https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-55-61

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение

Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П., Воробьев А. П., Мрочек А. Г.

Цель. Разработка и клиническая апробация модели риск-стратификации пациентов с коронарной патологией и некоронарогенными заболеваниями миокарда, основанной на компьютерном анализе комплекса ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда.

Материал и методы. В период с 2011 по 2018гг в исследование было включено 1014 пациентов с коронарной патологией сердца и некоронарогенными заболеваниями миокарда. В зависимости от наличия или отсутствия в период наблюдения желудочковых аритмических осложнений анализируемая когорта была разделена на 3 группы: 1) 644 пациента без жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмических событий (-ЖТА), ср. возраст 51,7±16,1 лет; 2) 280 пациентов с клинически значимыми желудочковыми аритмиями (+кзЖА): ЖЭС >1500/24 ч, парные ЖЭС >50/24 ч или неустойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ), ср. возраст 46,7±14,0 лет; 3) 90 пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями (+ЖТА): пароксизмы устойчивой ЖТ (уЖТ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР), обоснованные разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (КВД), документированная внезапная сердечная смерть (ВСС), ср. возраст 46,8±12,7 лет.

С помощью компьютерной программы "Интекард 7.3" анализировали ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда: микроальтернация Т волны, длительность и дисперсия интервала QT, фрагментация комплекса QRS, пространственный угол QRS-T, начало и наклон турбулентности сердечного ритма, индексы ускорения/торможения сердечного ритма.

Результаты. Установлены статистически значимые различия между значениями альтернации Т волны, длительности интервала QT, фрагментации QRS и угла QRS-T в 1 и 3 группах (-ЖТА) и (+ЖТА), p<0,005.

Разработана индивидуализированная модель прогнозирования риска развития жизнеугрожающих ЖТА событий (первичные конечные точки: уЖТ, обоснованные разряды КВД, СЛР, ВСС) для пациентов с коронарной патологией (ИБС) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии) по данным обучающей выборки (n=1014) в период наблюдения 5 лет (медиана). Для риск-стратификации предложен новый количественный показатель — интегральный индекс электрической нестабильности миокарда. Информативность представленной модели — чувствительность 75%, специфичность 78%, прогностическая точность 77%.

Заключение. Индекс электрической нестабильности миокарда, выражаемый в баллах, позволяет в динамике индивидуально оценивать риск ВСС. Компьютерная программа "Интекард 7.3" является простым, экономичным и доступным инструментом ЭКГ контроля аритмогенного статуса пациентов.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, прогнозирование, электрическая нестабильность миокарда, электрокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь.

Фролов А. В.* — д.б.н., профессор, зав. лабораторией медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-7470-6992, Вайханская Т. Г. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Мельникова О. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-3224-4371, Воробьев А. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0003-3786-5318, Мрочек А. Г. — академик НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-2484-1723.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): frolov.minsk@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 21.08.2019
Рецензия получена 17.09.2019
Принята к публикации 24.09.2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П., Воробьев А. П., Мрочек А. Г. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):55–61
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-55-61

Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance

Frolov A. V., Vaykhanskaya T. G., Melnikova O. P., Vorobev A. P., Mrochek A. G.

Aim. To develop and test a risk-stratification model for patients with coronary artery disease (CAD) and non-ischemic pathologies based on a computer analysis of electrical instability ECG markers.

Material and methods. In the period from 2011 to 2018, the study included 1014 patients with CAD and non-ischemic pathologies. Depending on ventricular arrhythmia status, the analyzed cohort was divided into 3 groups: 1) 644 patients without life-threatening ventricular tachyarrhythmias (-VTA), mean age 51,7±16,1 years; 2) 280 patients with clinically significant ventricular arrhythmias (+csVA): ventricular extrasystoles (VES) >1500/24 h, coupled VES >50/24 h or unstable ventricular tachycardia (uVT), mean age 46,7±14,0 years; 3) 90 patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias (+VTA): persistent VT (pVT), successful cardiopulmonary resuscitation (CPR), appropriate discharges by implanted cardioverter defibrillator (CVD), sudden cardiac death (SCD), mean age 46,8±12,7 years.

Using the Intekard 7.3 software, ECG markers of myocardial electrical instability were analyzed: T wave alternation, QT interval and dispersion, fragmented QRS, spatial QRS-T angle, turbulence onset and slope, and heart rate deceleration/acceleration.

Results. Statistically significant differences were found between the values of T wave alternation, QT interval, fragmented QRS and QRS-T angle in groups 1 and 3 (-VTA) and (+VTA), p<0,005.

