

# Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля

Ю.Н. Федулаев<sup>✉1</sup>, И.В. Макарова<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1</sup>, С.Э. Араkelов<sup>2,3</sup>, И.Ю. Титова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Коронарный атеросклероз представляет собой непрерывно протекающий патологический процесс, проявления которого варьируют от бессимптомных форм до стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Раннее выявление лиц с высоким риском выраженного атеросклероза коронарного русла позволит осуществить адекватные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель.** Построить модель, позволяющую определить вероятность значимого коронарного атеросклероза у кардиологических больных.

**Материал и методы.** В исследование включены 116 пациентов кардиологического профиля с разной степенью тяжести атеросклероза по данным коронарографии: 1-я группа – стеноз, занимающий  $\geq 70\%$  просвета сосуда ( $\geq 50\%$  при поражении ствола), 2-я группа – менее выраженный атеросклеротический процесс. Всем участникам были выполнены электрокардиография (ЭКГ) в состоянии покоя и холтеровское мониторирование ЭКГ. Во всех случаях определялось наличие патологических зубцов Q, оценивались качественные и количественные характеристики желудочковых нарушений ритма и фрагментации QRS-комплексов. У лиц с синусовым ритмом дополнительно рассчитывались турбулентность сердечного ритма, микроальтернация зубца T, дисперсии интервала QT и QTc на максимальных и минимальных значениях частоты сердечных сокращений.

**Результаты.** В прогностическую модель вошли следующие ЭКГ-переменные: турбулентность сердечного ритма, патологические зубцы Q, дисперсия QTc на максимальных значениях частоты сердечных сокращений и фрагментация QRS в отведениях I, AVL, V6. Все показатели имели прямую связь с вероятностью развития выраженного атеросклероза коронарного русла. Разработанная модель учитывала 71% факторов, влияющих на вероятность значимого атеросклероза, AUC оказалась равной  $0,94 \pm 0,04$ , чувствительность приближалась к 90%, специфичность составила 94,4%.

**Заключение.** Комплексная оценка данных ЭКГ-методов исследования позволяет своевременно идентифицировать группу высокого риска тяжелого коронарного атеросклероза среди пациентов кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** электрокардиография, холтеровское мониторирование, атеросклероз, дисперсия интервала QT, турбулентность сердечного ритма, фрагментация QRS-комплекса

**Для цитирования:** Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Пинчук Т.В., Араkelов С.Э., Титова И.Ю. Прогнозирование тяжести коронарного атеросклероза у пациентов кардиологического профиля. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 11–14. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200766

## Введение

Атеросклероз коронарных артерий представляет собой длительный, непрерывно протекающий патологический процесс, развитию которого способствуют как генетические, так и потенциально модифицируемые факторы риска. Проявления атеросклероза варьируют от бессимптомных форм до стенокар-

дии, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1]. Современные визуализирующие методы – коронароангиография, оптическая когерентная томография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), радиоизотопные методы – позволяют оценить выраженность атеросклеротического процесса у конкретного

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Федулаев Юрий Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kuwert@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4040-2971

✉ **Yuri N. Fedulaev** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kuwert@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4040-2971

**Макарова Ирина Владимировна** – ассистент каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5127-1300

**Irina V. Makarova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5127-1300

**Пинчук Татьяна Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Tatiana V. Pinchuk** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Араkelов Сергей Эрнестович** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №13, зав. каф. семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-3911-8543

**Sergey E. Arakelov** – D. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №13, People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-3911-8543

**Титова Ирина Юрьевна** – зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ГКБ №13. ORCID: 0000-0001-7056-0634

**Irina Yu. Titova** – Deputy Chief of City Clinical Hospital №13. ORCID: 0000-0001-7056-0634

# Predicting the coronary atherosclerosis severity in cardiac patients

Yuri N. Fedulaev<sup>1</sup>, Irina V. Makarova<sup>1</sup>, Tatiana V. Pinchuk<sup>1</sup>, Sergey E. Arakelov<sup>2,3</sup>, Irina Yu. Titova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Coronary atherosclerosis is an ongoing pathological process, varying from asymptomatic forms to angina pectoris, myocardial infarction and even sudden cardiac death. Early identification of persons with an increased risk of the severe atherosclerosis will promote adequate diagnostic and therapeutic measures to prevent cardiovascular complications.

**Aim.** To make a prognostic model determining the probability of a severe coronary atherosclerosis in cardiac patients.

