

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ, ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ И ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

**В.Е. Дворников, Г.Г. Иванов, О.А. Азизова,
Е.Ю. Булгакова, С. Сбеитан, В.А. Востриков**

Отдел кардиологии НИЦ ММА им. И.М.Сеченова
Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119992

НИИ физико-химической медицины РЗ
ул. Малая Пироговская, д. 1а, Москва, 119992

Кафедра госпитальной терапии РУДН
*Ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, 117198,
Медицинский факультет*

Работа посвящена комплексному изучению электрофизиологических показателей миокарда по данным новых методов ЭКГ диагностики и интенсивности свободно-радикальных процессов у больных с острым коронарным синдромом. Проведен анализ отдаленных результатов (летальные исходы и повторные госпитализации) и их связь с показателями ЭКГ высокого разрешения и дисперсионного картирования в периоде обострения ИБС, сопоставлены с клиническими данными быстроты проявлений заболевания до госпитализации. Изучена прогностическая ценность показателя малонового диальдегида.

Среди новых ЭКГ методов, которые в настоящее время все шире используются в научных исследованиях и повседневной клинической практике для диагностики ишемии миокарда и оценки нарушений электрических свойств миокарда, можно отметить ЭКГ высокого разрешения, анализ различных фрагментов ЭКГ сигнала на основании принципа анализа «от цикла к циклу» («beat-to-beat»), дисперсионные характеристики Т зубца — TWA (T-Wave Alternans) и другие показатели дисперсии и альтернации, преобразование WT («wavelet transformation — WT») и спектрально-временной анализ [1].

Отдельные показатели ЭКГ высокого разрешения, параметры их альтернации и дисперсии, спектральных составляющих и другие характеристики, получаемые на основе анализа усредненного ЭКГ-сигнала, используются как для диагностики нарушений электрофизиологических свойств миокарда, так и ишемии у больных ИБС. Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ появился недавно и активно изучается. Показано, что в настоящее время он может использоваться в качестве тестирования при скрининге [2, 3].

Ишемия миокарда сопровождается активацией свободнорадикальных процессов (СРП), что приводит к нарушению функционирования ионных каналов, изменению трансмембранного потенциала и возбудимости клеток проводящей системы и кардиомиоцитов, формированию в ишемизированном миокарде зон с нарушенными электрофизиологическими свойствами. Комплексный анализ показателей, характеризующих активацию свободнорадикальных процессов с изменениями электрических свойств миокарда, с учетом уже полученных ранее результатов, представляется нам важным методическим подходом для определения тяжести течения и прогноза ИБС. Обоснованность данных подходов базируется на представлении, что электрофизиологическая альтернация клеток и их мембран ассоциируется с ремоделированием после эпизода ишемии или перенесенного инфаркта миокарда, участвует в аритмогенезе, а также развитии «электромеханического несоответствия» в зонах миокардиальной дисфункции.

Целью настоящего исследования явился анализ динамики показателей ДК ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения и показателей СРП у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от его течения и отдаленного исхода.

Материал и методы исследования. Метод ДК ЭКГ основан на информационно-топологической модели малых колебаний ЭКГ. Амплитуда этих колебаний (дисперсия колебаний) составляет 3—5% от амплитуды зубца *R*. Для выявления таких случайных колебаний необходимо синхронизировать несколько последовательных циклов (рис. 1). Дисперсионные характеристики, соответствующие отдельной группе отклонений, имеют вид функций времени, характеризующих усредненные амплитудные вариации на определенных участках кардиацикла.

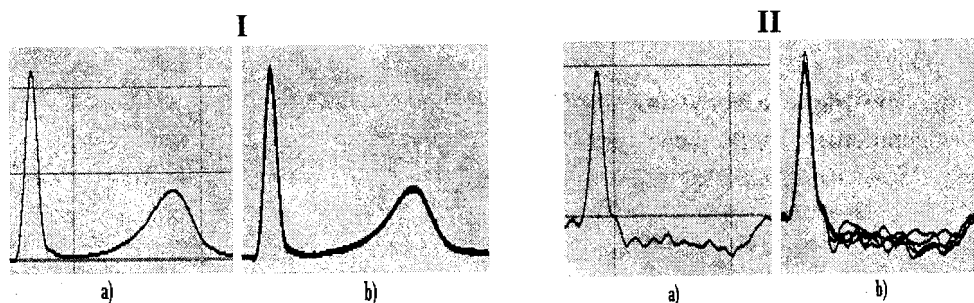


Рис. 1.

I — низкоамплитудные колебания ЭКГ
в последовательных QRS-комплексах здорового сердца.
II — у больного при ИМ (a — отдельный комплекс;
b — 7 синхронизированных комплексов)

Примеры двух рассчитанных дисперсионных функций (1) и (2) для двух групп дисперсионных характеристик G_3 ($DQRS_{END} - RV$) и G_4 ($DQRS_{END} - LV$), соответствующих разной локализации анализируемой области миокарда, изображены на рис. 2. На графиках границы нормы изображены верхняя и нижняя пунктирные линии, средняя, более светлая, — представляет собой рассчитан-

ную дисперсионную функцию больного. Если отклонений от диапазона нормальных значений нет, то дисперсионная кривая располагается между границами нормальных значений. При наличии патологических изменений соответствующие фрагменты дисперсионной линии пациента выходят за верхние или нижние границы нормы, степень выраженности которых используется для выработки заключений.