Personalized model was formed for predicting the risk of life-threatening VTA (primary endpoints: pVT, appropriate CVD discharges, CPR, SCD) in patients with CAD and non-ischemic pathologies (cardiomyopathy, channelopathy) in 5 years follow-up. Integral score of myocardial electrical instability is proposed as new quantitative parameter for risk stratification (sensitivity 75%, specificity 78%, accuracy 77%).

Conclusion. The myocardial electrical instability score provides the individual assessment of the dynamic SCD risk. The Intekard 7.3 software is a simple, economic and accessible ECG tool for arrhythmia monitoring.

Key words: sudden cardiac death, ventricular tachycardia, prognosis, electrical myocardial instability, electrocardiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus.

Frolov A. V. ORCID: 0000-0002-7470-6992, Vaykhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Melnikova O. P. ORCID: 0000-0002-3224-4371, Vorobiev A. P. ORCID: 0000-0003-3786-5318, Mrochek A. G. ORCID: 0000-0002-2484-1723.

Received: 21.08.2019 **Revision Received:** 17.09.2019 **Accepted:** 24.09.2019

For citation: Frolov A. V., Vaykhanskaya T. G., Melnikova O. P., Vorobev A. P., Mrochek A. G. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):55–61. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-55-61

Прогнозирование жизнеопасных аритмических событий, в том числе внезапной сердечной смерти (ВСС) представляет одну из сложнейших проблем современной кардиологии. По данным Wellens H (2014) только 15% внезапно умерших по необъяснимой причине лиц находились в сфере внимания клинической медицины. Подавляющая доля ВСС происходит вне стационаров (89%), во сне (34%) или во время физической активности (11%). При этом во многих случаях причина ВСС остается неизвестной даже после детальной аутопсии [1-3].

Доминирующей причиной ВСС являются злокачественные желудочковые аритмии: 75-80% случаев жизнеопасных аритмий имеют коронарное происхождение вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или острого инфаркта миокарда. Остальные причины (20-25% случаев) ассоциированы с некоронарогенной патологией: дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактная кардиомиопатия и ионные каналопатии [4-7]. Острый инфаркт миокарда является основной причиной ВСС у лиц старше 40-45 лет, а у лиц моложе 40 лет, составляющих самый активный социальный слой населения, напротив, основными причинами ВСС являются структурные некоронарогенные заболевания сердца и каналопатии.

Достигнуты успехи в понимании механизмов развития дисфункции миокарда, приводящих к жизнеопасным аритмиям и ВСС, проведено большое количество клинических и популяционных исследований, получены новые гистологические, ультраструктурные и молекулярные данные. Однако, несмотря на прогрессивное развитие новых технологий диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сегодня отмечается тенденция роста ВСС в структуре общей смертности, что требует решения крайне важной задачи раннего прогнозирования аритмических событий и разработки оптимальной стратификации риска.

В последние годы активно изучаются электрокардиографические (ЭКГ) маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) — турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация Т волны, фрагментация QRS комплекса и т.д. [8]. Однако клиническое применение этих предикторов сдерживается отсутствием универсального и доступного программно-инструментального оборудования, с помощью которого можно анализировать весь комплекс ЭКГ-маркеров ЭНМ.

Целью настоящего исследования явилась клиническая апробация компьютерной программы “Интекард 7.3” и разработка прогностической модели риск-стратификации на основе комплексной оценки ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда.

Материал и методы

Для разработки модели риск-стратификации использована база данных, включающая 1014 пациентов с коронарными (ИБС, ИБС в сочетании с АГ) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии), ср. возраст 49,9±15,4 лет, из них мужчин 607 (59,9%). Период наблюдения составил 5 (2,1; 5,9) лет (медиана). В зависимости от наличия или отсутствия в период наблюдения желудочковых аритмических осложнений, анализируемая когорта была разделена на 3 группы: 1) 644 пациента без жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмических событий (-ЖТА), средний возраст составил 51,7±16,1 лет; 2) 280 пациентов (ср. возраст 46,7±14,0 лет) с клинически значимыми желудочковыми аритмиями (+кзЖА): ЖЭС >1500/24 ч, парные ЖЭС >50/24 ч и/или пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ); 3) 90 пациентов (ср. возраст 46,8±12,7 лет) с жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями (+ЖТА): пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии (уЖТ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР), обоснованные разряды имплантированных устройств — кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) или сердечных ресинхронизирующих бивентрикулярных кардиостимуляторов с функцией дефибрилляции (СРТ-Д), ВСС. Сформированную выборку, включающую множественную нозологическую патологию сердца с коронарными и некоронарогенными заболеваниями, можно рассматривать как типичный “популяционный срез” когорты пациентов с сердечно-сосудистой патологией в первичных звеньях здравоохранения.

