

Продолжительность и дисперсия интервала QT у пациентов с циррозом печени: диагностическое и прогностическое значение

В.В. Генкель, В.Н. Поспелов, А.С. Кузнецова, Н.В. Смагина, Е.О. Ведерникова, С.М. Ашмарина, И.И. Шапошник

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Данные о прогностической значимости и связи синдрома удлиненного интервала QT с риском нарушений ритма сердца при циррозе печени противоречивы. Одним из направлений дальнейших исследований в этой области является изучение значимости других электрокардиографических показателей, отражающих нарушение процессов реполяризации желудочков, у пациентов с циррозом печени. Цель исследования – изучение диагностической и прогностической ценности электрокардиографических показателей, отражающих изменения электрической систолы сердца и гетерогенность реполяризации желудочков, в отношении наличия терминального цирроза печени и развития неблагоприятных исходов у пациентов с установленным диагнозом цирроза печени. **Материал и методы.** В исследование включены 35 пациентов с установленным диагнозом цирроза печени и 20 сопоставимых по полу ($p = 0,550$) и возрасту ($p = 0,376$) лиц группы сравнения. Выраженность цирроза печени оценивали с использованием шкал MELD и Child-Turcotte-Pugh. У всех больных записывали и анализировали ЭКГ на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», г. Иваново). **Результаты.** Больные циррозом печени отличались значимо большими значениями продолжительности удлиненного интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QTc), чем лица группы сравнения (соответственно 458,0 [432,5; 482,7] и 418,5 [405,0; 432,0] мс (медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]), и меньшими абсолютными и относительными по отношению к продолжительности интервала QT величинами интервала от пика зубца T до его окончания ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$). Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, прямо коррелировала с длительностью интервала QTc ($r = 0,355$; $p = 0,0396$), дисперсии интервала QT (QT_d) ($r = 0,389$; $p = 0,0228$) и дисперсии интервала QTc ($QT_{c,d}$) ($r = 0,382$; $p = 0,0257$). Продолжительность наблюдения составляла 3,96 [1,50; 8,59] месяца. Смерть от причин, связанных с циррозом печени, зарегистрирована у 12 (34,3 %) пациентов. Среди исследуемых электрокардиографических показателей добавление в прогностическую модель к шкале MELD величины интервала QTc позволяло добиться увеличения эффективности модели и достичь статистической значимости (площадь под кривой 0,763 (95%-й доверительный интервал 0,633–0,894), $p = 0,0088$). **Заключение.** Пациенты с циррозом печени имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие – $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$, $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ и $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QTc$. Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, ассоциировалась с увеличением продолжительности интервалов QTc, QT_d и $QT_{c,d}$. Добавление величины интервала QTc к шкале MELD позволило добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Ключевые слова: цирроз печени, индекс MELD, интервал QT, нарушение процессов реполяризации желудочков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Генкель В.В., e-mail: henkel-07@mail.ru

Для цитирования. Генкель В.В., Поспелов В.Н., Кузнецова А.С., Смагина Н.В., Ведерникова Е.О., Ашмарина С.М., Шапошник И.И. Продолжительность и дисперсия интервала QT у пациентов с циррозом печени: диагностическое и прогностическое значение. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):139–147. doi: 10.18699/SSMJ20250115

Duration and dispersion of QT interval in patients with liver cirrhosis: diagnostic and prognostic value

V.V. Genkel, V.N. Pospelov, A.S. Kuznetsova, N.V. Smagina, E.O. Vedernikova, S.M. Ashmarina, I.I. Shaposhnik

