

Литература

1. Шехтман М.М. // Акуш-во и гинекол. – 2000. – № 4. – Р.3–6.
2. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. – М., 1999. – 301 с.
3. Latifa T.F. et al. // Concise Review. Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – № 2. – С. 223-229.
4. Московская И.А. и др. Рос.ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. XV, № 1. – С. 21.
5. Department of Neonatal Medicine - Hepatitis C RPA Newborn Care Protocol Book Royal Prince Alfred Hospital, 2003.

УДК. 001.575:616-037:616.12-09.72: ("756"):616.127-005.8

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИЗОД ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О.И. БОЕВА*

В ходе проспективного исследования проведена сравнительная оценка влияния ряда клинико-анамнестических факторов, полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиальной синтетазы оксида азота, ангиотензинконвертирующего фермента, фибриногена, липопротеинлипазы и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов в течение 24 месяцев после эпизода обострения ИБС.

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), в течение 30 дней после эпизода обострения ИБС умирает 6–7% больных, а 12-месячный рубеж не переживают 12–14 человек из 100 [2, 5]. В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования в последние годы большое внимание уделяется поиску генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС [3, 8]. Однако большинство клинических исследований, посвящённых изучению связи полиморфных маркеров генов-кандидатов с развитием и течением ИБС, построены по принципу «случай-контроль» и не являются проспективными, а их результаты достаточно противоречивы [4, 6, 7].

Цель – выявление предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и создание математической модели прогнозирования исходов у больных ИБС в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у 280 больных ИБС проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических параметров [2], полиморфизма генов эндотелина-1 (*EDN1*), эндотелиальной синтетазы оксида азота (*NOS3*), ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*), фибриногена (*FBG*), липопротеинлипазы (*LPL*) и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (*ITGB3*), а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови, на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС). Под наблюдением было 280 больных (226 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 33 до 72 лет (средний возраст 57,4±8,6 лет), госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжёлой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации. Включение в исследование осуществлялось после клинико-биохимической стабилизации состояния больных. Лечебная тактика в период исследования была идентична у всех пациентов, соответствовала общепринятому стандарту. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве. Группы больных имели сходный социально-экономический и этнический состав. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотип определяли с помощью полимеразной цепной реакции [1]. Концентрацию оксида азота (OA) в сыворотке крови определяли калориметрическим методом с использованием тест-набора Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», USA). Для подсчёта содержа-

ния нитрата вычисляли разность концентраций общего и эндогенного нитритов. Концентрацию активного эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови устанавливали иммуноферментным методом с помощью тест-набора «Biomedica ENDOTELIN (1-21)» («Biomedica Gruppe», Австрия). Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ SPSS 13.0 for Windows. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивали по методу Каплана – Мейера. Математическое моделирование прогноза велось на основе логистического регрессионного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. За период наблюдения конечных точек достигли 116 человек, в том числе умерло 20 больных. В 14 случаях причиной смерти оказался острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 5 больных – острая коронарная недостаточность, 1 пациент погиб в результате прогрессирования застойной сердечной недостаточности. У 84 пациентов отмечалось прогрессирование стенокардии; 54 человека перенесли ОИМ, причём в 2 случаях – неоднократно. У 6 больных диагностировано нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. Однократное обострение ИБС в течение периода наблюдения отмечалось у 30% больных. Дважды конечные точки были достигнуты в 11,4% случаях. В течение первых 12 месяцев конечных точек достигли 60 человек, т.е. примерно половина (51,7%) пациентов с неблагоприятным течением ИБС и каждый четвёртый (21,4%) из всей наблюдаемой когорты. Аналогичные соотношения благоприятного и неблагоприятного течения ИБС зафиксированы на втором году наблюдения. Достоверно большая частота развития нефатального ИМ отмечена в течение первого года наблюдения (40% против 25%, $p = 0,04$). Частота летальных исходов также оказалась достоверно выше в первые 12 месяцев (23,3% против 10,7%, $p = 0,02$). Результаты анализа риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от наличия ряда клинико-анамнестических характеристик представлены в табл. 1. Более высокий риск достижения конечной точки в виде развития нефатального ИМ, эпизода нестабильной стенокардии и сердечной смерти имели мужчины, пациенты, страдающие атеросклерозом периферических артерий, артериальной гипертензией, с инфарктом миокарда в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 54%, сахарным диабетом, а также больные ИБС, переживающие индивидуально значимую психотравмирующую ситуацию.