Все пациенты ежегодно были обследованы с использованием разработанной в РНПЦ “Кардиология” компьютерной программы “Интекард 7.3”.

Входными данными были цифровая ЭКГ в 12 стандартных отведениях с длительностью регистрации 2-5 мин. Выходные данные программы — комплекс ЭКГ-маркеров ЭНМ: микроальтернация Т волны (мАТВ), дисперсия интервала QT (дисп.QT), фрагментация комплекса QRS (frQRS), пространственный угол между векторами QRS и T (QRS-T), начало и наклон турбулентности сердечного ритма (TCP-TO и TCP-TS), индексы ускорения и торможения сердечного ритма (AC и DC). Оценку и анализ ЭКГ-маркеров ЭНМ проводили в соответствии с рекомендациями Рабочих групп Malik M, et al. (2000); Bauer A, et al. (2008); Verrier R, et al. (2011). При суточном мониторировании ЭКГ и/или телеметрии имплантированных устройств (СРТ-Д, КВД) анализировали эктопическую активность (ЖЭС, ЖТ) и эпизоды АТР/шок терапии. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, протокол исследования одобрен локальным Этическим Комитетом.

Статистическая обработка. Обработка данных выполнена с помощью статистических пакетов Statistica, v.10 (Statsoft Inc.) и SPSS Statistics, v.23 (IBM) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, непараметрических методов определения доверительных интервалов и ROC анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели распределения совокупностей). Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M)±среднеквадратичное отклонение среднего (SD), а также в виде медианы (Me) с нижним (Q25) и верхним (Q75) квартилями в случае асимметричного типа распределения. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для построения прогностической математической модели был использован метод категориальной регрессии с оптимальным шкалированием [9]. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты

В 5-летний (медиана) период динамического наблюдения у 198 (19,5%) пациентов выявлены эпизоды желудочковых тахиаритмий (ЖТА): неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ/уЖТ), у 172 (17,0%) — клинически значимая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) ⩾1500/24 ч или парная ЖЭС ⩾50/24 ч. Пароксизмы устойчивой ЖТ, в т.ч. с синкопе или успешной СЛР зарегистрированы у 73 (7,2%) пациентов; в 17 (1,7%) случаях была документирована ВСС. Ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) и кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) в период наблюдения имплантированы 113 (11,1%) пациентам.

Для статистического анализа в качестве первичных конечных точек были приняты следующие жизнеопасные ЖТА события: ВСС, успешная СЛР, устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ (по данным ХМ-ЭКГ или телеметрии имплантированных устройств) и эпизоды обоснованной терапии желудочковых тахиаритмий устройствами (СРТ-Д, КВД) в виде шокового разряда.

Таблица 1

Количественная характеристика ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда. Значения в Me (Q25; Q75)

ЭКГ-маркеры	1 группа: (-ЖТА) n=644	2 группа: (+кзЖА) n=280	3 группа: (+ЖТА) n=90	P
ЧСС, уд./мин	68 (60; 78)	73 (62; 84)	69 (61; 78)	>0,10
мАТВ, мкВ	15 (10; 30)	25 (12; 47,5)	30 (15; 62)	<0,005*
Патолог.мАТВ, %	26 (20; 33)	29 (21; 43)	33 (24; 48)	<0,001*
QT, мс	376 (351; 400)	388 (356; 413)	408 (383; 438)	<0,001*
Дисп.QT, мс	64 (50; 92)	71 (54; 99)	76 (57; 96)	<0,005*
TCP-TO, %	1 (-6,1; 10,5)	0,4 (-5,4; 7,1)	2 (-4,4; 5,7)	>0,10
TCP-TS, мс/RR	31,2 (12,3; 57,3)	22,3 (12,9; 66,5)	19,6 (11,6; 45,9)	>0,10
frQRS, %	16,8 (108/644)	55,0 (154/280)	72,2 (65/90)	<0,001*
Угол QRS-T, °	80 (53; 121)	129 (98; 150)	128 (101; 155)	<0,001*
AC, мс	10,3 (5,5; 23)	9,3 (5; 21)	8,4 (3,5; 17)	<0,10
DC, мс	10,8 (5,8; 24,5)	9,5 (4,8; 24)	8,8 (4; 16,8)	>0,10

Примечание: * — p<0,005.

Сокращения: Дисп.QT — дисперсия интервала QT, кзЖА — клинически значимая желудочковая аритмия, ЖТА — желудочковая тахиаритмия, мАТВ — альтернация Т волны, TCP-(TO, TS) — начало и наклон турбулентности сердечного ритма, ЧСС — частота сердечных сокращений, AC — ускорение сердечного ритма, DC — замедление сердечного ритма, frQRS — фрагментированный комплекс QRS, QRS-T — пространственный угол между векторами QRS и T.