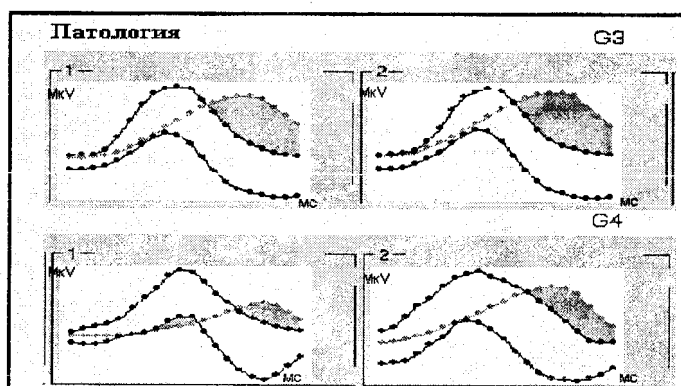


Рис. 2. Дисперсионные функции (1, 2) в группах показателей G3, G4 при патологии (горизонтальная ось соответствует 20 моментам времени «усредненного» QRS-комплекса. Области выхода за границы нормальных диапазонов выделены «заливкой»

Для разработки количественных критериев изменений флюктуаций для показателей G1-G6 при остром инфаркте миокарда нами были проанализированы следующие сформированные параметры:

- суммарные значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при деполяризации правого и левого предсердия ($DisP_{RV} + DisP_{LV}$), т.е. (G1 + G2);
- суммарные значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при завершении деполяризации правого и левого желудочков ($QRS_{END} - V + QRS_{ENDLV}$) и их реполяризации ($DisT_{RV} + DisT_{LV}$), т.е. (G3 + G4) и (G5 + G6);
- суммарные значения амплитуды максимальных положительных (+) и отрицательных (–) показателей («peak-to-peak») дисперсии де- и реполяризации для правого и левого желудочков.

Анализировали наличие поздних потенциалов предсердий (ППП) и желудочков (ППЖ), а также отдельные показатели ЭКГ ВР. Для регистрации ЭКГ ВР использовали технические и программные средства, разработанные ТОО «Медицинские компьютерные системы» «KARDi» (г. Зеленоград). Исследуемыми параметрами временного анализа являлись: продолжительность нефигурованного комплекса QRS ($QRSd$), продолжительность фигурованного комплекса ($FQRS$), продолжительность низкоамплитудных сигналов (< 40 мкВ) в конце фигурованного комплекса QRS ($LAS40$), общая спектральная плотность ($TotQRS$), среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс ($RMS40$). При анализе зубца P определяли показатели: продолжительность нефигурованного

(Pd) и фильтрованного зубца P (FiP), продолжительность сигналов ниже 5 мкВ ($Under\ 5\ \mu V$), среднеквадратичную амплитуду всей волны P ($TotP$) и среднеквадратичную амплитуду последних 20 мс ($RMS20$).

Примененный в работе метод основан на добавлении в плазму крови сульфата меди, с последующим медь-катализируемым окислением плазмы при $37^\circ C$ в течение 24 часов. Уровень окислительной устойчивости плазмы зависит от концентрации вторичных продуктов свободнорадикального перекисного окисления липопротеинов, определяемых при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой, одним из которых является малоновый диальдегид (МДА).

Спектры оптической плотности бутанольной фракции записывались на спектрофотометре «Beckman DU-7». Оптическая плотность рассчитывалась в максимуме поглощения ($\lambda = 532\text{ нм}$) на основании двух базовых длин волн 515 и 550 нм. Концентрацию ТБК-реактивных продуктов выражали в 1 нмоль на 1 мл неразведенной плазмы. Была изучена кинетика индуцированного ионами меди накопления продуктов ПОЛ в плазме. Динамику уровня МДА регистрировали через 2, 4, 6 и 24 часа после начала реакции, что позволило наблюдать как начальные (4—6 ч) стадии ПОЛ, так и этап максимального образования ТБК-реактивных продуктов.

В исследование были включены данные обследования 92 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), обследованных в 1, 5—7-е сутки заболевания (средний возраст — $54,5 \pm 3,6$ лет). 1-я группа представлена 22 больными, у которых динамика наблюдения не выявила данных за острый ИМ. Во 2-ю группу включено 14 больных с исходом в не Q -тип ИМ, и в 3-ю группу — 56 больных с развитием Q -типа ИМ. Контрольную группу составили 47 условно здоровых лиц без каких-либо анамнестических и ЭКГ признаков заболеваний сердца (ср. возраст — $38,3 \pm 1,8$ лет). Анализировали конечные точки исследования через 3—6—12 месяцев наблюдения: а) летальные исходы и б) повторные госпитализации по поводу обострения течения ИБС. К настоящему времени удалось проследить результаты у 65 человек. Из них: летальный исход был в 14 случаях, повторные госпитализации — в 17 случаях, без госпитализаций — 34 человека.

Анализ полученных данных проведен с помощью методов статистики в программах *Microsoft Excel 2000*; *Primer of Biostatistics 4.03*. Оценивался t -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Для оценки значимости различий между данными исследования в разных группах больных использован t -критерий Стьюдента с коэффициентом и без коэффициента Уайта. Все данные в таблицах представлены в форме «среднее значение $\pm$ стандартная ошибка». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Полученные средние значения суммарных показателей площади дисперсионных отклонений для комплекса QRS ($QRSEND - RV + QRSENDLV$), а также реполяризации миокарда желудочков — зубца T ($DisTRV + DisTLV$) представлены в табл. 1. Можно отметить, что средние значения в группе здоровых были ниже таковых показателей в обследованных трех

группах больных на всех этапах обследования. Выявлено увеличение показателей дисперсионных отклонений комплекса QRS ($G3 + G4$) в группе с Q -типом ИМ по сравнению с группами 2 и 3. Наиболее низкие показатели дисперсионных колебаний зубца T ($G5 + G6$) в 1-е сутки были в 1-й группе больных и увеличивались во 2-й и 3-й группе. Как видно из представленных в табл. 1 данных, к 5—7-м суткам заболевания наблюдалось снижение показателей площади деполаризационных отклонений предсердий ($G1 + G2$) в 1-й и 2-й группе и реполяризационных показателей желудочков ($G5 + G6$) во всех 3 группах. Средние значения показателей ($G5 + G6$) в 3-й группе увеличивались к 5-м суткам и к 20-м снижались до значений ниже исходных.