При выполнении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная достоверная связь между количеством факторов кардиоваскулярного риска ($r = 0,5$, $p = 0,001$), артериальной гипертензией ($r = 0,4$, $p = 0,01$) и частотой эпизодов дестабилизации ИБС в течение 24 месяцев. При оценке данных эхокардиографического исследования установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатель ФВ ЛЖ ниже по сравнению с больными, не достигшими конечных точек (47,1±10,6 против 55,3±6,9, $p < 0,04$), а также в сравнении с умершими пациентами. Учитывая спектр клинико-анамнестических параметров, промониторингованных достоверную ассоциацию с неблагоприятным течением ИБС, проанализирована предиктивная значимость сочетания ряда факторов сердечно-сосудистого риска. Со значительным повышением риска сердечно-сосудистых событий вообще, и сердечной смерти в частности, достоверно связано сочетание не менее 4 факторов риска. В первом случае ОШ составило 4,32 (95% ДИ 2,02; 8,14, $p = 0,001$), а во втором – 2,3 (95% ДИ 1,06; 5,61, $p = 0,02$). Вероятность стабильного течения ИБС в течение 24 месяцев после перенесённого ОКС, рассчитанная по методу Каплана – Мейера, была достоверно ниже у мужчин ($p = 0,02$), в случаях ассоциации коронарной патологии с атеросклерозом периферических артерий ($p = 0,07$), индивидуально значимой психотравмирующей ситуацией ($p = 0,03$), ФВ ЛЖ < 50% ($p = 0,02$) и наличием более 4 факторов сердечно-сосудистого риска ($p = 0,04$). Наиболее ранние и частые эпизоды дестабилизации течения ИБС характерны для больных ОКС с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, лиц моложе 45 лет, с пониженной ФВ ЛЖ и в состоянии стресса. Женский пол и высокий уровень физической активности ассоциированы с ростом вероятности двухлетней выживаемости после ОКС. Был проведен анализ течения ИБС в зависимости от гаплотипов полиморфных маркеров *ID* гена *ACE*, *G894T* и *VNTR*

* Ставропольская ГМА

по интрону 4 гена *NOS3*, *G5665T* гена *EDN1*, *G455A* гена *FGB*, *A1127G* гена *LPL* и *A1/A2* гена *ITGB3*.

Таблица 1

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода у больных ИБС в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от присутствия ряда факторов сердечно-сосудистого риска