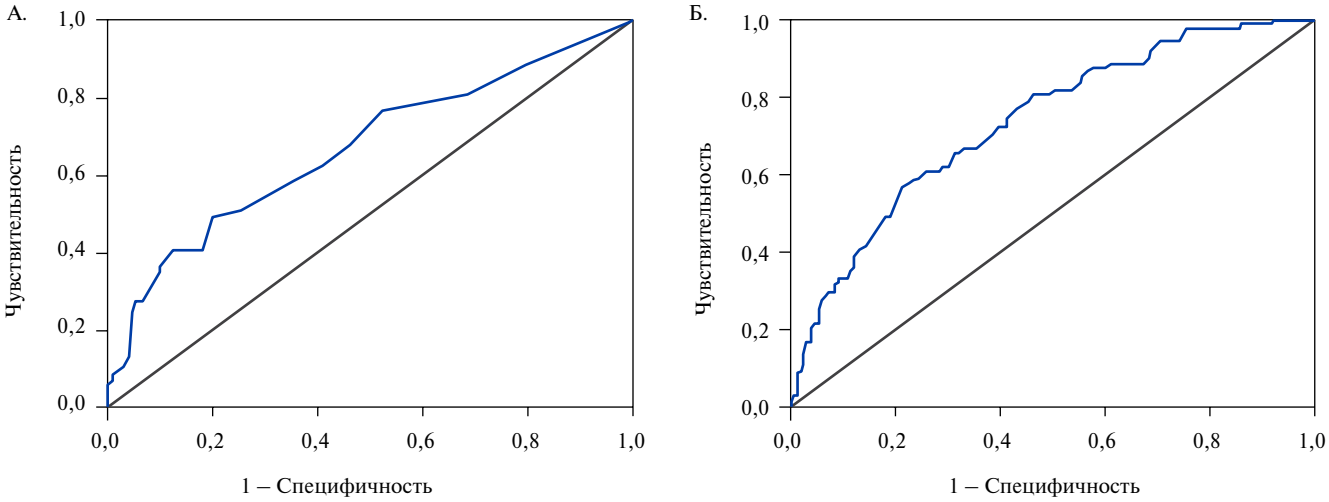

Рис. 1 (А, Б). ROC кривые ЭКГ-маркеров фазы реполяризации: **А**. микроальтернация Т волны (AUC=0,668, точка отсечения 23 мкВ, 95% ДИ 0,59-0,93; p<0,005; чувствительность 62%, специфичность 60%). **Б**. интервал QT (AUC =0,734, точка отсечения 394 мс, 95% ДИ 0,63-0,96; p<0,005; чувствительность 70%, специфичность 61%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой.

