

Получена: 02 августа 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.014

УДК 616.12-009.72-073.7

## ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА

Райхан Р. Мурзабаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>

Гульнар К. Жусупова<sup>1</sup>, Галия Т. Смаилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана»,  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** Острый коронарный синдром — это болезнь, приводящая к частым осложнениям и летальным исходам, что обосновывает высокую актуальность поиска инструментов для идентификации, стратификации и предикции пациентов, нуждающихся в профилактике и лечении.

**Цель:** провести анализ литературы диагностических, прогностических параметров ХМЭКГ при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда.

**Стратегия поиска:** Поиск проводился через базы Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. Выполнялся поиск с 2000 года по 2021 годы, глубина поиска 20 лет.

Результаты поиска привели к выявлению 157 публикаций, из них в статью отобраны 60 статей, включающие данные о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы. Изучению подлежали те литературные источники, которые рассматривали результаты холтеровского мониторирования у пациентов с ОКС, в том числе низкого риска.

**Результаты и выводы:** в результате анализа источников литературы опции холтеровского мониторирования ЭКГ представляют собой ценный диагностический, прогностический инструмент для выявления пациентов со скрытыми рисками осложнений и смерти. Данный обзор представляет изложение текущей ситуации применения холтеровского мониторирования ЭКГ для пациентов с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом, в том числе группы низкого риска.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, холтеровское (амбулаторное, суточное) мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма.

### Abstract

## POSSIBILITIES OF HOLTER ECG MONITORING IN PATIENTS WITH LOW-RISK ACUTE CORONARY SYNDROME

Raikhhan R. Murzabayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>

Gulnar K. Zhusupova<sup>1</sup>, Galiya T. Smailova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NJSC "Medical University of Astana",  
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Acute coronary syndrome is a disease that leads to frequent complications and deaths, which justifies the high relevance of the search for tools for identifying, stratifying and predicting patients who need prevention and treatment.

**Objective:** To analyze the literature of diagnostic and prognostic parameters of Holter ECG in acute coronary syndrome, myocardial infarction.

**Search strategy:** The search was carried out through the databases Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. It has been searching since 2000 by 2021, search depth 20 years. The search results led to the identification of 157 publications, of which 60 articles were selected for the article, including data on randomized and cohort studies, meta-analyzes. The study included those literary sources that considered the results of Holter monitoring in patients with ACS, including low-risk groups.

**Results and conclusions:** As a result of the analysis of foreign literature sources, the Holter ECG monitoring options are a valuable diagnostic and prognostic tool for identifying patients with hidden risks of complications and death. This review presents the current situation of the use of Holter ECG monitoring for patients with myocardial infarction and acute coronary syndrome, including low-risk groups.

**Key words:** acute coronary syndrome, Holter (outpatient, ambulatory, daily) ECG monitoring, heart rate variability, heart rate turbulence.

Түйіндеме

**ҚАУІПТІЛІГІ ТӨМЕН ЖІТІ ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ХОЛТЕРЛІК ЭКГ МОНИТОРЛАУ МҮМКІНДІКТЕРІ****Райхан Р. Мурзабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2871-8498>**Гульнар К. Жусупова<sup>1</sup>, Галия Т. Смаилова<sup>1</sup>**<sup>1</sup> "Астана медицина университеті" КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Жедел коронарлық синдром-бұл жиі асқынуларға және өлімге әкелетін ауру, бұл алдын-алу мен емдеуді қажет ететін науқастарды анықтау, стратификациялау және болжау құралдарын іздеудің жоғары өзектілігін негіздейді.

**Мақсаты:** Жедел коронарлық синдром, миокард инфарктісі кезіндегі холтерлік ЭКГ мониторингін диагностикалық, болжамдық параметрлерінің әдістерінің талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** Іздеу Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka деректер базалары арқылы жүргізілді. Іздеу 2000 жылдан бастап 2021 жылға дейін бері жүргізілді, іздеу тереңдігі 20 жыл. Іздеу нәтижелері 157 басылымды анықтауға әкелді, оның ішінде рандомизацияланған және когорттық зерттеулер, мета-талдаулар деректерін қоса алғанда, мақала үшін 60 мақала таңдалды. Зерттеуге жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде, оның ішінде төмен қауіпті топтарға Холтер мониторингінің нәтижелерін қарастыратын әдеби көздер кірді.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** Шетелдік әдебиет көздерін талдау нәтижесінде Холтер ЭКГ бақылау опциялары жасырын асқыну және өлім қаупі бар науқастарды анықтауға арналған құнды диагностикалық, болжамды құрал болып табылады. Бұл шолу миокард инфарктісі және жедел коронарлық синдромы бар науқастарға, оның ішінде төмен қауіпті топтарға арналған Холтер ЭКГ мониторингін қолданудың қазіргі жағдайын ұсынады.

**Түйінді сөздер:** Жедел коронарлық синдром, Холтер (амбулаториялық, тәуліктік) ЭКГ мониторингі, жүрек ырғағының өзгермелілігі, жүрек ырғағының турбуленттілігі.

**Библиографическая ссылка:**

Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т. Возможности Холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом низкого риска // Наука и здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

Murzabayeva R.R., Zhukupova G.K., Smailova G.T. Possibilities of Holter ECG monitoring in patients with low-risk acute coronary syndrome // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

Мурзабаева Р.Р., Жусупова Г.К., Смаилова Г.Т. Қауіптілігі төмен жіті жедел коронарлық синдромы бар пациенттерде Холтерлік ЭКГ мониторингін мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 117-125. doi 10.34689/SH.2022.24.1.014

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт ежегодно уносят более 17,9 миллиона жизни по всей планете. Из них в 82% случаях приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а в 37% случаях причиной является ССЗ [58]. ИБС вызвала наибольшее количество смертей и составила 16% от общего числа. С 2000 года наблюдается самый большой рост числа смертей от него, с увеличением до 9 миллионов смертей в 2019 году [59].