Таблица 1

Средние значения площади (мкВ × мс) дисперсионных отклонений ($G3—G6$) в обследованных группах

Группы	$DQRS_{ENDRV} + DQRS_{ENDLV}$ ($G3 + G4$)			$DisT_{RV} + DisT_{LV}$ ($G5 + G6$)		
	1 с	5 с	20 с	1 с	5 с	20 с
НС ($n = 22$)	$212,8 \pm 18,8$	$205,5 \pm 18,7$	—	$103,0 \pm 7,8$	$65,2 \pm 4,8^*$	—
ИМ не Q -тип ($n = 14$)	$360,7 \pm 32,5^{\wedge}$	$341,3 \pm 31,8^{\wedge}$	$180,3 \pm 23,4^*$	$195,6 \pm 19,8^{\wedge}$	$80,2 \pm 7,8^*$	$57 \pm 5,4^*$
ИМ Q -тип ($n = 56$)	$572,4 \pm 36,4^{\wedge}$	$521,4 \pm 44,3^{\wedge}$	$450,1 \pm 25,8^*,^{\wedge}$	$199,8 \pm 18,4^{\wedge}$	$250,0 \pm 19,5^*$	$136,4 \pm 15,8^*$

Примечание. * — ($P < 0,05$) достоверность различий с показателями в 1 сутки; $\wedge$ — то же по сравнению с группой НС.

Таблица 2

Средние значения показателей ЭКГ ВР комплекса QRS в обследованных группах больных

Показат./ Группы	1-е сутки			5-е сутки		
	$FQRSd$, мс	$TotQRS$, мкВ	$RMS40$ мкВ	$FQRSd$, мс	$TotQRS$, мкВ	$RMS40$ мкВ
НС ($n = 22$)	$100,8 \pm 3,3^{\wedge}$	$78,0 \pm 3,9^{\wedge}$	$34,8 \pm 3,8$	$101,5 \pm 2,7^{\wedge}$	$85,8 \pm 4,8^*$	$36,2 \pm 4,4$
ИМ не Q -тип ($n = 14$)	$98,3 \pm 3,6^{\wedge}$	$87,3 \pm 3,5$	$39,7 \pm 2,5$	$100,3 \pm 3,8^{\wedge}$	$81,6 \pm 3,3^{\wedge}$	$31,2 \pm 3,2^*,^{\wedge}$
ИМ Q -тип ($n = 56$)	$102,8 \pm 3,8^{\wedge}$	$74,4 \pm 4,4^{\wedge}$	$31,3 \pm 3,4^{\wedge}$	$104,4 \pm 2,3^{\wedge}$	$73,9 \pm 3,4^{\wedge}$	$38,0 \pm 3,1^*$
Контроль- ная ($n = 47$)	$90,0 \pm 2,8$	$90,4 \pm 3,4$	$38,4 \pm 2,4$	—	—	—

Примечание. * — ($P < 0,05$) достоверность различий по сравнению с показателями в 1 сутки; $\wedge$ — то же по сравнению с контрольной группой.

Проведенный анализ показателей ЭКГ ВР, выполненный в обследованных группах (табл. 2 и 3) одновременно с проведением ДК ЭКГ, показал, что значения амплитуды *QRS* комплекса и его конечной части (*TotQRS*, *RMS40*) в 1-е сутки были наиболее низкими в группе с *Q*-типом ИМ ($74,4 \pm 4,4$ мкВ и $31,4 \pm 3,3$ мкВ соответственно). При этом амплитуда дисперсионных отклонений в этой группе, как отмечено ранее, была максимальной ($521,4 \pm 44,3$ мкВ $\times$ мс). К 5-м суткам, по данным ЭКГ ВР, сохранялось обратное соотношение: амплитудные характеристики комплекса *QRS* снижались от 1-й к 3-й группе (с $85,8 \pm 4,8$ мкВ до $73,9 \pm 3,4$ мкВ), а показателей ДК ЭКГ — повышались (с $205,5 \pm 18,7$ до $521,4 \pm 44,3$ мкВ $\times$ мс). Достоверных изменений динамики временных показателей комплекса *QRS* в обследованных группах больных нами не выявлено.