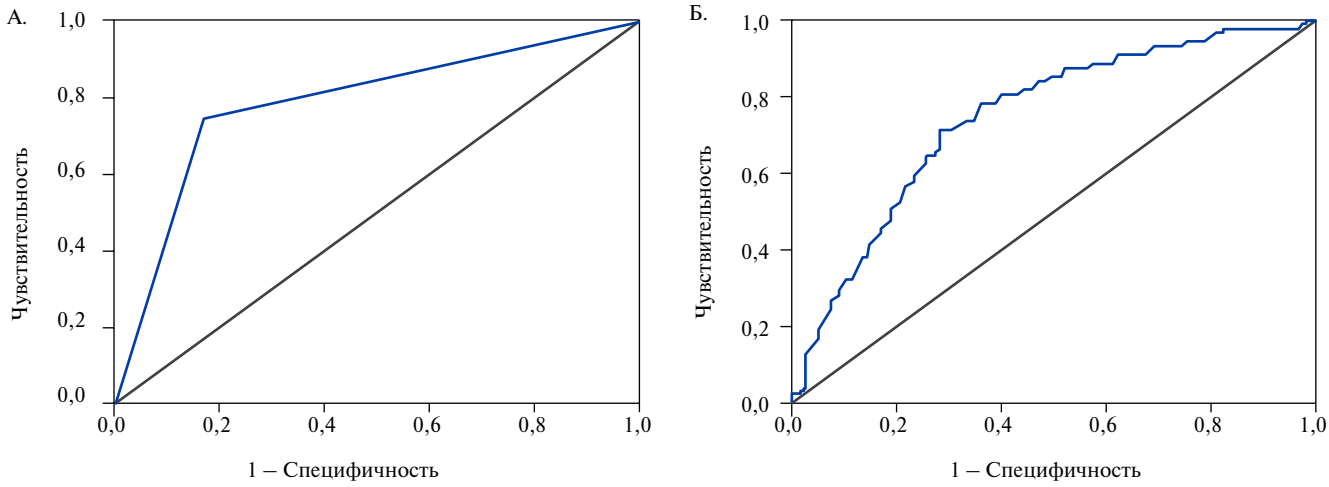

Рис. 2 (А, Б). ROC кривые ЭКГ-маркеров фазы деполяризации: **А**. фрагментация QRS комплекса (AUC=0,789, точка отсечения да/нет, 95% ДИ 0,58-0,96; p<0,005; чувствительность 78%, специфичность 82%). **Б**. угол QRS-T (AUC =0,744, точка отсечения 105°, 95% ДИ 0,71-0,95; p<0,005, чувствительность 77%, специфичность 67%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой.

В результате рангового корреляционного анализа Спирмена выявлены положительные корреляции высокой степени значимости (p<0,0001) первичных конечных точек с ЭКГ-показателями электрической диссинхронии миокарда (ширина комплекса QRS: r=0,623; пространственный угол QRS-T: r=0,574; количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS: r=0,482). Обнаружена ассоциация удлинения интервала QTc с повышением частоты желудочковых сокращений при пароксизмальной уЖТ (r=0,48; p=0,0001) и эпизодами нЖТ (r=0,34; p=0,011).

Для выбора независимых переменных, пригодных для построения прогностической регрессионной модели, проведена сравнительная характеристика анализируемых ЭКГ показателей в 3 группах. Количественная характеристика ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда представлены в таблице 1.

Так, статистически значимые различия показателей мАТВ, интервала QT, дисп.QT, frQRS и угла QRS-T наблюдались во всех группах — 1-й группе (-ЖТА), 2-й (+кзЖА) и 3-й (+ЖТА). Патологический тест мАТВ в 1-й группе составил 26 (20; 33)% со значительным различием (p<0,001) по сравнению с 3-й группой — 33 (24; 48)%. ЭКГ показатели фазы реполяризации в 1-й группе пациентов отличались меньшей (p<0,001) длительностью интервала QT — 376 (351; 400) мс в сравнении со 2-й группой — 388 (356; 413) и 3-й — 408 (383; 438) мс и низкой дисперсией QT — 64 (50; 92) мс против 71 (54; 99) и 76 (57; 96) мс, соответственно (p<0,005).

У пациентов 1-й группы фрагментированный комплекс frQRS обнаружен всего у 16,8 (108/644)% пациентов, в то время как во 2-й и 3-й группах 55,0

Таблица 2

Результаты расчёта коэффициентов регрессионной модели риск-стратификации

Независимые ЭКГ-маркеры	Стандартизованные коэффициенты		Коэффициенты важности	F-Критерий	p
	B	Бутстреп (1000), среднеквадратичные ошибки			
Микроальтернация T	0,164	0,067	0,153	5,967	0,003
Длительность QT	0,132	0,050	0,117	7,056	0,000
Фрагментированный QRS	0,322	0,060	0,463	28,805	0,000
Угол QRS-T	0,246	0,050	0,268	23,849	0,000

(154/280) и 72,2 (65/90)%, соответственно (p<0,001). Значения угла QRS-T в 1-й группе находились в референтных пределах 80 (53; 121)°, а во 2-й и 3-й группах превышали предельно допустимое значение 105°: 129 (98; 150) и 128 (101; 155)°, соответственно (p<0,001).

Таким образом, в ROC анализ включили анализируемые переменные с уровнем различий p<0,01. В результате построения характеристических кривых и оценки площади под кривыми (AUC), определены 4 независимых предиктора жизнеугрожающих ЖТА (первичные конечные точки) и их пороговые значения: мАТВ (AUC =0,668, точка отсечения 23 мкВ, 95% ДИ 0,59-0,93; p<0,005; чувствительность 62%, специфичность 60%), интервал QT (AUC =0,734, точка отсечения 394 мс, 95% ДИ 0,34-0,96; p<0,005; чувствительность 70%, специфичность 61%), frQRS (AUC =0,789, точка отсечения да/нет, 95% ДИ 0,58-0,94; p<0,005; чувствительность 78%, специфичность 82%) и угол QRS-T (AUC =0,744, точка отсечения 105°, 95% ДИ 0,71-0,96; p<0,005; чувствительность 77%, специфичность 67%). На рисунках 1 и 2 представлены ROC кривые для независимых предикторов ЭНМ, отражающих диссинхронию и гетерогенность электрических процессов в фазах ре- и деполяризации.