По статистическим данным Казахстана, смертность от ССЗ в 2018 году составило 167,3 на 100 тыс. человек населения. Летальность от острого коронарного синдрома (ОКС) составило 11,85 на 100 тыс. человек населения [1].

Ежегодно отмечается большое количество обращений в стационары по поводу боли в груди. Однако, не каждый пациент госпитализируется на стационарное лечение. Пациенты с ОКС из группы

низкого риска, после отрицательных результатов тестов выписываются и возможно будут подвергаться осложнениям. Для клиницистов сложной задачей является не пропустить пациента со скрытым риском возможных осложнений [17]. Для решений этой проблемы существуют утвержденные наборы и алгоритмы диагностических исследований, которые являются первоочередными. Полезность и эффективность многих определена [52].

Среди пациентов, обратившихся с клиникой боли в груди, у 5 % развивается инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), в 25% случаях имеет место инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) [1,14]. Регистры ОКС при анализе данных 100 тыс. пациентов показали что, вероятность смерти превалируют при ИМпST в начале болезни, но через 6 месяцев выравниваются с ИМбпST, составляя 12% и 13% [25]. Среди пациентов с ИМбпST или нестабильной стенокардией (НС), 32,5% пациентов подверглись чрескожным вмешательствам и 7,2 % аортокоронарному шунтированию [24].

При оценке взаимосвязи риска по шкале GRACE и коронарным поражением, было выявлено у пациентов с низким риском почти в половине случаев выявлена коронарное поражение высокой степени [2] Указывается что возможен «парадокс лечения и риска», когда пациенты с низким риском больше нуждаются в инвазивном и интенсивном фармакологическом лечении [20].

В механизме возникновения ОКС лежит ишемия миокарда, т.е. несоответствие спросу и поступлению кислорода в миокард, в следствие атеросклероза коронарных артерий.

Среди многофакторных причин атеросклероза такие факторы риска как гипертензия, сахарный диабет чаще всего связаны с высоким процентом возникновения острого состояния.

ОКС представлен разнovidной клинической картиной, с повышенным риском возникновения серьёзных сердечно-сосудистых событий как остановка сердечной деятельности, кардиогенный шок, механические разрывы и т.д.

В понятие ОКС низкого риска, входит острая картина возникновения болей или дискомфорта в груди, представленная на ЭКГ нормальной картиной или уплощением, инверсией зубца Т менее 1 мм в отведениях с доминирующими зубцами R, с исключением высокого и среднего риска [55].

Стратификация риска при ОКС, осуществляется шкалами с разными системами оценки риска, созданных на основе анамнеза, клиники и результатов лабораторно-диагностических методов. Простейшие шкалы учитывают маркеры сердечного повреждения, ЭКГ и анамнез. При отсутствии патологических сдвигов пациент автоматически считается из группы низкого риска с вероятностью ИМ <6%. При установлении диагноза ОКС низкого риска, пациента выписывают или направляют в палату наблюдения, где проводят мониторинг ЭКГ и кардиомаркеров. При отрицательных показателях проводят методы диагностики от нагрузочного теста до методов с визуализацией коронарных артерий, в зависимости от конкретного случая. [15,42].

Пациенты с ИМбпST часто подвержены повторной госпитализации и неблагоприятным сердечным событиям (MACE). Проведения коронарной

реваскуляризации данным пациентам снижает риск повторных госпитализаций и ассоциируется со снижением риска MACE [53].

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) со времен Джеффри Холтера (Norman J. Holter) превзошло большие изменения и широко вошло в клиническую практику [39]

Как метод диагностики широко применяется во многих областях медицины, также имеет важные инструменты для прогноза сердечных событий.

Помимо определения ишемических и аритмических событий, такие параметры как низкая вариабельность сердечного ритма (BPC) могут прогнозировать риск серьёзных сердечных событий с высокой точностью после инфаркта миокарда [13].

Выявлены и изучаются другие параметры ХМЭКГ отражающие прогностические его возможности. В этой связи ХМЭКГ будет оцениваться у пациентов ОКС из низкого риска, в остром периоде для идентификации и стратификации по параметрам диагностических и прогностических инструментов.

**Цель исследования:** провести анализ литературы диагностических, прогностических параметров ХМЭКГ при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда.

**Материалы исследования**

Публикации, содержащие актуальную информацию о применении метода ХМЭКГ у пациентов с ОКС, ОКС низкого риска, ИБС, ИМ, ОКСбпST, НС.