Клинико-анамнестические показатели	Не достигли КТ (n=164), n (%)	Достигли КТ (n=116), n (%)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p (χ^2)
Пол: мужчины женщины	126 (81,7) 35 (18,3)	100 (79,3) 19 (20,7)	2,65	1,38 5,12	0,005
Возраст старше 55 лет	29 (33)	12 (20,3)	0,52	0,24; 1,13	0,09
ИМ в анамнезе	66 (40,2)	70 (60,3)	2,26	1,39; 3,67	0,001
Отягощенный семейный анамнез	126 (23,2)	84 (27,6)	1,26	0,73; 2,18	0,4
Атеросклероз периферических артерий	20 (12,2)	28 (24,1)	2,29	1,22; 4,31	0,009
Артериальная гипертензия	90 (54,9)	88 (75,9)	2,58	1,53; 4,37	<0,001
Сахарный диабет, тип 2	13 (7,9)	25 (21,6)	1,03	0,52; 2,06	0,008
Нарушение ритма и проводимости сердца в анамнезе	60 (36,6)	48 (41,4)	1,22	0,75; 1,99	0,4
Табакокурение	79 (48,2)	63 (54,3)	1,28	0,79; 2,06	0,31
Депрессия за последний год	80 (48,8)	52 (44,8)	0,85	0,53; 1,38	0,51
Психологические потрясения за предыдущий год	44 (26,8)	40 (34,5)	1,44	0,86; 2,4	0,17
Состояние стресса	126 (76,8)	102 (87,9)	2,2	1,13; 4,28	0,02
Высокая физическая активность	25 (15,2)	5 (4,3)	0,25	0,09; 0,67	0,004
Низкая физическая активность	74 (45,4)	52 (44,8)	0,97	0,6; 1,58	0,92
ИМТ > 25 кг/м ²	54 (32,9)	32 (27,6)	0,78	0,46; 1,31	0,34
Гиперлипидемия	102 (62,2)	80 (69,0)	1,35	0,82; 2,24	0,24
Нарушение сердечного ритма и проводимости в период ОКС	60 (36,6)	50 (43,1)	1,31	0,81; 2,13	0,27
ФВ < 54%	58 (41,4)	62 (55,4)	1,75	1,06; 2,89	0,02
ФВ < 50%	56 (44,8)	54 (52,4)	1,36	0,81; 2,29	0,25
ФВ < 40%	10 (8,0)	8 (7,8)	0,97	0,37; 2,55	0,5
Q-ОИМ	54 (32,9)	32 (27,6)	0,78	0,46; 1,31	0,91
ОКС с подъемом сегмента ST	56 (35)	36 (31,0)	0,83	0,5; 1,39	0,49
ОКС без подъема сегмента ST	35 (22,0)	34 (29,3)	1,47	0,85; 2,54	0,16
Повышение тропонина T	68 (41,5)	38 (32,8)	0,69	0,42; 1,13	0,14

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Среди больных, не достигших конечных точек за 24 месяца наблюдения, преобладали лица с генотипом *II* гена *ACE* (табл. 2). Процент носителей *DD* варианта был в 4 раза выше среди больных, имевших неблагоприятные исходы. Пациенты с *ID* генотипом встречались одинаково часто в обеих группах. На основании этих данных можно заключить, что носители *DD* варианта полиморфного маркера *ACE* имели достоверно высокий шанс достижения конечных точек в течение 24 месяцев после ОКС (ОШ 6,59, с 95% доверительным интервалом (ДИ) 3,6; 12,14), тогда как для больных с генотипом *II* наиболее вероятным было благоприятное течение заболевания (ОШ 0,23, 95% ДИ 0,13; 0,45). Число эпизодов нестабильности, приходящихся на 1 лицо у носителей *D* аллеля, было выше, чем у лиц с генотипом *II*. Уровень значимости различий p составил 0,03 при сравнении *ID* и *II* генотипов (0,94 против 0,52) и 0,02 при сравнении гомозиготных носителей аллелей *D* и *I* (1,1 против 0,52).

Достоверно более высокая вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлена среди гомозигот по аллелю *T* полиморфного маркера *G894T* гена *NOS3* (ОШ 4,56, ДИ 1,95; 10,7), и по аллелю *G* полиморфного маркера *G5665T* гена *EDN1* (ОШ 1,77 ДИ 1,08; 2,91), по сравнению с носителями других вариантов генотипов. Повышение шансов стабильного течения ИБС отмечено у гетерозигот *ab* полиморфного маркера *4a/4b* гена *NOS3* (ОШ 0,53, ДИ 0,3; 0,94) и обладателей *GT* варианта полиморфного маркера *G5665T* гена *EDN1* (ОШ 0,53, ДИ 0,32; 0,88) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода у больных ИБС в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от генотипов генов-кандидатов