При разработке модели риск-стратификации был использован метод категориальной регрессии с оптимальным шкалированием независимых переменных мАТВ, QT, frQRS и угла QRS-T. Выходной зависимой переменной присвоили код “0” для случаев с отсутствием ЖТА или код “1” для случаев с достижением первичной конечной точки. В результате анализа определены “коэффициенты важности”, отражающие влияние анализируемых ЭКГ-маркеров на первичные конечные точки. Так, более высокие коэффициенты определены для показателей frQRS (0,462) и угла QRS-T (0,268), менее высокие — для мАТВ (0,153) и QT интервала (0,117). Результаты CATREG анализа с расчетом “коэффициентов важности” приведены в таблице 2.

Синтезированная модель риск-стратификации имеет вид

$F(x) = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + a_4 \cdot x_4$,

где $F(x)$ — выходная переменная; a_1=0,462; a_2=0,268; a_3=0,153; a_4=0,117; x_1=1, если fQRS обнаружен, в противном случае — 0; x_2=1, если угол QRS-T >105°, в противном случае — 0; x_3=1, если мАТВ >23 мкВ, в противном случае — 0; x_4=1, если QT >394 мс, в противном случае — 0.

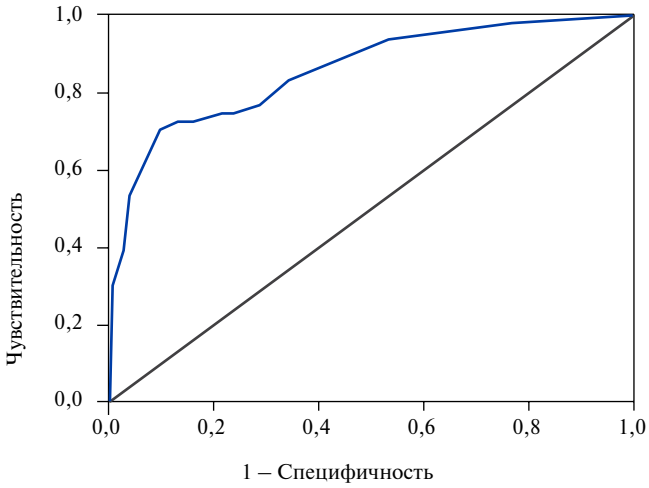

Рис. 3. ROC кривая модели риск-стратификации по данным индекса электрической нестабильности миокарда, AUC =0,856; чувствительность 0,75; специфичность 0,78; предиктивная точность — 0,77.
Сокращение: AUC — площадь под кривой.

При значении выходной переменной $F(x)$ >0,51 у пациента прогнозируется высокий риск жизнеопасных тахиаритмий или ВСС, в противном случае — риск низкий.

Проведена оценка качества построенной модели с использованием ROC анализа. Площадь под кривой (AUC =0,856), стандартная ошибка и 95% ДИ представлены на рисунке 3 и в таблице 3. Они подтверждают высокую прогностическую значимость математической модели для прогнозирования вероятности развития жизнеопасных желудочковых тахиаритмий.

Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 0,75 и 0,78, соответственно; положительная предиктивная точность — 0,77; отрицательная предиктивная точность — 0,76; общая предиктивная точность — 0,77.

Поскольку выявленные ЭКГ предикторы ЭНМ отражают электрические волновые процессы в разных фазах сердечного цикла, ни один из вышепред-

Таблица 3

Результаты ROC анализа оценки модели риск-стратификации по данным комплекса ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда

Переменная результата проверки	Площадь под кривой	Стандартная ошибка[a]	Асимптотическая значимость[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Индекс ЭНМ	0,856	0,027	0,000	0,789	0,896

Примечание: [a] — в соответствии с непараметрическим предположением, [b] — нулевая гипотеза — действительная площадь =0,5.

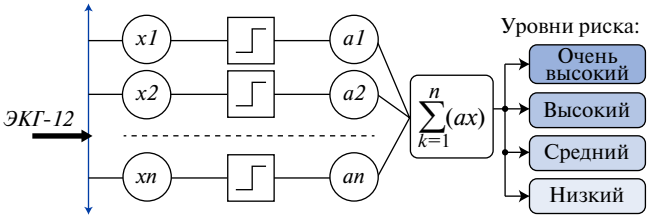

Рис. 4. Блок-схема риск-стратификации по данным индекса электрической нестабильности миокарда.

Примечания: *x1*, *x2...xn* — набор ЭКГ-маркеров, *a1*, *a2...an* — коэффициенты важности, Σ — пороговая функция.