South-Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

Abstract

The data on the prognostic significance and relationship of the prolonged QT syndrome with the risk of cardiac rhythm disturbances in liver cirrhosis are contradictory. One of the directions of further research in this area is to study the significance of other electrocardiographic parameters reflecting ventricular repolarization disturbance in patients with liver cirrhosis. Aim of the study was to investigate diagnostic and prognostic value of electrocardiographic parameters reflecting changes in heart electrical systole and heterogeneity of ventricular repolarization in relation to the presence of terminal liver cirrhosis and development of adverse outcomes in patients with established diagnosis of liver cirrhosis. **Material and methods.** The study included 35 patients with an established diagnosis of liver cirrhosis and 20 comparison group individuals matched by gender ($p = 0.550$) and age ($p = 0.376$). The severity of liver cirrhosis was assessed using the MELD and Child-Turcotte-Pugh scales. All patients had ECG recorded and analyzed on a Poli-Spectrum-8/E electrocardiograph (Neurosoft LLC, Ivanovo). **Results.** Patients with liver cirrhosis had significantly longer QTc interval durations than those in the comparison group (458.0 [432.5; 482.7] and 418.5 [405.0; 432.0] ms, respectively) (median [25th percentile; 75th percentile]) and smaller absolute and relative to QT interval $T_{peak}-T_{end}$ interval values. The severity of liver cirrhosis, as determined by the MELD scale, was directly correlated with QTc ($r = 0.355$; $p = 0.0396$), QT_d ($r = 0.389$; $p = 0.0228$) and QTc_d ($r = 0.382$; $p = 0.0257$) interval duration. The follow-up period was 3.96 [1.50; 8.59] months. Death from cirrhosis-related causes was recorded in 12 (34.3 %) patients. Among the electrocardiographic parameters investigated, the addition of QTc interval duration to the MELD scale in the prognostic model made it possible to increase the model performance and achieve statistical significance (area under the curve 0.763 (95 % confidence interval 0.633–0.894), $p = 0.0088$). **Conclusions.** Patients with liver had higher QTc values than those in the comparison group and lower $T_{peak}-T_{end}$, $T_{peak}-T_{end}/QT$ and $T_{peak}-T_{end}/QTc$ values. The severity of liver cirrhosis, as determined by the MELD scale, was associated with an increase in QTc, QT_d and QTc_d duration. Adding QTc interval duration to the MELD scale allowed for the increase in the performance of the all-cause mortality prediction model.

Key words: liver cirrhosis, MELD index, QT interval, ventricular repolarization disorder.

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

Correspondence author. Genkel V.V., e-mail: henkel-07@mail.ru

Citation. Genkel V.V., Pospelov V.N., Kuznetsova A.S., Smagina N.V., Vedernikova E.O., Ashmarina S.M., Shaposhnik I.I. Duration and dispersion of QT interval in patients with liver cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):139–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250115

Введение

Цирроз печени (ЦП) сопровождается прогрессирующим поражением различных систем и органов, что во многом может определять как прогноз пациентов, так и затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам с ЦП. Специфический паттерн поражения сердечно-сосудистой системы, наблюдающийся при ЦП, обозначают как цирротическую кардиомиопатию (ЦКМП) [1]. Критерии ЦКМП, предложенные в 2005 г., пересмотрены в 2020 г. Консорциумом по ЦКМП (Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium), к ним относятся нарушения систолической (снижение фракции выброса или глобальная деформация левого желудочка) и диастолической функции сердца (снижение септальной скорости e' , увеличение соотношения E/e' , увеличение индекса объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации), оцениваемых по данным эхокардиографии [2]. Синдром

удлиненного интервала QT, наиболее частое изменение электрокардиограммы у пациентов с ЦП, ранее являлся одним из критериев ЦКМП. Однако в критериях ЦКМП, предложенных в 2020 г., он отсутствует, что связано с неоднозначными результатами клинических исследований и необходимостью дальнейшего изучения электрофизиологических нарушений при ЦП [2].