Генотип	Не достигли КТ (n=164), n (%)	Достигли КТ (n=116), n (%)	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости p (χ^2)
<i>ACE</i> (I/D)					
<i>II</i>	60 (36,6)	14 (12,1)	0,23	0,13; 0,45	<0,001
<i>ID</i>	81 (49,4)	58 (50,0)	0,74	0,46; 1,19	0,21
<i>DD</i>	18 (11,0)	52 (44,8)	6,59	3,6; 12,14	<0,001
<i>NOS3</i> (G894T)					
<i>GG</i>	70 (42,7)	38 (32,8)	0,65	0,4; 1,07	0,09
<i>GT</i>	86 (52,4)	56 (48,3)	0,85	0,53; 1,36	0,5
<i>TT</i>	8 (4,9)	22 (19,0)	4,56	1,9; 10,7	<0,001
<i>NOS3</i> (4a/4b)					
<i>4a4a</i>	14 (8,5)	18 (15,5)	1,97	0,9; 4,14	0,07
<i>4a4b</i>	50 (30,5)	22 (19,0)	0,53	0,3; 0,94	0,03
<i>4b4b</i>	100 (61,7)	76 (65,5)	1,21	0,7; 1,99	0,44
<i>EDN1</i> (G5665T)					
<i>GG</i>	88 (53,7)	78 (67,2)	1,77	1,08; 2,91	0,02
<i>GT</i>	72 (43,9)	34 (29,3)	0,53	0,32; 0,88	0,01
<i>TT</i>	4 (2,4)	4 (3,4)	1,43	0,35; 5,83	0,62
<i>FGB</i> (G455A)					
<i>GG</i>	64 (57,1)	44 (53,7)	0,87	0,49; 1,54	0,6
<i>AG</i>	24 (23,8)	24 (31,2)	1,45	0,75; 2,83	0,27
<i>AA</i>	24 (23,8)	14 (18,2)	0,71	0,34; 1,49	0,37
<i>LPL</i> (A1127G)					
<i>AA</i>	160 (97,6)	114 (98,3)	0,7	0,13; 3,88	0,69
<i>AG</i>	4 (2,4)	2 (1,7)	–	–	–
<i>ITGB3</i> (A1/A2)					
<i>A1A1</i>	44 (26,8)	30 (25,9)	0,95	0,55; 1,63	0,86
<i>A1A2</i>	38 (23,2)	26 (22,4)	0,96	0,54; 1,69	0,88
<i>A2A2</i>	6 (3,7)	4 (3,4)	0,94	0,26; 3,4	0,93

Вероятность отсутствия неблагоприятных исходов (по методу Каплана – Мейера), в группе больных с *II* вариантом составила 2,3 и достоверно превышала аналогичные показатели в группах с *ID* (2,3 против 1,35, $p<0,001$) и *DD* (2,3 против 0,72, $p<0,001$) генотипами. Не было выявлено достоверной связи между содержанием ЭТ-1 и двухлетним прогнозом течения ИБС. Корреляционный анализ подтвердил отсутствие ассоциации между концентрацией ЭТ-1 и средним количеством КТ, приходящихся на больного, а также временем до наступления первой конечной точки. У больных, имевших на протяжении двух лет после ОКС неблагоприятный исход, уровень ОА был достоверно ниже, чем при стабильном течении заболевания (51,4±17,3 против 62,7±19,4, $p<0,05$). Рост уровня ОА у лиц с благоприятным течением ИБС может носить компенсаторный характер с сохранностью эндотелиальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Отсутствие роста уровня нитрата после коронарной катастрофы позволяет заподозрить истощение вазорегуляторных функций эндотелия, способствующее прогрессированию заболевания.

Мужской пол, пониженная фракция выброса ЛЖ, артериальная гипертензия, наличие атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе, хроническая психотравмирующая ситуация, наряду со снижением при ОКС плазменного уровня оксида азота, *DD* вариантом гена *ACE* и *TT* генотипом полиморфного маркера *G894T* гена *NOS3* являются предикторами неблагоприятного течения ИБС с неоднократными периодами дестабилизации в течение двух лет после перенесенного острого коронарного синдрома.

Стабильное течение болезни и более высокая выживаемость свойственны женщинам, лицам, имеющим высокий уровень физической активности и генотип *II* гена *ACE*. Отсутствие связи полиморфных маркеров генов *FGB*, *LPL* и *ITGB3* с исходами ИБС не исключает роли полиморфизма этих генов в развитии и прогрессировании заболевания. При помощи многомерного нелинейного регрессионного анализа нами была построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании выделенных признаков.