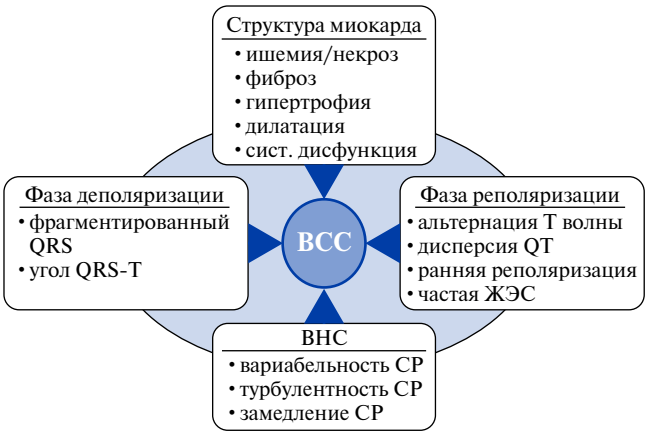

Рис. 5. Внезапная сердечная смерть: функционально сопряженные риск-факторы и их клинико-инструментальные маркеры.

Сокращения: ВНС — вегетативная нервная система, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, СР — сердечный ритм, ФВ — фракция выброса.

ставленных маркеров не может претендовать на роль универсального и единственного критерия, полезный прогностический потенциал заключен в их комбинации. Вследствие этого целесообразно использовать интегральный показатель в виде индекса ЭНМ, которому можно придать определенное числовое значение.

Блок-схема стратификации риска по данным индекса ЭНМ представлена на рисунке 4.

Для стратификации используется набор ЭКГ-маркеров ЭНМ ***x1***, ***x2...xn***, который может дополняться или, наоборот, сокращаться. Коэффициенты ***a1***, ***a2...an*** отражают степень влияния каждого маркера на результат риск-стратификации. Таким образом, индекс ЭНМ является взвешенной суммой всех анализируемых маркеров $\sum_{1}^{n}(a \cdot x)$.

Для практического применения коэффициенты важности были нормированы и округлены до целых чисел. Это дало возможность стратифицировать риск на 4 группы: низкий (0-25 баллов), средний (26-50 баллов), высокий (51-75 баллов) и очень высокий (>75 баллов).

Таким образом, индекс ЭНМ, основанный на измерении дисперсионных параметров ЭКГ и автоматически рассчитанный компьютерной программой “Интекард-7.3”, позволяет количественно стратифицировать риск развития желудочковых тахиаритмий и ВСС.

Обсуждение

Трудности в прогнозировании риска ВСС у пациентов с сердечной патологией могут быть объяснимы значительным этиологическим разнообразием и выраженной неоднородностью аритмогенных механизмов. Семейные истории необъяснимых ВСС, обусловленные жизнеопасными ЖТА при отсутствии структурной патологии сердца, могут развиваться задолго до появления первых клинических или инструментальных признаков заболевания. При комплексном обследовании таких пациентов, помимо поиска структурных и функциональных изменений миокарда, диагностируемых с помощью визуализирующих методик (ЭхоКГ, МРТ, КТ), важно своевременно диагностировать ЭНМ (гетерогенность и диссинхрония в фазе деполяризации миокарда, неоднородность в фазе реполяризации миокарда и дисфункцию вегетативной нервной системы) с применением доступных ЭКГ методов. Этим изменениям соответствуют свои специфические структурно-функциональные и клинико-инструментальные маркеры, представленные на рисунке 5.

Гетерогенность в фазах де- и реполяризации отражают ЭКГ-показатели: фрагментированный комплекс frQRS, пространственный угол QRS-T >105°; патологическая альтернация Т волны (>45 мкВ) и дисперсия интервала QT (>70 мс). Дисфункция вегетативной нервной системы проявляется патологическим снижением вариабельности сердечного ритма и уменьшением индекса замедления сердечного ритма (DC <2,5 мс).

Степень влияния каждого из маркеров ЭНМ зависит от сосудистой, функциональной и структурной

патологии сердца. Так, ранее нами установлено что при коронарной патологии (пациенты с ИБС, n=150, срок наблюдения 36±11 мес., композитные конечные точки: ЖТА, ИМ или прогрессирование стенокардии) наибольшая прогностическая значимость характерна для маркеров в фазе деполяризации — фрагментация frQRS и угол QRS-T [10]. Эти результаты согласуются с данными исследований, подтверждающих высокую чувствительность фрагментации QRS и увеличения угла QRS-T как предикторов некроза, ишемии и фиброза миокарда [11, 12]. Угол QRS-T увеличивается при неоднородности трансмиокардиального градиента возбуждения желудочков. Чем больше структурная и электрическая неоднородность, тем больший сдвиг образуется между векторами QRS и T. Угол QRS-T более 105° признан строгим и независимым предиктором ВСС и общей смертности [12].