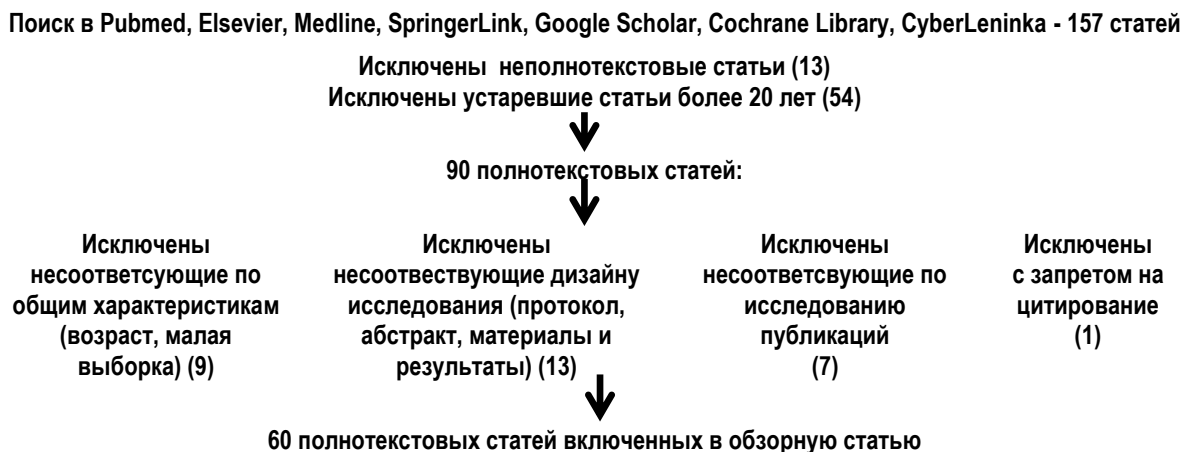
**Стратегия поиска.** Поиск проводился через базы Pubmed, Elsevier, Medline, SpringerLink, Google Scholar, Cochrane Library, CyberLeninka. Выполнялся поиск с 2000 года. по 2021 годы, глубина поиска 20 лет, которая обусловлена по наличию большинства фундаментальных работ схожих по теме исследования, которые пришлись в данные периоды времени.

**Критерии включения:** систематические обзоры и мета-анализы, РКИ, когортные исследования, исследования «случай-контроль».

**Критерии исключения:** мнения экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты поиска привели к выявлению 157 публикаций, из них в статью отобраны 60 статей, включающие данные о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы. В рисунке 1 указан алгоритм отбора статей.

**Рисунок 1. Алгоритм поиска и отбора статей.**



Данная работа выполнена в рамках научной магистерской работы на кафедре «Кардиология», НАО «Медицинский университет Астана».

Данная тема исследования утверждена 21.07.2021г., протоколом №1 заседания этической комиссии ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2».

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

##### **Показатели частоты сердечных сокращений и циркадный индекс**

Анализ параметров ХМЭКГ начинается с определения основного ритма и анализа частоты сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений (ЧСС) общеизвестная и простая клиническая переменная. ЧСС покоя — это независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности как у мужчин, так и у женщин. Во многих исследованиях, анализ ЧСС показал, что общая и сердечно-сосудистая смертность были напрямую связаны с ростом ЧСС в покое [26,19].

В исследовании у пациентов с ОКС, летальность увеличивалась с постепенным и значительным ростом ЧСС [40]. К тому же ЧСС покоя включен в показатели оценки рисков для пациентов с ОКС (GRACE, TIMI) [30,46].

Для оценки циркадного изменения ЧСС, оценивается расчет циркадного индекса (ЦИ), как отношение средней ЧСС дневного периода к ночному. Биологические реакции контролируются в клетках циркадными ритмами, при нарушении их возникают заболевания. Исследовано что аномальные циркадные ритмы вызывают развития ОКС, а уровни экспрессии генов, отвечающих за коронарную болезнь, отрицательно коррелировали [60]. Снижение циркадного индекса неизменно коррелируют с кардиологической патологией.

##### **Диагностика ишемии миокарда и аритмий**

Показаниями для мониторинга сегмента ST по ХМЭКГ являются подозрения на бессимптомную форму ишемии или вариантную стенокардию, а также когда проведения нагрузочных тестов противопоказано или невозможно.

Так, выявленная депрессия сегмента ST ( $\geq 0,05$  мВ) связана со значительным повышением риска ИМ, а также с отдаленными, так и краткосрочными рисками [10]. Обнаружения бессимптомной ишемии имеет прогностическое неблагоприятное значение. Наличие бессимптомной ишемии в первые 24 ч. при ОКСбпСТ повышает риск сердечно-сосудистой смерти в течение 3 лет [47, 29].

Одними из частых осложнений ОКС являются аритмии. Развитие злокачественных желудочковых аритмий у пациентов с ОКС ассоциировалось с повышением внутрибольничной летальности [4]. И имплантация кардиовертер дефибриллятора (КВД) обосновано пациентам с ранее перенесенным ИМ и желудочковых аритмий на фоне ОКС [18].

Даже при проведенной реваскуляризации миокарда регистрировались злокачественные аритмии у пациентов с ИМбпСТ и ассоциировались с последующей 30-дневной смертностью [33]. У пациентов с ОКС развитие желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) приходится на

первые 48 часов от начала клиники, в основном до или во время реперфузии [50].

Механизмы, связанные с развитием аритмий, отличаются во время ОКС, подострой стадии ИМ и хронических форм ИБС. В зависимости от фазы развития аритмий подбирается соответствующее лечение. При ЖТ острых и подострых фаз развития ИМ эффективнее проводить кардиоверсию [57].

Одной из часто встречаемых наджелудочковых аритмий при ОКС и ИМ является фибрилляция и трепетание предсердий (ФП). Частота ФП представлена в 7,8 % случаев при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и в 6% случаях ОКСбпСТ. ИМбпСТ с депрессией ST имеет большую вероятность развития ФП. К тому же ФП в большинстве случаев выявлялась у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что вероятно, связано с низкой фракцией выброса предсердий [49]. Пациенты выписанные с ритмом ФП имеют худший прогноз, чем пациенты с синусовым ритмом [44,41].