**Material and methods.** The actual study included 116 patients of cardiology departments with various degree of coronary atherosclerosis measured by coronary angiography: group I  $\geq 70\%$  coronary stenosis ( $\geq 50\%$  in case of left main coronary artery), group II – those with less severe atherosclerotic process. All patients underwent electrocardiography (ECG) at rest and Holter monitoring. Pathological *Q*-waves, qualitative and quantitative characteristics of ventricular extrasystoles as well as *QRS*-fragmentation were assessed in all cases. In individuals having sinus rhythm, heart rate turbulence (HRT), *T*-wave alternans and *QT*, *QTc* dispersion on maximum and minimum heart rate were additionally calculated.

**Results.** The prognostic model included the following ECG-markers: HRT, pathological *Q*-waves, *QTc* dispersion on maximum heart rate and *QRS*-fragmentation in lateral leads (I, AVL, V6). All parameters have demonstrated a direct relationship with the likelihood of severe coronary atherosclerosis. The current model took into account 71% of the factors influencing significant atherosclerosis,  $AUC=0.94\pm 0.04$ , the sensitivity and the specificity were 90.0 and 94.4% respectively.

**Conclusion.** A comprehensive assessment of the ECG data helps to identify the group with an increased risk of severe coronary atherosclerosis among cardiac patients.

**Keywords:** electrocardiography, Holter monitoring, atherosclerosis, *QT* dispersion, heart rate turbulence, *QRS*-fragmentation

**For citation:** Fedulaev YuN, Makarova IV, Pinchuk TV, Arakelov SE, Titova IYu. Predicting the coronary atherosclerosis severity in cardiac patients. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (1): 11–14. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200766

пациента, а немедикаментозные (диета, физическая активность) и медикаментозные (статины, ингибиторы PCSK9) мероприятия – замедлить его прогрессирование [2]. Однако на сегодняшний день рутинное проведение указанных исследований в популяции больных с подозреваемой ишемической болезнью сердца (ИБС) не обосновано [3]. Необходимость дифференцированного подхода к обследованию пациентов с жалобами на стенокардию (или ее эквиваленты) не вызывает сомнений. Один из путей решения данной задачи – использование шкалы оценки предвестной вероятности (ПТВ) ИБС. Так, низкая ПТВ делает прогноз ИБС маловероятным и в большинстве случаев позволяет отказаться от дальнейших инструментальных методов диагностики. И, наоборот, высокая клиническая вероятность ИБС, как правило, указывает на необходимость проведения коронароангиографии. Помимо ПТВ, дополнительно могут быть оценены факторы сердечно-сосудистого риска, результаты электрокардиографии (ЭКГ), индекс Агатстона и другие показатели. Необходимо отметить, что, несмотря на свою простоту, шкала ПТВ ИБС сопряжена с рядом ограничений. В частности, в нее не включены пациенты с неангинозными жалобами (перебои в работе сердца/неритмичное сердцебиение и т.д.), а также бессимптомные больные. Важность своевременной диагностики и лечения у последних объясняется тем, что почти в 50% случаев первым проявлением ИБС становится инфаркт миокарда или внезапная смерть [4]. С другой стороны, сохраняется потребность в проведении дополнительных (в том числе дорогостоящих и сопряженных с рядом осложнений) инструментальных исследований, подтверждающих наличие ишемии миокарда, у лиц с промежуточной ПТВ ИБС. Указанные факторы подчеркивают необходимость разработки модели, позволяющей на основании доступных и безопасных параметров осуществлять оценку целесообразности проведения коронароангиографии у пациентов с различными проявлениями ИБС (в том числе с безболевым ишемией миокарда).

**Цель** – построить модель, позволяющую определить вероятность выраженного атеросклероза коронарных артерий у пациентов кардиологического профиля.

## Материал и методы

В проспективное исследование включены 116 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, проходивших обследование в ГБУЗ ГКБ №13 в 2017–2020 гг. Всем участникам, согласившимся принять участие в исследовании и подписавшим информированное добровольное согласие, проведены: ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография и коронароангиография. Пациенты с реваскуляризацией в анамнезе, а также с инфарктом миокарда и/или нарушением мозгового кровообращения, зафиксированным в течение 2 последних месяцев, не включались в актуальное исследование. Протокол исследования составлен в соответствии с ключевыми положениями Хельсинкской декларации и получил одобрение локального этического комитета. Основываясь на данных коронароангиографии, мы разделили пациентов на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу: со значимым атеросклерозом (стеноз коронарной артерии  $\geq 70\%$  или  $\geq 50\%$  при поражении ствола) – 1-я группа и без значимого атеросклероза – 2-я группа. У всех участников оценены следующие показатели стандартной ЭКГ: патологические зубцы *Q* и фрагментация *QRS*-комплексов. Фрагментация вычислялась в соответствии с критериями, указанными в таблице [5, 6]. Оценивалось количество отведений с фрагментированными комплексами, а также локализация фрагментации.