При некоронарогенной патологии (кардиомиопатии) многие авторы отмечают превалирующую клиническую значимость маркеров ЭНМ в фазе реполяризации: альтернация T волны, дисперсия интервала QT, а также дисфункция барорефлекса, выражаемая патологической турбулентностью сердечного ритма [13, 14].

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают важную роль ЭКГ-предикторов ЭНМ как неотъемлемой части интегральной оценки клинического статуса пациентов с сердечной патологией для стратификации риска ВСС [14]. Неинвазивность, простота обследования пациентов и ценовая доступность компьютерной электрокардиографии позволяют стратифицировать лиц с высоким риском ВСС во всех звеньях здравоохранения, начиная с первичного уровня. Использование индекса ЭНМ позволит сформировать оптимальный алгоритм диагностики и тактику лечения пациентов высокого риска ВСС с применением современной фармакотерапии и/или имплантации превентивных высокотехнологичных устройств.

Заключение

1. Для оценки риска ВСС разработан новый инструментальный метод компьютерной ЭКГ оценки интегрального предиктора развития жизнеопасных ЖТА — индекса электрической нестабильности миокарда.

2. Разработана индивидуализированная модель риска развития жизнеугрожающих аритмических событий (уЖТ, разряды КВД, СЛР и ВСС) для пациентов с коронарной патологией (ИБС) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии) по данным анализа 1014 пациентов в 5-летнем периоде наблюдения. Доказана высокая информативность разработанной математической модели: чувствительность 75%, специфичность 78%, прогностическая точность 77%.

3. Компьютерную программу “Интекард 7.3”, наряду с ХМ-ЭКГ и структурно-функциональной оценкой миокарда, целесообразно использовать в качестве дополнительного инструментального арсенала в интегральной модели прогнозирования аритмических событий.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wellens H, Schwatz P, Lindermans F, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. European Heart Journal. 2014;35(25):1642-51. doi:10.1093/ eurheartj/ehu176.
2. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. European Heart Journal, 2011; 32(8):483-90. doi:10.1093/ euheartj/ehu428.
3. Simonenko VV, Shirokov EA, Frolov VM. Clinical crisis science in cardioneurology; A guide for physicians. M.: Quantum Publishing House, 2015, 293 p. (In Russ.) Симоненко В. В., Широков Е. А., Фролов В. М. Клиническая кризология в кардионеврологии: Руководство для врачей. М.: изд-во “Кворум”, 2013, 293 с. ISBN 978-5-904750-14-5.
4. Ayesta A, Martinez-Selles H, Bayes de Luna A, et al. Prediction of sudden cardiac death in elderly patients with heart failure. Journal of Geriatric Cardiology. 2018;15(2):185-92. doi:10.11909/j.issn.1671-5011.2018.
5. Graham I. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. The European Journal of General Practice. 2006;12(4):148-55. doi:10.1080/13814780600976282.
6. Levy WC, Mazaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. Circulation, 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.584102.
7. Lee DS, Ezekowitz JA. Risk prediction in acute heart failure. Canadian Journal of Cardiology. 2014;30(3):312-9. doi:10.1016/j.cjca.2014.01.001.
8. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzatti A, et al. (2015) ESC Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention sudden cardiac death. European Heart Journal. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
9. Agresti A. An introduction to categorical data analysis. Second Edition. N.J: J. Wiley&Sons Inc, 2007, 372 p. ISBN 978-0-471-22618-5.
10. Frolov AV, Melnikova OP, Vaikhanskaya TG, et al. Fragmented QRS complex as a highly informative marker of cardiac ventricular depolarization disorders. Cardiology in Belarus. 2019;11(2):178-87. (In Russ.) Фролов А. В., Мельникова О. П., Вайханская Т.Г, и др. Фрагментированный комплекс QRS — высокоинформативный маркер нарушений деполяризации желудочков сердца. Кардиология в Беларуси. 2019;11(2):178-87.
11. Das MK, Khan B, Jakob S, et al. Significance fragmented QRS complex versus Q wave in patients with coronary heart disease. Circulation. 2006;113(21):2495-501. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.595892.
12. Voulagri C, Pagoni S, Tesfaye S, et al. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. Current Cardiology Review. 2013;9(3):197-210. doi:10.2174/157340 3X113099990031.
13. Vaikhanskaya TG, Frolov AV, Melnikova OP, et al. Stratification of the risk of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. Journal of Arrhythmology. 2014;77:24-31. (In Russ.) Вайханская Т. Г., Фролов А. В., Мельникова О. П. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Вестник аритмологии. 2014;77:24-31.
14. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018; 72(14):1677-749. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.035.