##### **Вариабельность сердечного ритма**

Вариабельность сердечного ритма (BCP) является важнейшим регулятором сердечно-сосудистого баланса, и представляет собой сложный, многогранный процесс регуляции ритма сердца, на который воздействует центральная и вегетативная нервная системы.

Известно, что нарушения баланса вегетативного влияния на сердце значительно предсказывает сердечные события у кардиальных пациентов. Важный временный показатель BCP-это SDNN (стандартное отклонение RR) указывает на среднеквадратичное отклонение RR. Изменения этого показателя отражает работу сердца и всего организма в целом. Доказана прогностическая ценность вегетативной дисфункции сердца у пациентов после ИМ, что определяет повышенный риск сердечной смерти у данной группы пациентов [8,5,6].

Снижение BCP отражает неблагоприятный исход при ОИМ [54]. Выявлено что, турбулентность сердечного ритма (TCP) и BCP в острой фазе ИМ снижены, но после реперфузии данные показатели восстанавливаются. Средний интервал RR повышался после успешной реперфузии. Сама реперфузия оказывала влияние на BCP в виде незамедлительного снижения с последующим увеличением. Отклонение SDNN и соотношение низких и/или высоких частот медленно уменьшалось в течение периода наблюдения. Также у пациентов с передним ИМ отмечены более низкие абсолютные значения показателей BCP в том числе SDNN, в сравнении с другими локализациями ИМ. У пациентов же с поздней реперфузией BCP была выражено снижена чем с ранней. Восстановление коронарного кровотока оказывает значительное влияние на BCP, путем двухфазного влияния на вегетативный тонус, значительной активацией тонуса блуждающего нерва и с ослаблением симпатической активности, что позволяет считать восстановление BCP достоверно ценным показателем оценки ранней реперфузии. Быстрое восстановление барорецепторов с восстановлением показателей BCP также указывает на успешный эффект восстановления кровотока [11,12].

Учитывая, что, показатели вегетативной дисфункции сердца имеют прогностическую ценность неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС, данные показатели ВСР могли бы быть включены в клинические модели оценки риска.

#### **Спектральный анализ variability сердечного ритма**

Спектральный анализ variability (Fd) — это математический преобразователь выборки RR-интервалов на частотные спектры разной плотности. Так, в исследовании по спектральному анализу ВСР изучалась способность показателей остаточной ВСР различать пациентов с ОИМ от пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий, чем классические показатели ВСР. Обнаружено, что пациенты с ОИМ имели более значимые ЧСС и нормализованные низкочастотные мощности (nVLF), и значительно меньшую среднюю среднеквадратичную последовательную разницу высокочастотной мощности (HF), нормализованной высокочастотной мощности (nHF) и (nHF), чем пациенты с необструктивным поражением коронарных артерий. Эти данные подтверждают, что пациенты с ОИМ имеют гиперактивную симпатическую модуляцию и подавленную вагусную модуляцию. Подтверждено, что nHF или nHF + nVLF показывают лучшую дифференциальную способность, чем показатели классической ВСР. В целом показатели остаточной ВСР могут быть использованы в клинической диагностике и мониторинге ОИМ [36].

ВСР в остром периоде ИМ проявляется в виде снижения общей variability и гуморального влияния за счет низкочастотной мощности (VLF). Обнаружения сниженной ВСР и значимой корреляции высоких частот (HF) с максимальной продолжительностью интервала QT, по данным исследования дает возможность использовать их в диагностике ОКС [9].

Круглосуточная холтеровская ЭКГ запись с целью анализа ВСР у пациентов с ОКС при поступлении и регоспитализации выявила, что параметры ВСР были различны. Так, предикторы повторной госпитализации показали нормированную высокочастотную мощность  $NHF > 42 \text{ ms}^2$  и нормированную низкочастотную мощность  $NLF < 50 \text{ ms}^2$ , соотношение низких / высоких частот  $LF/HF < 0.5$ , дендриндированный флуктуационный анализ  $DFA1 < 0.95$  и отношение дисперсии или стандартного отклонения  $SD12 > 0.45$ , учитывая возраст, пол, ситуацию, анамнез ИБС и сахарный диабет. Нелинейные переменные ВСР были значимыми предикторами исходов, а увеличение  $NHF$  и  $SD12$ , наряду со снижением  $NLF$ , отношения  $LF/HF$  и  $DFA1$  были значимо связаны с риском повторной госпитализации в течение 1 года [34].

#### **Вариабельность сердечного ритма Density Analysis (DYX)**

Среди новых параметров ВСР прогрессивным и эффективным считается Density Analysis (DYX), который оценивает плотность ВСР. Этот параметр, специально разработан для выявления пациентов с высоким риском злокачественных желудочковых аритмий и улучшения риска стратификации. Так в

исследовании Carisma, наличие  $Dyx \leq 1,96$ , в 59% случаях показал повышенный риск жизнеугрожающих аритмий [38]. В пилотном исследовании Nordic ICD, параметры DYX в ранние 2 недели после инфаркта миокарда, показали многообещающие предикторные возможности, вне зависимости от наличия дисфункции левого желудочка [37].

Мета-анализ когортных исследований показал, что более низкая ВСР была ассоциирована с высоким риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий. В подгруппах с объединенной ЧСС смертность от всех причин была значимой для пациентов с ОИМ и ОКС, но не для пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, временная и частотная области ВСР были достоверно связаны с риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ. Те, кто имел низкую ВСР, имели 121% повышенный риск смерти от всех причин и 46% от сердечно-сосудистых событий в течение 1-летнего наблюдения. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что вегетативная дисфункция сердца ассоциирована с возникновением сердечно-сосудистых событий или смерти [23].