В ходе 12-канального холтеровского мониторирования ЭКГ всем пациентам, имевшим синусовый ритм на момент обследования, помимо базовых показателей дополнительно определены микроальтернатива зубца *T* (MAT) временным методом, дисперсии интервалов *QT* и *QTc* на максимальной и минимальной частоте сердечных сокращений – ЧСС (по формуле Базетта при нормосистолии и по формуле

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

Фремингема при тахи-/брадикардии), а также параметры turbulence onset (TO) и turbulence slope (TS) турбулентности сердечного ритма (TCP) [7, 8]. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программного пакета SPSS (version 26, SPSS Inc, IBM Corporation, New York). Нормальность распределения количественных переменных определялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для проведения сравнительного анализа использовались U-критерий Манна–Уитни и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми в случаях, если  $p < 0,05$ . При построении прогностической модели применялись методы бинарной логистической регрессии и построение ROC-кривых.

## Результаты

Результаты коронароангиографии представлены в виде бинарного показателя, где 0 – отсутствие значимого атеросклероза коронарных артерий (2-я группа), 1 – наличие значимого атеросклероза (1-я группа). В качестве факторных признаков рассмотрены следующие переменные: патологические зубцы Q, MAT, TCP, дисперсии интервалов QT и QTc на максимальной и минимальной ЧСС, а также качественные и количественные характеристики желудочковых нарушений ритма и фрагментации QRS-комплексов. Полученное уравнение бинарной логистической регрессии выглядело следующим образом:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})},$$

$$z = -24 + 0,1 * X_{QT} + 20,6 * X_{TCP} + 40,8 * X_{QRS} + 22,9 * X_Q(1),$$

где  $p$  – вероятность значимого атеросклероза коронарных артерий,  $X_{QT}$  – дисперсия интервала QTc на максимальных значениях ЧСС (мс),  $X_{TCP}$  – TCP (0 – нет, 1 – есть),  $X_{QRS}$  – фрагментация QRS-комплексов в отведениях I, AVL, V6 (0 – нет, 1 – есть),  $X_Q$  – патологические зубцы Q (0 – нет, 1 – есть). Представленная прогностическая модель статистически значимая ( $p < 0,001$ ) и учитывает 71% факторов, влияющих на тяжесть коронарного атеросклероза. Все переменные, включенные в модель, имели прямую связь с вероятностью развития выраженного атеросклероза коронарного русла. Для определения порогового значения логистической функции мы воспользовались методом построения ROC-кривых (см. рисунок).

Площадь под кривой (AUC) оказалась равной  $0,94 \pm 0,04$  (95% доверительный интервал 0,87–1,0). Значение логистической функции в точке cut-off составило 0,4. При  $p$  равном или превышающем данное значение, прогнозировался значимый атеросклероз коронарных сосудов. При заданном пороговом значении функции  $p$  (1) чувствительность модели приблизилась к 90%, специфичность, в свою очередь, составила 94,4%.

## Обсуждение

За последние десятилетия разработаны несколько моделей, прогнозирующих тяжесть ИБС. Так, в обновленных европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому обосновывает-

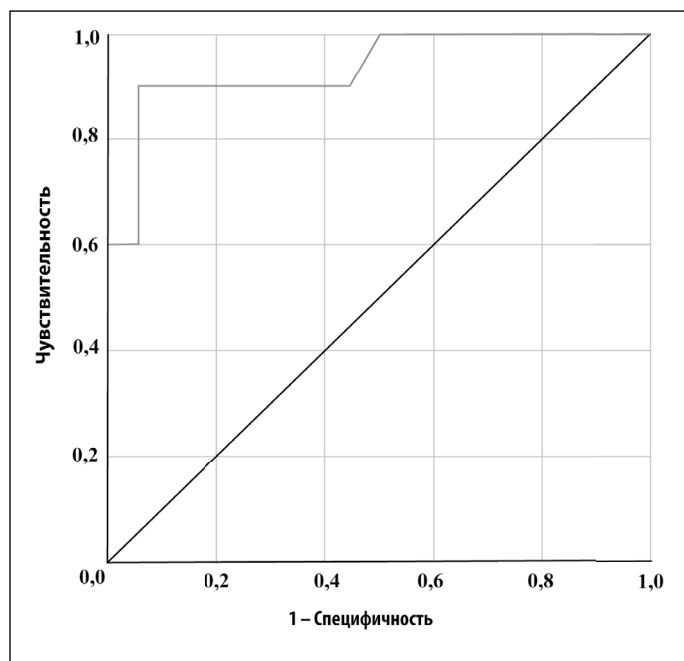


Рис. 1. ROC-кривая, описывающая зависимость тяжести атеросклероза коронарных артерий от значений логистической функции  $p$ .