Таблица 3

Средние значения показателей ЭКГ ВР зубца Р
в обследованных группах больных

Показат./ Группы	1-е сутки			5-е сутки		
	PQ, мс	FiP, мс	TotP, мкВ	PQ, мс	FiP, мс	TotP, мкВ
НС (n = 22)	$170,2 \pm 3,3^*$	$121,3 \pm 3,4^*$	$5,0 \pm 0,4^*$	$172,5 \pm 2,7^*$	$123,0 \pm 3,4^*$	$4,8 \pm 0,4^*$
ИМ не Q-тип (n = 14)	$168,3 \pm 4,6^*$	$113,9 \pm 3,3$	$5,3 \pm 0,4^*$	$173,3 \pm 3,8^*$	$120,3 \pm 3,4^*,^*$	$4,6 \pm 0,4^*$
ИМ Q-тип (n = 56)	$163,0 \pm 4,1$	$117,3 \pm 3,1^*$	$5,4 \pm 0,4^*$	$175,4 \pm 3,3^*,^*$	$118,1 \pm 4,1^*$	$3,9 \pm 0,4^*$
Контрольная (n = 47)	$159,0 \pm 4,8$	$104,3 \pm 3,1$	$3,8 \pm 0,4$	—	—	—

Примечание. * — ($P < 0,05$) достоверность различий по сравнению с показателями в 1 сутки; ^ — то же по сравнению с контрольной группой.

Средние значения показателей ЭКГ ВР зубца Р в обследованных группах больных представлены в табл. 3. В 1-е сутки показатели амплитуды зубца Р были сходными во всех 3 группах, но к 5-м суткам отмечено достоверное снижение средних значений показателя *TotP* у больных с ИМ. Снижение в 1-й и 2-й группах было недостоверным. Важно отметить, что одновременно выявлено повышение амплитудных показателей (*G3* + *G4*) по данным ДК ЭКГ.

Полученные данные показали, что у больных с НС и ИМ выявлены различия в первые сутки наблюдения по показателям средних значений площади и амплитуды дисперсионных отклонений Р зубца, комплекса *QRS* и *T* зубца. Степень выявленного увеличения коррелировала с тяжестью последующего течения (исхода) заболевания — с исходом в стабильную стенокардию, не *Q*-тип ИМ и *Q*-тип ИМ. В первых двух группах к 5—7-м суткам заболевания показатели *QRS* и *T* снижались, как и площади дисперсионных отклонений зубца Р. В группе с *Q*-типом ИМ динамика изменений в комплексе *QRS* и зубце *T* носила противоположный характер: к 5—7-м суткам средние значения дисперсионных отклонений (*G3* + *G4*) — повышались, а (*G5* + *G6*) — снижались.

Выявленная динамика изменений может свидетельствовать о том, что амплитудные параметры зубцов *P* и *T*, комплекса *QRS* по данным ЭКГ ВР находятся в обратной зависимости с амплитудными и площадными показателями дисперсионных отклонений метода ДК ЭКГ и изменяются разнонаправленно в группах больных с разной степенью тяжести патологии.

Анализ корреляционных связей показал, что интегральный показатель «миокард» при обострении течения ИБС имеет достоверную прямую корреляционную связь с показателями LAS40 и обратную с RMS40, PQ и FiP. При стабилизации состояния появляется отрицательная корреляционная связь с амплитудными параметрами *P* зубца (*TotP*, RMS20). Показатели *G3* и *G4* имеют достоверную отрицательную корреляционную связь с амплитудными характеристиками *QRS* (RMS40, *TotQRS*). К 5—7-м суткам заболевания степень корреляционной связи снижалась. Временные характеристики *QRS* коррелируют с показателем *G8*.

Средние значения анализируемых показателей ЭКГ ВР в зависимости от отдаленного результата представлен в таблицах 4 и 5. Как следует из представленных данных, неблагоприятный прогноз через 6 месяцев ассоциировался с высокими значениями спектра *QRS* в 1-е сутки и снижением к 5-м суткам заболевания с одновременным удлинением длительности *QRS*.

Таблица 4

**Средние значения показателей ЭКГ ВР комплекса *QRS*
в зависимости от конечных точек через 6 месяцев наблюдения**

Группы	1-е сутки			5-е сутки		
	FQRSd, мС	LAS40, мС	TotQRS, мкВ	FQRSd, мС	LAS40, мС	TotQRS, мкВ
Контрольная (<i>n</i> = 47)	90,0 ± ± 2,8	22,3 ± ± 3,1	90,4 ± ± 3,4	—	—	—
Выжившие (<i>n</i> = 34)	101,8 ± ± 3,3**	35,6 ± ± 3,4**	78,0 ± ± 3,9**	102,5 ± ± 1,7	39,3 ± ± 3,1*	78,8 ± ± 4,8
Умершие (<i>n</i> = 14)	102,3 ± ± 3,6**	33,9 ± ± 4,3**	93,3 ± ± 3,5^, #	109,3 ± ± 3,8*, ^	36,3 ± ± 3,4*	78,6 ± ± 4,8^

Примечание. * — (*P* < 0,05) достоверность различий по сравнению с показателями в 1 сутки; ** — то же по сравнению с контрольной группой; ^ — то же по сравнению с группой без госпитализации.

Неблагоприятный прогноз через 6 месяцев по данным зубца *P* также ассоциировался со снижением спектра *P* к 5-м суткам, но при исходно более низких значениях *TotP* и RMS20.

Показано, что в группе умерших показатель «миокард» был выше в исходе и ниже к 5-м суткам наблюдения по сравнению с группой выживших. Показатель «ритм» в группе умерших достоверно снижался на 1 и 3 минуте ингаляции и был ниже через 5 минут. Динамика свидетельствует о различиях в характере поражения миокарда и адаптационных реакциях, что требует последующего тщательного анализа причин (табл. 6).

Значительные различия при оценке отдаленных результатов выявлены при анализе в зависимости от значений площади дисперсионных отклонений (табл. 7). Так, в группе с неблагоприятным исходом в 1-е сутки заболевания вы-

явлены максимальные значения суммы показателей G3 и G4, G5 и G6. В то же время к 5-м суткам значения этих показателей при благоприятном исходе заболевания были выше.