#### **Турбулентность сердечного ритма**

Краткосрочные колебания синусового цикла в ответ на желудочковый преждевременный комплекс (VPC) рассматривается как турбулентность сердечного ритма (TCP). Физиология TCP содержит кратковременное ускорения сердечного ритма в виде начала турбулентности (TO), с последующим медленным снижением сердечного ритма как наклон турбулентности (TS) до перехода частоты ритма к исходному, доэктопическому уровню. Два параметра содержат в себе два синусовых интервала RR до сокращения желудочков также преждевременный желудочковый комплекс и компенсаторную паузу после него, с последующими синусовыми интервалами [8]. Механизм турбулентности создается торможением блуждающего нерва в ответ на пропущенный афферентный сигнал барорефлекса, за счет гемодинамически неэффективного сокращения. TCP притупляется у пациентов со сниженным барорефлексным ответом, в том числе при ОКС.

Значения  $TO < 0$  и  $TS > 2,5 \text{ ms}$  / интервал RR считаются нормальными. Существует три категории стратификации риска ВСС на основе индексов TCP, а именно: 1) нулевая категория, когда начало турбулентности (TO) и наклон турбулентности (TS) нормальны; 2) первая категория, когда TO или TS являются ненормальными; 3) вторая категория, когда TO и TS являются ненормальными [45].

Полученные результаты из 8 крупномасштабных исследований, включая проспективные и ретроспективные, утверждают, что показатели TCP является сильным предиктором высокой смертности после ИМ. Согласно результатам, пациенты с TCP 2 категории имели высокий риск смерти в течение 2 лет, в более 4,4 раза выше по сравнению с нормальной турбулентностью. Таким образом, риск последующей смерти объективно высокий у пациентов с TCP 2 категории, как и у пациентов с дисфункцией ЛЖ [31].

В проспективных исследованиях ISAR и Refine, с целью определения прогноза развития сердечно-сосудистых событий после ИМ, определялись возможности комбинированной оценки тонууса вегетативной системы и электрического дисбаланса сердца. Показатели аномального TPC с 1 категорией в сочетании с альтерацией зубца Т, через 10-14 дней после ИМ, верно предсказывало сердечную смерть от разных причин, включая фатальную и не фатальную остановку сердца [22].

Оценка TPC признана уместным для стратификации риска после ИМ [8]. Аномальная турбулентность через 2-3 недели после ИМ предсказывает увеличение в 3,2 раза вероятности смерти, в течение 21 месяца [7]. TPC, оцененная в острой фазе инфаркта миокарда сильный и независимый предиктор 1-летней смертности [51].

В 5 летнем обсервационном исследовании с целью предсказательной способности TPC, выявлены что патологические TS в течение 5 лет коррелируют с частотой выживания у пациентов после ИМ. У больных с ИМ с аномальным наклоном турбулентности nTS увеличилось смертность в 5,1 раза что указывает о высокой эффективности TPC в прогнозировании риска смертности у пациентов с ИБС [27].

#### **Альтерация зубца Т**

За последние годы предложены различные неинвазивные индексы в качестве предикторов риска развития ВСС после ИМ и одним из них является альтерации Т зубца (TWA). TWA повышает гетерогенность реполяризации, что является уязвимой для развития ФЖ, причиной ВСС после ИМ. Результаты исследования выявило, что TWA оцененная в поздней фазе ИМ, оказалось сильным показателем риска развития ВСС у выживших после инфаркта. А другие прогностические инструменты усиливают эффект предикции, такие как снижение ФВЛЖ (<40%) вполне увеличивают прогностическую возможность TWA [35].

Противоположные результаты в котором не подтверждено, что устойчивое TWA после ОИМ не указывал на высокий риск смертности [56].

Отчет National Heart, Lung, and Blood Institute и Heart Rhythm Society Workshop для прогнозирования и профилактики были предложены комбинации маркеров риска, отмечена полезность амбулаторного TWA в сочетании с турбулентностью частоты сердечных сокращений, чувствительностью барорефлексов и ФВЛЖ в выявлении пациентов после инфаркта миокарда, которым будет полезна имплантация ИКД [21]. Пациенты после ИМ с аномальным TWA в сочетании с нарушениями чувствительности барорефлекса (BRS) и BCP имеют значительно более высокий риск серьезных событий по сравнению с пациентами без обоих нарушений. Пациенты с дисфункцией ЛЖ через 8 недель после ИМ, имеющие аномальное TWA и нарушенный вегетативный тонус, подвержены значительным рискам серьезных событий [8,22].

В проведенном мета-анализе на оценку TWA рекомендовано рассматривать его, когда есть подозрение на опасные сердечные аритмии. Однако, не выявлены доказательства того, что он может служить

ориентиром для лечения, что требует дальнейшего изучения [28].

#### **Фрагментированные комплексы QRS**

Для прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий у пациентов ИМ и ОКС, помимо вышеописанных параметров, также используется определения фрагментированных комплексов QRS (fQRS). Выявления fQRS более чувствительна, чем изменения сегмента ST-T при диагностике ОКСбпST. Наличие fQRS на ЭКГ подходит для определения ранних признаков развития бессимптомных форм ИМ, которые часто встречаются у больных с сахарным диабетом, пожилых и у женщин с атипичной формой ИМ. В исследовании по полезности fQRS, выявлено, что fQRS, инверсия зубца Т и депрессия ST были независимыми предикторами смертности в течение 34 ± 16 месяцев наблюдения у пациентов с ОКС и ИМ [48,16].