ся необходимость оценки анамнестических факторов, ЭКГ-данных и индекса коронарного кальция для уточнения диагноза ИБС. В то же время чувствительность ЭКГ, зарегистрированной как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке, в диагностике ишемических изменений остается низкой. МСКТ коронарных артерий является высокочувствительным и специфичным методом (99 и 89% соответственно) у больных с ИБС, однако сопряжена с лучевой нагрузкой и требует соответствующего оснащения и уровня подготовки специалистов [3, 9, 10]. При этом наличие коронарного кальциноза не всегда соответствует тяжелому атеросклеротическому поражению коронарных артерий по данным коронароангиографии [3]. Н.Г. Веселовской и соавт. предложена модель, основанная на клинических (повышение артериального давления, нарушение углеводного обмена) и лабораторных параметрах (уровень триглицеридов, С-реактивного белка, адипонектина и лептина), позволяющая прогнозировать наличие коронарного атеросклероза у больных с ожирением. К ограничениям исследования следует отнести малый размер выборки, а также использование в качестве эталона как коронароангиографии, так и МСКТ. Пациенты с клиническими проявлениями ИБС не включались в анализ [11]. В другой работе продемонстрирована возможность неинвазивного прогнозирования ангиографической картины при помощи нейросетей. Ключевыми предикторами атеросклероза оказались, в частности, гипертрофия левого желудочка, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, а также результаты нагрузочного тестирования [12]. В еще одном исследовании указывалось на высокое диагностическое значение утолщения комплекса интима–медиа, атеросклероза сонных и бедренных артерий в выявлении коронарного атеросклероза [13]. Впрочем, среди бессимптомных лиц использование толщины интимы–медиа для скрининга ИБС в настоящее время не рекомендуется [3]. Результаты нашего исследования позволяют рассматривать ряд ЭКГ-параметров (TCP, дисперсию интервала QTc, фрагментацию QRS-комплексов в боковых отведениях и патологические зубцы Q) в качестве маркеров тяжелого атеросклероза коронарного русла. Однако сохраняется необходимость подтверждения значения вышеупомянутых маркеров в более масштабных и продолжительных исследованиях, а также изучения динамики показателей на фоне медикаментозной терапии и интервенционного лечения.

## Заключение

Комплексная оценка ЭКГ-показателей позволяет своевременно идентифицировать группу высокого риска тяжелого коронарного атеросклероза среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью в кардиологический стационар.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПТВ – предстесовая вероятность

ТСР – турбулентность сердечного ритма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

## Литература/References

- Parsons C, Agasthi P, Mookadam F, Arsanjani R. Reversal of coronary atherosclerosis: Role of life style and medical management. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28 (8): 524–31.
- Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58 (6): 676–92.
- Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 3 (41): 407–77.
- Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J* 2009; 73 (5): 785–97.
- Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1385–92.
- Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1 (4): 258–68.
- Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1353–65.
- Hostetler B, Xue J, Young B, et al. Detect short run of TWA event with time-domain algorithm. *Comput Cardiol* 2005; 32: 483–6.
- Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008; 94 (11): 1386–93.
- Prati F. Utilizzo appropriato dell'angiografia coronarica con tomografia computerizzata nella cardiopatia ischemica: indicazioni e limiti [Coronary computed tomography angiography in coronary heart disease: clinical applications and limitations]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2019; 20 (7): 409–16.
- Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н., и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 4 (120): 49–54 [Veselovskaia NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Model' prognozirovaniia riska koronarnogo ateroskleroza u patsientov s vistseral'nym ozhireniem. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 4 (120): 49–54 (in Russian)].
- Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике. *Кардиология.* 2004; 44 (3): 15–9 [Kotel'nikova EV, Gridnev VI, Dovgalevskii Pl, Bespiatov AB. Prognozirovanie koronarnogo ateroskleroza dlia vybora taktiki vedeniia bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v ambulatortnoi praktike. *Kardiologiya.* 2004; 44 (3): 15–9 (in Russian)].
- Шарафеев А.З., Зыятдинов К.Ш., Акберов Р.Ф. Возможности ультразвукового ангиосканирования в раннем выявлении коронарного атеросклероза. *Казан. мед. журн.* 2011; 92 (4): 525–9 [Sharafeyev AZ, Ziyatdinov KSh, Akberov RF. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo angioskanirovaniia v rannem vyivlenii koronarnogo ateroskleroza. *Kazan. med. zhurn.* 2011; 92 (4): 525–9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021

Статья опубликована / Article published: 31.03.2021



OMNIDOCTOR.RU