Таблица 5

**Средние значения показателей ЭКГ ВР зубца Р
в зависимости от конечных точек через 6 месяцев наблюдения**

Группы	1-е сутки			5-е сутки		
	PQ, мс	FiP, Мс	TotP, мкВ	PQ, мс	FiP, Мс	TotP, мкВ
Контрольная (n = 47)	159,0 ± ± 4,8	98,3 ± ± 3,1	5,5 ± ± 0,4	—	—	—
Выжившие (n = 34)	171,2 ± ± 3,3^	120,3 ± ± 3,4^	6,3 ± ± 0,4^	178,5 ± ± 2,7	123,0 ± ± 3,4	4,6 ± ± 0,4*
Умершие (n = 14)	163,3 ± ± 4,6^	119,9 ± ± 3,3^	5,0 ± ± 0,4 #	173,3 ± ± 3,8	123,3 ± ± 3,4*	4,1 ± ± 0,4^

Примечание. * — (P < 0,05) достоверность различий по сравнению с показателями в 1 сутки; ^ — то же по сравнению с контрольной группой; # — достоверность различий группы без госпитализаций и с летальным исходом.

Таблица 6

**Динамика показателей «миокард» и «ритм»
в группах с благоприятным и неблагоприятным отдаленным исходом**

Группа	Миокард		Ритм	
	исход	5-е сутки	исход	5-е сутки
Контроль (n = 18)	18,7 ± 1,9	—	21,5 ± 3,2	—
Выжившие (n = 34)	22,2 ± 1,8^	22,0 ± 2,9	43,6 ± 3,1	43,3 ± 3,8
Умершие (n = 14)	24,7 ± 1,9	18,5 ± 2,3*	34,7 ± 1,9	38,8 ± 3,6

Примечание. * — (P < 0,05) достоверность различий по сравнению с показателями в исходе; ^ — то же по сравнению с группой выживших.

Таблица 7

**Средние значения площади дисперсионных отклонений (G3–G6)
в зависимости от конечных точек через 6 месяцев наблюдения**

Показатель \ Группы	DQRSENDRV + DQRSENDLV (G3 + G4)		DisTRV + DisTLV (G5 + G6)	
Здоровые (n = 47)	29,7 ± 8,8		118,1 ± 5,9	
Больные	1 с	5 с	1 с	5 с
Выжившие (n = 34)	288,8 ± ± 18,8	248,5 ± ± 18,7	153,0 ± ± 7,8	199,2 ± ± 4,8*
Умершие (n = 14)	443,7 ± ± 32,5^, #	218,3 ± ± 31,8^	229,6 ± ± 19,8^, #	147,2 ± ± 7,8*, #

Примечание. * — (P < 0,05) достоверность различий по сравнению с показателями в исходе; ^ — то же по сравнению с группой ИС.

В представленной выборке обследованных больных наибольшая частота неблагоприятных событий (летальный исход) отмечена к 3-у месяцу наблюдения (табл. 8).

Таблица 8

Частота регистрации конечных точек исследования в выделенных подгруппах больных ОКС, разделенных в зависимости от исхода заболевания

Конечные точки исследования	Больные ОКС (n = 65)				
	До 1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Итого
Повтор. госпит.	—	6	8	3	17
Смерть	5	7	2	—	14
Итого	5 (16 %)	13 (42%)	10 (30%)	3 (10%)	31

Анализ показателя МДА на этапах обследования в зависимости от длительности обострения ИБС до госпитализации (до 1 суток и свыше 1 суток) и отдаленного исхода заболевания представлен в табл. 9.

Таблица 9

Показатели МДА (нмоль/мл) на этапах обследования в зависимости от длительности обострения ИБС до госпитализации (до 1 суток и свыше 1 суток) и отдаленного исхода заболевания

Группа	До 1 суток			Свыше 1 суток		
	кол-во	1-е сутки	5—7-е сутки	кол-во	1-е сутки	5—7-е сутки
Благопр. исход	15	83,4 ± ±4,4	87,2 ± ±5,1	18	97,4 ± ±5,2**	113,9 ± ±5,4*,**
Повторные госпитализ.	6	80,9 ± ±5,8	109,1 ± ±6,4*,^	11	90,4 ± ±6,2	99,1 ± ±4,7
Летальный	9	101,2 ± ±5,9^	94,6 ± ±5,0	5	94,5 ± ±5,5	101,1 ± ±6,0
Итого	15/30			16/34		

Примечание. * — (P < 0,05) достоверность различий по сравнению с показателями при благоприятном исходе; ^ — то же по сравнению с данными в 1-е сутки; # — достоверность различий группы без госпитализаций и с летальным исходом.

Таблица 10

Показатели прогностической ценности выделенных уровня МДА в зависимости от выделенных конечных точек исследования при длительности обострения ИБС до госпитализации до 1 суток

Показатели	МДА в 1 сутки >100, нмоль/мл плазмы	МДА на 5—7 сутки >100, нмоль/мл плазмы
Чувствительность	36%	44%
Специфичность	73%	76%
Предсказ. ценность положит. результата	55%	66%
Предсказ. ценность отрицат. результата	52%	61%
Общая предсказ. ценность	50%	59%

Важно отметить следующие выявленные особенности. Во-первых, частота летальных исходов почти в 2 раза выше в группе с коротким периодом обостре-

ния ИБС перед госпитализацией, что сочеталось с максимальными показателями МДА ($101,2 \pm 5,9$ нмоль/мл) при поступлении и последующим снижением к 5-м суткам. При более «плавной», постепенно нарастающей клинике ОКС показатели МДА от 1-х к 5—7-м суткам (не зависимо от характера отдаленных исходов) продолжают увеличиваться. Причем в группе с благоприятным последующим течением заболевания уровень МДА был максимальный как в 1-е сутки, так и на 5—7-е сутки.