Более высокая частота fQRS была выявлена у пациентов с ИМбпST в сравнении с нестабильной стенокардией. Также наличие fQRS выявлена больше в отведениях нижней стенки, чем в других. Кроме того, отмечена высокая смертность у пациентов с ОИМ при наличии fQRS, чем без fQRS. Эти данные рекомендуют использование fQRS в качестве предиктора выживаемости для пациентов с ОИМ и дифференциации пациентов с ИМбпST от НС [43].

В метаанализе выявили высокую прогностическую ценность fQRS для госпитальной смерти от ССЗ и долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с ОИМ. К тому же, fQRS еще была связана с повышенным риском возникновением желудочковых аритмий и развитием сердечной недостаточности [32].

Выявление ранних нарушений ритма и проводимости сердца, бессимптомной ишемии миокарда, поздних потенциалов желудочков, патологических сдвигов в частотных и спектральных показателях BCP, патологической турбулентности сердечного ритма при желудочковой экстрасистолии, альтерации зубца Т, фрагментированных комплексов QRS и ЦИ прогнозируют риск сердечно-сосудистых событий и сердечной смерти у пациентов с ОКС.

#### **Выводы**

Несмотря на снижение смертности от ССЗ благодаря достижениям современной медицины, ИБС все также остается лидирующей причиной смерти мирового населения. Для пациентов с ОКС низкого риска первоначально диагностическая стратегия ограничена, что не уменьшает риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Данные исследований по анализу параметров ХМЭКГ включающих оценку показателей ЦИ, вариабельности сердечного ритма, патологической турбулентности сердечного ритма, альтерации зубца Т, фрагментированных комплексов QRS у пациентов с ИБС, ИМ и ОКС еще раз подтверждают предикторные возможности метода. Однако, исследований в данном направлении у пациентов с ОКС группы низкого риска недостаточны. Оценка прогностических опций ХМЭКГ у пациентов с ОКС группы низкого риска могут стать полезными для их стратификации, дифференциации и предупреждения сердечно-сосудистых событий и

смерти, а также дифференцированной тактики ведения. Особенно, ожидается высокая показательность комбинации маркеров предикции у данной категории пациентов. Для подтверждения предположений необходимы крупные контролируемые исследования. Эта тема, которая требует целенаправленного и тщательного исследования.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие в написании статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

**Финансирование.** При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Данный материал не подавался ранее для публикации, не публиковался и не находится на рассмотрении другими издательствами.

### Литература:

1. Актаева Л.М. О мерах по снижению общей смертности по РК. Презентация. Министерство Здравоохранения РК. г. Нур-Султан, 2019 г. Дата обращения: 1 октября 2020.
2. Скопец И.С., Везикова Н.Н. Оценка взаимосвязи между риском по шкале Grace и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016. 15(3): 31-36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>.
3. Achar Suraj A., Kundu S., Norcross W. A. Diagnosis of acute coronary syndrome // American Family Physician. 2005. № 72(1). С. 125.
4. Azlan Helmy Abd Samat, Hashim Embong et al. Predicting Ventricular Arrhythmias and In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients Presenting to the Emergency Department. Submitted: 12 May, 2020 Accepted: 17 June, 2020 Published: 30 June, 2020 DOI:10.22514/sv.2020.16.0008.
5. Bauer A., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Muller A., Joeinig A., Schmidt G. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) // European Heart Journal, 2008. 30(5), 576–583. doi:10.1093/eurheartj/ehn540
6. Bauer A., Kantelhardt J. W., Barthel P., Schneider R., Makikallio T., Ulm K., Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study // The Lancet, 2006. 367(9523), 1674–1681. doi:10.1016/s0140-6736(06)68735-7
7. Bauer A., Malik M., Barthel P., Schneider R., et al. Turbulence dynamics: An independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction // International Journal of Cardiology, 2006. 107(1), 42–47. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.037
8. Bauer A., Malik M., Schmidt G., et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Journal of the American College of Cardiology, 2008. 52(17), 1353–1365. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.041
9. Bilous Z.O. Characteristics of indicators of Holter ECG monitoring, Indicators of heart rate variability and their relationship with the duration of QT interval in patients with Acute coronary syndrome. Publishing House “Baltija Publishing”, 2020 baltijapublishing.lv. 2020. DOI 10.30525/978-9934-588-44-0/02.
10. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W., et al. Predictors of Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation: Results From an International Trial of 9461 Patients // Circulation, 2000. 101(22), 2557–2567. doi: 10.1161/01.cir.101.22.2557
11. Bonnemeier H. Reflex Cardiac Activity in Ischemia and Reperfusion: Heart Rate Turbulence in Patients Undergoing Direct Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction // Circulation, 2003. 108(8), 958–964. doi: 10.1161/01.cir.0000085072.19047.d8
12. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U. K., Irmer C., Kurz T., Tolg R., Richardt G. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty // The American Journal of Cardiology, 2000. 85(7), 815–820. doi:10.1016/s0002-9149(99)00873-5
13. Camm A.J. Mortality in Patients After a Recent Myocardial Infarction: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Azimilide Using Heart Rate Variability for Risk Stratification // Circulation, 2004. 109(8), 990–996. doi: 10.1161/01.cir.0000117090.01718.2a
14. Collet Jean-Philippe, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthelemy et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. ESC NSTEMI/ACS Guidelines: Key Points // American College of Cardiology. 2020. Aug 29, 2020. Debabrata Mukherjee, MD, FACC.
16. Das M.K., Michael M.A., Suradi H., Peng J., Sinha A., Shen C., Kovacs R.J. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality // The American Journal of Cardiology, 2009. 104(12), 1631–1637. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.046
17. David Markel. Identifying Emergency Department Patients with Chest Pain Who Are at Low Risk for Acute Coronary Syndromes // EB Medicine July 2017, V.19, №7.
18. Dijk V. F., Quast A.F., Schaap J., Balt J.C., Kelder J.C., Wijffels M.C., Boersma L.V. ICD Implantation for Secondary Prevention in Patients with Ventricular Arrhythmia in the Setting of Acute Cardiac Ischemia and a History of Myocardial Infarction // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2020. doi:10.1111/jce.14357
19. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., for the GRACE Investigators. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome // JAMA, 2004. 291(22), 2727. doi:10.1001/jama.291.22.2727
20. Everett C.C., Fox K.A., Reynold C., Fernandez C., Sharples L., Stocke D.D., Gale C.P. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation

acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial // *BMJ Open*, 2019. 9(9), e032165. doi:10.1136/bmjopen-2019-032165

21. *Exner D.V.* Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: Rationale, current evidence and the need for definitive trials // *Canadian Journal of Cardiology*, (2009). 25, 21A–27A. doi:10.1016/s0828-282x(09)71050-5

22. *Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P., Mitchell L.B., Ramadan D., Aggarwal S.G., Duff H.J.* Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction // *Journal of the American College of Cardiology*, (2007). 50(24), 2275–2284. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.042

23. *Fang S.C., Wu Y.L., Tsai P.S.* Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies // *Biological Research for Nursing*, 2019. 109980041987744. doi:10.1177/1099800419877442

24. *Fox K.A., Anderson F.A., Dabbous O.H., Steg P.G., Lopez-Sendon J., Van de Werf F.* Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Heart*, 2005.93(2), 177–182. doi:10.1136/hrt.2005.084830

25. *Fox K.A., Eagle K.A., Gore J. M., Steg P.G., Anderson F.A.* The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. // *Heart*, (2010). 96(14), 1095–1101. doi:10.1136/hrt.2009.190827

26. *Fox K., Borer J. S., Camm A. J., Danchin N., Ferrari R., Lopez Sendon J. L., Tendera M.* Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* // 2007. 50(9), 823–830. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.079.

27. *Gareeva D., Zagidullin N., Lakman I., Islamova R., Zagidullin S.* Heart rate turbulence as a mortality predictor in long term study in patients with coronary heart disease // *Russian Journal of Cardiology*. 2016. (4-eng):190-194. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-eng-190-194> oct 01, 2020.

28. *Gehi A.K., Stein R.H., Metz L. D., Gomes J.A.* Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmia Events. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. 46(1), 75–82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.059

29. *Gibson C.M., Ciaglio L.N., Southard M.C., Takao S., Harrigan C., Lewis J., Buros J.* Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2007. 23(2), 135–145. doi:10.1007/s11239-006-9015-6

30. *Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A., Palabrica T.M., Jennings L.K., Stone P.H., Braunwald E.* A Randomized Trial to Evaluate the Relative Protection Against Post-Percutaneous Coronary Intervention Microvascular Dysfunction, Ischemia, and Inflammation Among Antiplatelet and Antithrombotic Agents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47(12), 2364–2373. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.077

31. *Gimeno-Blanes F.J., Blanco-Velasco M. et al.* Cardiac Risk Stratification with Electrocardiographic Indices - A Review on Computational Processing, Technology

Transfer, and Scientific Evidence. *Frontiers in Physiology*, 2016. 7. doi:10.3389/fphys.2016.00082

32. *Gongming Luo, Qian Li, Jingwei Duan, Yu Peng, Zheng Zhang.* The Predictive Value of Fragmented QRS for Cardiovascular Events in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2020 Oct 6; 11:1027. DOI:10.3389/fphys.2020.01027

33. *Gupta S., Pressman G.S., Figueredo V.M.* Incidence of, predictors for, and mortality associated with malignant ventricular arrhythmias in non-ST elevation myocardial infarction patients // *Coronary Artery Disease*, 2010. 21(8), 460–465. doi:10.1097/mca.0b013e32834022fa

34. *Harris P., Stein, P., Fung, G., Drew B.* Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality // *Vascular Health and Risk Management*, 2014. 451. doi:10.2147/vhrm.s57524

35. *Ikeda T., Saito H., Tanno K., Shimizu H., Watanabe J., Ohnishi Y., Ozawa Y.* T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*, 2002. 89(1), 79–82. doi:10.1016/s0002-9149(01)02171-3

36. *Jiang J.S., Kor C.T., Kuo D.D., Lin C.H., Chang C.C., Chen G.Y., Kuo C.D.* Residual heart rate variability measures can better differentiate patients with acute myocardial infarction from patients with patent coronary artery // *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2018. Volume 14, 1923–1931. doi:10.2147/tcrm.s178734

37. *Jorgensen R.M., Abildstrom S.Z., Levitan J., Kobo R., Puzanov N., Lewkowicz M.* Heart Rate Variability Density Analysis (Dyx) and Prediction of Long-Term Mortality after Acute Myocardial Infarction // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2015. 21(1), 60–68. doi:10.1111/anec.12297

38. *Jorgensen R.M., Levitan J., Halevi Z., Puzanov N., Abildstrom S. Z., Messier M.D., Jons C.* Heart rate variability density analysis (Dyx) for identification of appropriate implantable cardioverter defibrillator recipients among elderly patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction // *Europace*. 2015. 17(12), 1848–1854. doi:10.1093/europace/euu394

