart Rhythm. 2012. Vol. 9, № 9.

191. Morgera T. et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes // American Heart Journal. 1992. Vol. 124, № 2.