Как показал анализ (табл. 10), наибольшая диагностическая ценность и показатели чувствительности и специфичности неблагоприятного отдаленного результата выявлены в группе больных с коротким периодом обострения ИБС до госпитализации (до 1 суток) при значении МДА > 100 нмоль/мл плазмы как в 1-е сутки, так и на 5—7-е сутки заболевания.

Обсуждение. В здоровом сердце при де- и реполяризации миокарда при каждом сокращении имеются небольшие колебания амплитуды и длительности ЭКГ сигнала, которые могут быть обусловлены различными физиологическими факторами, как, например, ротацией сердца и дыханием, изменениями ЧСС и длительностью предшествующего диастолического интервала, колебаниями системной и внутрисердечной гемодинамики, инотропными и/или вегетативными влияниями и др. При патологии миокарда появляются дополнительные факторы, ассоциирующиеся с ишемией и нарушениями локальных электрических процессов в миокарде.

Выявленная нами взаимосвязь изменений показателей ЭКГ ВР и окисляемости плазмы при нарастании тяжести ИБС отражает увеличение степени ишемической дисфункции и выраженность «ишемического» субстрата с нарушениями электрофизиологических свойств у обследованных больных. Обращает на себя внимание наличие разных вариантов изменений абсолютных значений амплитудных и временных показателей Р-зубца и комплекса QRS, а также показателя МДА. Одной из причин этого явления могут быть различно изменяющиеся электрофизиологические свойства «гибернированного» миокарда при хронической ишемии и «оглушенного» миокарда после преходящей ишемии.

Kalter and Schwartz впервые описали электрическую альтернацию поверхностной ЭКГ в 1948 году как вариации альтернации сокращений по направлению, амплитуде и длительности ЭКГ компонентов (*P*, *PR*, *QRS*, *R-R*, *ST*, *T*, *U*) [4]. Выделено 3 патофизиологических механизма:

- 1) альтернация реполяризации (*ST*, *T*, *U* alternans);
- 2) нарушение проведения и рефрактерности (*P*, *PR*, *QRS* alternans);
- 3) альтернация положения.

Альтернация реполяризации (*T* зубец) ассоциировалась с быстрыми изменениями ЧСС или удлинением *QT* интервала, а *ST* сегмента — с ишемией миокарда.

Большой интерес для ранней диагностики нарушений электрофизиологических свойств и ишемии миокарда представляет анализ незначительных изменений электрической активности сердца «beat-to-beat» (анализ изменений амплитуды и длительности электрокардиограммы от цикла к циклу) при анализе

различных фрагментов ЭКГ. Это стало возможным благодаря применению современных методов анализа ЭКГ, которые предполагают использование компьютерных технологий и оценку изменений на уровне оценки микровольт и миллисекунд. Наиболее информативными в этом плане показали себя характеристики TWA [5, 6, 7, 8, 9]. В зарубежной литературе вопросу электрической альтернации с использованием анализа «beat-to-beat» посвящено достаточно большое количество работ, в том числе выявлению лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти из-за возможности возникновения у них потенциально опасных для жизни аритмий. Повышение значений электрической альтернации предшествует желудочковой фибрилляции, что определяет возможность выявления лиц с высоким риском ее развития среди пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, при стенокардии Принцметала, синдроме удлинённого QT, остром инфаркте миокарда, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии и др. [10, 11, 12, 13, 14].

Имеются данные об изменениях при анализе «beat-to-beat» и в группе лиц, перенесших внезапную сердечную смерть (с документированной фибрилляцией желудочков) без выявленных признаков структурного поражения миокарда и коронарных артерий, синдрома удлинённого QT [15]. Наиболее значимыми для больных, перенесших ВСС, оказались вариации длительности QRS ($4,9 \pm 1,7$ мс) и трех показателей дисперсии реполяризации — среднеквадратичной девиации конечной части T зубца, колебаний DTaTec и DQTc. Yan GX и Antzelevitch C. высказывают предположение, что сегмент TaTec отражает трансмуральную дисперсию рефрактерности, которая может быть связана со 2-й фазой reentry [16].

По данным Vahlhaus C. et al. [17], использовавшим в своей работе прямое эпикардальное биполярное картирование, имеются значительные различия показателей средней длительности сигнала и его вольтажа в зонах с различными феноменами миокардальной ишемии — оглушенного («stunning») миокарда ($22,5 \pm 8,4$ ms $6,7 \pm 2,8$ mV) и поврежденного («scarred») ($19,0 \pm 7,5$ ms и $5,0 \pm 4,1$ mV) миокарда, а в зоне гибернирующего миокарда достоверных изменений данных показателей не выявлено. Pistorius K et al. приводят сходные данные о наличии четкой корреляционной связи между показателями вольтажа униполярного картирования с нормальными показателями перфузии и метаболизма (данные PET — 18 FDG и SPECT — 99 mTc) и глобальной LVEF [18]. В зонах с дискинезией выявлено наибольшее снижение амплитуды и высокочастотных составляющих электрограмм и повышение длительности сигнала [19].