39. *Kennedy H.L.* The Evolution of Ambulatory ECG Monitoring // *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2013. 56(2), 127–132. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.005

40. *Kovar D., Cannon C. P., Bentley J.H., Charlesworth A., Rogers W.J.* Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? // *Clinical Cardiology*, 2004. 27(2), 80–86. doi:10.1002/clc.4960270207

41. *Kuan-Jen Su, Wen-Yu Lin, Wei-Shiang Lin et al.* Prognostic Effect of Restoring Sinus Rhythm in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation during Acute Coronary Syndrome // *Acta Cardiol Sin*. 2021 Mar; 37(2): 155–165. doi: 10.6515/ACS.202103\_37(2).20200915A

42. *Lee T.H., Goldman L.* Evaluation of the Patient with Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(16), 1187–1195. doi:10.1056/nejm200004203421607

43. *Liang Di, Jingyi Zhang, Li Lin and Wenxia Zong.* The Differences in the characteristics of the fragmented QRS complex and the effect on mortality in patients with



acute coronary syndrome // *Acta Cardiol Sin.* 2017 nov; 33 (6): 588-595. DOI: 10.6515 / ACS20170810B

44. Lopes R.D., White J.A., Atar D., Keltai M., Kleiman N.S., White H.D., Newby L.K. Incidence, treatment, and outcomes of atrial fibrillation complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *International Journal of Cardiology*, 2013. 168(3), 2510–2517. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.037

45. Makikallio T.H., Barthel P., Schneider R., et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era // *European Heart Journal*, 2005. 26(8), 762–769. doi:10.1093/eurheartj/ehi188

46. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A., et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy // *Circulation*, 2000. 102(17), 2031–2037. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031

47. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Ya., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis *Archives*. Vol 2 No 2 (2018)/ e000139.

48. Pietrasik G., Goldenberg I., Zdzienicka J., Moss A.J., Zareba W. Prognostic Significance of Fragmented QRS Complex for Predicting the Risk of Recurrent Cardiac Events in Patients With Q-Wave Myocardial Infarction // *The American Journal of Cardiology*, 2007. 100(4), 583–586. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.063

49. Pizzetti F. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data // *Heart*, 2001. 86(5), 527–532. doi:10.1136/heart.86.5.527

50. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C. et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *European Heart Journal*, 2015. 36(41), 2793–2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316

51. Sade E., Aytemir K., Oto A., Nazli N., Ozmen F., Ozkutlu H., Kes S. Assessment of Heart Rate Turbulence in the Acute Phase of Myocardial Infarction for Long-Term Prognosis // *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2003. 26(2p1), 544–550. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.00092.x

52. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome // *Annals of Translational Medicine*, 2016. 4(13), 256–256. doi:10.21037/atm.2016.06.33

53. Sreenivasan J., Abu-Haniyeh A., Hooda U., Khan M.S., Arono W.S., Michos E.D., Panza J.A. Rate, causes, and predictors of 90-day readmissions and the association with index hospitalization coronary revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in the

United States // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020. doi:10.1002/ccd.29119

54. Stein P.K., Domitrovich P.P., Huikuri H.V., Kleiger R.E. Traditional and Nonlinear Heart Rate Variability Are Each Independently Associated with Mortality after Myocardial Infarction // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2005. 16(1), 13–20. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.04358.x

55. Tan Walter, Yang Eric H. Which factors indicate a low risk for acute coronary syndrome in unstable angina? // *Medscape*. oct 01, 2020.

56. Tapanainen J.M., Still A.M., Airaksinen K.E.J., Huikuri H.V. Prognostic Significance of Risk Stratifiers of Mortality, Including T Wave Alternans, After Acute Myocardial Infarction: Results of a Prospective Follow-Up Study // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2001. 12(6), 645–652. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00645.x

57. Thomas D.E., Jex N., Thornley A.R. Ventricular arrhythmias in acute coronary syndromes-mechanisms and management // *Continuing Cardiology Education*, 2017. 3(1), 22–29. doi:10.1002/cce2.51

58. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 17 May 2017. Key facts Available on the Internet: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), oct 01, 2020.

59. World Health Organization. World Health Data Platform. Data stories. Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>. oct 01, 2020.

60. Zhang Zai-Qiang, Jia-Wang Ding, Xin-An Wang, Cai-Yun Luo et al. Abnormal circadian rhythms are associated with plaque instability in acute coronary syndrome patients // *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(10): 3761–3771. PMID: PMC6949736. PMID: 31933764.

#### References: [1-2]

1. Aktaeva L.M. *O merakh po snizheniyu obshchei smertnosti po RK*. Ministerstvo Zdravookhraneniya RK. Prezentatsiya [On measures to reduce overall mortality in the Republic of Kazakhstan. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Presentation]. g. Nur-Sultan 2019. rcrc.kz. (accessed: 01 October 2020).

2. Skopets I.S., Vezikova N.N. Otsenka vzaimosvyazi mezhdu riskom po shkale Grace i tyazhest'yu porazheniya koronarnogo rusla u molodykh patsientov s ostrym koronarnym sindromom [Evaluation of the relationship between risk on the Grace scale and the severity of coronary disease in young patients with acute coronary syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2016. 15(3): 31-36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-31-36>. (accessed: 01 October 2020).

#### Контактная информация:

**Мурзабаева Райхан Рахматуллаевна** - магистрант, ассистент преподавателя кафедры «Кардиология» НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр.Бейбитшилик 49/А

**E-mail:** raykhanm@mail.ru

**Телефон:** 87019105664