Структура модели включает коэффициенты регрессии, оценку их значимости, уравнение прогноза, уровень значимости модели и стандартную ошибку прогноза. В табл. 3 представлены регрессионные коэффициенты (b) для включенных в модель факторов. Константа уравнения прогноза – b_0 равна 8,061. Вероятность (P) наступления неблагоприятного исхода для конкретного пациента может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-z})$, где e – математическая константа, равная 2,72, а $z=8,061-1,61 \times \text{АГ}^{-1}-0,081 \times \text{Возраст (в годах)}-0,582 \times \text{ИМ в анамнезе}-1,977 \times \text{ACE}^3-1,233 \times \text{NOS3}^4-0,824 \times \text{EDN1}^5$

Таблица 3

Коэффициенты регрессии для факторов, определяющих прогноз после ОКС

Прогностический фактор	Регрессионный коэффициент b	Уровень значимости p
Артериальная гипертензия	-1,61	<0,001
Возраст	-0,081	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	-0,582	0,073
DD вариант гена ACE	-1,977	<0,001
TT вариант гена NOS3	-1,233	0,022
GG вариант гена EDN1	-0,824	0,014

Примечания: 1 – при наличии АГ в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0; 2 – при наличии ИМ в анамнезе в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0; 3 – при DD варианте гена ACE в формулу подставляется 1, при II и ID вариантах – 0; 4 – при TT варианте гена NOS3 в формулу подставляется 1, при GG и GT вариантах – 0; 5 – при GG варианте гена EDN1 в формулу подставляется 1, при GT и TT вариантах – 0. После расчета P полученный показатель умножается на 100 и выражается в процентах риска неблагоприятного исхода у конкретного больного. Вероятность безошибочного прогноза составила 76,4%, при уровне статистической значимости для модели в целом менее 0,01.

Заключение. Развитие атеросклероза и ИБС есть результат взаимодействия известных внешних факторов, и, возможно, ряда неизвестных пока, а также генетически предопределенных состояний. Это следует учитывать при анализе влияния полиморфизма того или иного отдельно взятого гена на развитие и течение заболевания. Большая часть данных об ассоциации генов кандидатов с факторами риска ИБС и самой ИБС получена на белых мужчинах, но не распространяется на женщин или, например, на другие расовые или этнические группы. Часто результаты исследования одного полиморфного маркера на различных группах больных противоречивы. Сложные взаимодействия между самими генами также определяют большие трудности в проведении генетического анализа и правильной оценке его результатов. Связь с заболеванием находят при комбинации полиморфных маркеров у одного человека, но не для отдельно взятого гена. Ассоциация существует среди факторов риска ИБС. Наличие избыточной массы тела обуславливает более высокие цифры артериального давления [21], антиатерогенная значимость ЛВП снижается у лиц с ожирением. Индивидуальный подход в оценке комплекса генетических и клинично-анамнестических факторов риска является лучшим способом прогнозирования течения ИБС. Предложенная клинично-генетическая математическая модель прогнозирования является иллюстрацией этого положения. Дальнейшее исследование генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС представляется перспективным, но требует большой осторожности при формировании репрезентативной выборки и комплексной оценке влияния факторов риска.

Литература

1. Минушкина Л.О. и др. // Кардиол. – 2005. – № 1. – С. 41.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. // Кардиол. – 2000. – № 6. – С. 7–11.
3. Alvarez R. et al. // Nitric Oxide. – 2001. – Vol.5, № 4. – P. 343.
4. Buhler K. et al. // Pharmacogen Genomics. – 2007. – Vol.17, № 10. – P. 77–83.
5. Bertrand M.E. et al. // Eur Heart J. – 2002. – Vol.23. – P. 1809.
6. Casas J.P. et al. // Circulation. – 2004. – Vol.109. – P. 1359.
7. Colombo M.J. et al. // Cardiol. – 2006. – Vol.105. – P. 246.
8. Yoon Y. et al. // Clin Chem. – 2000. – Vol.46, № 10. – P. 16260.