Важные данные приводятся в работе Lander P et al. [20], в которой показано наличие увеличения амплитуды «патологических расположенных внутри QRS комплекса потенциалов» ($1-50$ μ V) у больных при миокардальной ишемии (6 мин.) во время проведения чрескожной коронарокардиографии. Регистрировалась ЭКГ ВР в течение каждых 60 сек. и в последующем обрабатывалась с использованием специализированных программ. Патологические «интра-QRS потенциалы» достоверно увеличивались на протяжении окклюзии, и степень

нарастания была большей по сравнению с динамикой изменений сегмента *ST*. В более ранних работах было показано, что «патологические потенциалы внутри *QRS* комплекса» имеют большее значение в механизме *reentry*, чем поздние потенциалы желудочков [21]. Они могут являться маркерами альтерации проведения в пограничных зонах ИМ и альтерации активации зоны, окружающей область функционального блока. Изменения амплитуды и направления скорости проведения транзиторны и приводят к низкоамплитудной альтерации морфологии *QRS* на поверхностной ЭКГ ВР. В ряде исследований также показано изменение мощности высокочастотных компонент *QRS* комплекса на протяжении периода полной коронарной окклюзии [22, 23, 24, 25].

Как показано в уже проведенных ранее работах, метод ДК ЭКГ достаточно часто показывает наличие превышения «средних нормальных значений» показателя «миокард» у практически здоровых лиц в удовлетворительном состоянии и наоборот — дает близкие к нормальным значениям результаты при наличии острого *Q*-типа ИМ (реже). Возможно, конечно, что речь может идти в первом случае о диагностике «до ишемических изменений» (в понимании стандартной электрокардиографии), отражении таких электрофизиологических характеристик, как функционирование мембран и межклеточных соединений, скорости проведения, сложных и разнообразных нарушениях перфузии и метаболизма и др. Можно предполагать также, что основу выявленных быстрых и динамичных изменений низкоамплитудных колебаний ЭКГ сигнала в данной методике составляют нарушения ионтранспортной функции (ионного гомеостаза кардиомиоцитов) и структуры клеточных мембран, митохондриального энергообразования, которые, в свою очередь, отражают короткие периоды ишемии и реперфузии и заметные изменения в активности ферментов и метаболизме.

Известно, что в основе метода ДК ЭКГ лежит анализ малых колебаний характеристик низкоамплитудных хаотических колебаний регистрируемых параметров, которые при приближении к точкам потери структурной устойчивости начинают изменяться раньше, чем это проявится в величине средних значений регистрируемых параметров (теория хаоса). По этой причине характеристики низкоамплитудных колебаний можно использовать в качестве эффективных диагностических маркеров приближающейся структурной перестройки. Кроме того, использовалась модель биогенератора сердца, основанная на расчете электромагнитного излучения ионных токов кардиомиоцитов.

В этой связи имеются определенные точки сопоставления с методом магнитокардиографии (МКГ). МКГ — это технология регистрации изменений магнитного поля сердца в результате его электрической активности. Регистрация проводится без контакта с телом пациента с помощью сверхчувствительных сверхпроводниковых квантовых интерференционных датчиков. Форма кардиомагнитных сигналов имеет аналогичные с ЭКГ морфологические признаки — комплекс *QRS*, волны *P*, *T* и *U*. В отличие от потенциальных методов (ЭКГ), регистрирующих изменения разности потенциалов на поверхности тела в результате возникновения объемных токов, биомагнитные сигналы чувствительны к токам действия, возникающим внутри миокарда в результате его электри-

ческой активности. Модельные исследования G. Kazutaha и R. Horan [26] продемонстрировали четкую взаимосвязь между клеточными ионными процессами, длительностью ПД и формой зубцов ЭКГ.

Очевидно, что предстоит глубже понять связь показателей ДК ЭКГ с электрофизиологической основой описанных выше изменений, их ассоциацию со всем спектром нарушений перфузии миокарда (спящий, оглушенный миокард и прекондиционирование), возможной гетерогенностью регионарной перфузии миокарда и метаболического баланса, а также показателями оксидативного стресса. Различные варианты ишемизированного миокарда, в том числе гибернированный миокард, в настоящее время рассматриваются как потенциально аритмогенный субстрат из-за изменения целого ряда электрофизиологических свойств. В этой связи еще раз возникает вопрос о генезе регистрируемых и используемых для анализа амплитудных и площадных дисперсионных отклонений зубцов *P* и *T*, комплекса *QRS*, который еще предстоит изучать. Для этого необходимо сопоставление данных ДК ЭКГ с такими методами, как позитронно-эмиссионная томография, коронарография, магнитокардиография и др. Комплексное изучение корреляций показателей ДК ЭКГ с данными оценки изменений метаболизма, кровотока и микроваскулярной дисфункции, ишемического повреждения и различными методами ЭКГ диагностики даст возможность их идентификации и уточнения клинического значения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Электрокардиография высокого разрешения / Под ред. Иванова Г.Г., Грачева С.В., Сыркина А.Л. — М.: Триада-X, 2003. — 312 с.
- [2] Иванов Г.Г., Ткаченко С.Б., Баевский Р.М., Кудашова И.А. Диагностические возможности характеристик дисперсии ЭКГ-сигнала при инфаркте миокарда (по данным ЭКГ-анализатора «КардиоВизор-06сИ») // Функциональная диагностика. — 2006. — 2 с.
- [3] Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике // Функциональная диагностика. — 2003. — № 2. — С. 69—77.
- [4] Kalter HH, Schwartz ML: Electrical alternans. NY State J Med 1948; 1: 1164—66].
- [5] Narayan, S.M. State-of-the-Art Paper T-Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias // JACC 2005; j.jacc.2005.08.066v1-11547.
- [6] Bloomfield D.M., Bigger J.T., Steinman R.C. et al. Microvolt T-Wave Alternans and the Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction // JACC. 2006. 47: 456—463.
- [7] Burri H., Chevalier P., Fayn J. et al. Beat-to-beat variation of the electrocardiogram in survivors of sudden death without structural heart disease // Journal of Electrocardiology. — 2006. — v. 39. — N 3. — p. 310—314.
- [8] Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Bloomfield D. et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study // JACC 2003. 41: 2220—2224.
- [9] Haigney M.C., Zareba W., Gentlesk P.J. et al. The MADIT II Investigators. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients // JACC 2004 44: 1481—1487.

- [10] Momiyama Y., Hartikainen J., Nagayoshi H. et al. Exercise-Induced T-Wave Alternans as a Marker of High Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // International J. of Bioelectromagnetism. — 2003. — Vol. 5. — No. 1. — pp. 297—299.
- [11] Kitamura H., Ohnishi Y., Okajima K. et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy // JACC. 2002. 39: 295—300.
- [12] Nearing B.D., Verrier R.L. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy // J. Appl. Physiol. — 2002. — 92: 541—549.
- [13] Hennersdorf M.G., Niebch V., Perings C., Strauer, B.-E. T Wave Alternans and Ventricular Arrhythmias in Arterial Hypertension // Hypertension. — 2001. 37: 199—203.
- [14] Berger R.D., Kasper E.K., Baughman K.L. et al. Beat-to-Beat QT Interval Variability: Novel Evidence for Repolarization Lability in Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy // Circulation. — 1997. — 96: 1557—1565.
- [15] Burri H., Chevalier Ph., Faun J. et al. Beat-to-beat variations of the electrocardiogram in survivors of sudden death without structural heart disease // J of Cardiology. — 2006. — vol. 39. — N. 3. — p. 310—314.
- [16] Yan GH, Antzelevitch F. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome // Circulation. — 1998; 98:1928.
- [17] Vahlhaus C., Schlöfers M., HBruns H.J. et al. Direct epicardial bipolar mapping for the detection of hibernating myocardium and scarred myocardium: a validation with 18F-FDG PET // European Heart Journal. — Vol. 22, Abstr. September 2001. — p. 689.
- [18] Pistorius K., Auch-Schweik W., Britten M. et al. Reduced electrical activity in viable and normally perfused segment of patients with severe left ventricular dysfunction // European Heart Journal. — Vol. 22, Abstr. September 2001. — p. 579.
- [19] Bruns H.J., Fetsch T., Janssen F. et al. «Electro-mechanical mismatch» in hibernating myocardium: normal local activation in areas with moderate myocardial dysfunction // European Heart Journal. — Vol. 20. Abstr. September 1999. — p. 612.
- [20] Lander P., Gomis P., Warren S. et al. Abnormal intra-QRS potentials associated with percutaneous transluminal coronary angiography-induced transient myocardial ischemia // J of Cardiology. — 2006. — Vol. 39. — N. 3. — P. 282—289.
- [21] Lander P., Gomis P., Caminal P. et al. Pathophysiological insights into abnormal intra-QRS signals in the high resolution ECG // Comput Cardiol. — 1995; 22: 273.
- [22] Abboud S., Cohen RJ, Selwyn A et al. Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high frequency electrocardiograms in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty // Circulation. — 1987; 76: 585.
- [23] Petterson J, Pahlm O., Carro E et al. Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion // J Am Coll Cardiol. — 2000; 36: 1827.
- [24] Aversano T., Rudicoff B., Washington A et al. High frequency QRS electrocardiography in the detection of reperfusion following thrombolytic therapy // Clin Cardiol. — 1994; 17: 175.
- [25] Bercalp B., Caglar N., Omurlu K. et al. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on late potentials and high frequency mid-QRS potentials // Cardiology. — 1994; 85: 216.
- [26] Kazutaxa G., Xoran R. Ionic current basis of electrocardiographic wave forms. A model study // Circulat. Res. — 2002. — Vol. 3. — P. 889—896.
- [27] Fenici R., Brisinda D., Meloni A.M. Clinical application of magnetocardiography // Expert Rev. Md. Diagn. — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 291—313.
- [28] Sosnytsky V.N., Sutkovy P., Hugengolz P., Avolin B. The Magnetocardiogram for the assessment of current density heterogeneity. A Torso Model Study // USiM. — 2005. — № 3. — P. 25—28.

**ESTIMATION OF SEVERITY AND LONG-TERM
PROGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME
BY METHODS OF HIGH RESOLUTION ECG,
DISPERSIVE MAPPING AND THE INTENSITY
OF FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES**

**V.E. Dvornikov, G.G. Ivanov, O.A. Asisova,
E.Ju. Bulgakova, S. Sbeitan, V.A. Vostricov**

Department of cardiology MMA
Trubetskaja st., 8, Moscow, 119992

Scientific Research Institute of Physical and Chemical medicine RF
small Pirogovskaja st., 1a, Moscow, 119992

Department of Hospital Therapy RPFU
M-Maklaya st., 8, Moscow, 117198, Medical faculty

Work is devoted to complex studying of electrophysiological parameters of a myocardium according to new ECG methods and intensity of free radical oxidation processes in patients with acute coronary syndrome. The analysis of the follow-up data (lethal and repeated hospitalization) was carried out and their connection with parameters of an electrocardiogram of the high resolution and dispersive mapping in the period of IHD aggravation was compared with rapidity of disease development before hospitalization. Prognostics value of free radical oxidations parameters were investigated.

Key words: electrophysiological parameters, free radical oxidation processes.