CLINICOGNETIC MODEL OF TWO-YEAR PROGNOSIS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

O.I. BOYEVA

Summary

Prognostic value of clinicobiochemical and anamnestic parameters, polymorphism of ACE, NOS3, EDN1, FGB, LPL and ITGB3 genes, plasma concentrations of endothelin-1 and nitric oxide was assessed in 280 coronary heart disease patients during 24 month after acute coronary syndrome (ACS). The revealed complex of predictors was used for creating of identification model for high risk of adverse clinical evolution during two years after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, two-year prognosis

УДК 577.3

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

М.М. САЛТЫКОВА*

В работе дается обзор современных моделей электрической активности сердца, наиболее перспективных для применения их в клинической практике. Акцентируется внимание на существовании в электрокардиографии закономерностей, которые пока не находят отражения в моделях.

Интерес к моделированию электрической активности сердца возник вместе с появлением электрокардиографии [1], задачей его является установлении взаимосвязей между основными закономерностями изменения кардиопотенциалов, известными в электрофизиологии и в электрокардиографии. Первая простейшая модель была предложена W. Einthoven [1] в начале XX века и представляла собой одиночный диполь, помещенный в однородный бесконечный проводник. В 50–60 гг. активно использовался подход к моделированию, основанный на представлении эквивалентного генератора сердца в форме точечного диполя [2], и при этом многие авторы по-прежнему рассматривали тело как однородный бесконечный проводник. В последующие годы были построены модели с более близким к действительности представлением об электрических источниках в сердце, их стали рассматривать, как распределенные по области сердца с достаточно большой протяженностью и представлять в форме двойного слоя с осевой плотностью дипольного момента пропорциональной производной восходящего участка потенциала действия (фаза 0). В работах, учитывающих ограниченность тела и его электрическую неоднородность, использовались сферические модели всего тела, легких и др. органов, т.е. торс рассматривался как ряд вложенных сфер, пространство между которыми считалось однородным [3]. Наиболее известны детальная модель Bayley и Berty, учитывающая влияние внутриполостной крови, перикарда, легких, скелетной мускулатуры, кожи и подкожного жира [3], а также модель Brody [4] для оценки влияния электрической неоднородности сердца за счет наличия внутриполостной крови. Результаты, полученные D.A. Brody, были обобщены для оценки влияния размеров полостей сердца [5] и получили название «эффект Brody». Исследователи [6, 7 и др.] отмечали изменения, противоположные эффекту Brody. K. Ishikawa с соавт. В [7] наиболее детально проанализирована значимость этого эффекта для ЭКГ человека. Развитие компьютерной техники позволило использовать модели сердца, учитывающие анизотропию волокон, особенности потенциала действия кардиомиоцитов в миокарде, а модели торса с более близкими к реальности размерами и расположением органов [8–10]. Все это позволило уменьшить ошибки при оценке кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела [3]. Работы последнего десятилетия направлены на создание моделей электрической активности сердца, позволяющих анализировать детальное расположение реальных источников тока и их характеристики. В применении этих моделей на практике можно выделить два направления: анализ траектории волны возбуждения в миокарде предсердий и желудочков с целью выявления возможных морфологических особенностей, ответственных за нарушения ритма и проводимости, и анализ состояния кардиомиоцитов (гипертрофия, некроз, ишемическое поражение) в покое и при нагрузке во время проведения функциональных проб и холтеровского мониторирования.

Анализ траектории волны возбуждения в миокарде. В конце XX века учеными [8] был предложен метод, названный ими ECGI (ElectroCardioGraphic Imaging), позволяющий детально восстанавливать траектории распространения по эпикарду процессов возбуждения (деполяризация) и восстановления исходного электрического состояния (реполяризация). ECGI является результативным объединением и развитием подходов, предложенных M.S. Spach и R.C. Barr [9] к построению эпикардиальных карт распределения потенциалов (epicardial potential map) по электрокардиограммам, зарегистрированным на поверхности торса, и подходов, предложенных S.J. Walker, D. Kilpatrick [10] и P. Colli Franzone [11], основанных на использовании данных

* ФГУ Российский кардиологический НИП, НИИ кардиологии им. А.И. Мясникова, 121552 Москва, ул. Черепковская 15А, т. (495) 414 64 05, e-mail marinams2002@mail.ru