Удлиненный интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QTc), значительно повышает вероятность развития желудочковых аритмий, в частности аритмии torsades de pointes, и является общеизвестным индикатором риска внезапной сердечной смерти. Удлинение интервала QT встречается при ряде врожденных и приобретенных патологических состояний. Наиболее частой причиной являются кардиомиопатии различного происхождения, приводящие к систолической дисфункции желудочков. Однако удлинение интервала QT может встречаться и

при некардиологических заболеваниях, включая субарахноидальное кровоизлияние, анорексию, диабетическую автономную нейропатию, цирроз печени и электролитные нарушения, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия. Частота синдрома удлиненного интервала QT среди пациентов с ЦП, по данным различных исследований, варьирует от 30 до 80 % [3, 4].

Тяжесть ЦП является одной из основных детерминант продолжительности интервала QT у пациентов с заболеваниями печени, однако данные о прогностической значимости и связи синдрома удлиненного интервала QT с риском нарушений ритма сердца при ЦП противоречивы [3, 5]. Так, в работе P.G. Lanzieri et al. показано, что для пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда — Пью характерны более высокие значения интервала QT в сравнении с пациентами класса А и В (459 ± 33 , 436 ± 25 и 428 ± 34 мс соответственно, $p = 0,004$) [6]. В метаанализе V.P. Papadopoulos et al. показано, что у пациентов с величиной интервала QTc > 440 мс индекс MELD больше, чем у лиц с интервалом QTc ≤ 440 мс ($p < 0,001$) [5]. Кроме того, фактором, способствующим удлинению интервала QTc, являлось развитие желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП, а укорочению интервала QTc способствовал прием β -блокаторов [5]. Величина QTc более 456 мс служила независимым предиктором 6-недельной смертности в популяции пациентов с ЦП и желудочно-кишечным кровотечением наряду с такими параметрами, как значения индекса MELD, концентрация альбумина и предшествующее кровотечение в анамнезе. По данным регрессионного анализа E. Tsiompanidis et al. установили взаимосвязь между продолжительностью интервала QT у больных ЦП и наличием сахарного диабета, приемом диуретиков [7].

Интересно отметить, что для пациентов с ЦП после трансплантации печени характерно уменьшение величины и дисперсии интервала QT. Так, в работе J. Ko et al. укорочение интервала QTc отмечено у 73 % пациентов в течение 6 месяцев после операции [8]; удлинение QTc в после-, но не дооперационном периоде ассоциировано с увеличением смертности пациентов (относительный риск 1,78; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,05–3,03; $p = 0,03$) [9]. В то же время установка трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS), который снижает портальное давление, но усиливает портосистемное шунтирование, сопровождается устойчивым удлинением интервала QT у пациентов с ЦП [10]. Данный факт позволяет предположить, что ЦП имеет независимые неблагоприятные, но обратимые электрофизиологические эффекты на

миокард. Ряд авторов указывает на возможное лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT у больных ЦП. Так, имеются единичные сообщения о фатальных желудочковых аритмиях, возникающих у пациентов с ЦП, получающих вазопрессин в связи с желудочно-кишечным кровотечением или плазмообменом [10].

Одним из направлений дальнейших исследований в этой области является изучение диагностической и прогностической значимости других электрокардиографических показателей, отражающих нарушение процессов реполяризации желудочков, таких как дисперсия интервала QT (QT_d) и интервал от пика зубца T до его окончания ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$) [11], которые позволяют оценить трансмуральную и региональную гетерогенность реполяризации желудочков [12].

Целью настоящего исследования являлось изучение диагностической и прогностической ценности электрокардиографических показателей, отражающих изменения электрической систолы сердца и гетерогенность реполяризации желудочков, в отношении наличия терминального ЦП и развития неблагоприятных исходов у пациентов с установленным диагнозом ЦП.

Материал и методы

В исследование включены 35 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ЦП и 20 сопоставимых по полу ($p = 0,550$) и возрасту ($p = 0,376$) лиц группы сравнения, подписавших информированное согласие; протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 2 от 09.03.2023), участники информированы об основных положениях исследования, о возможности отказа от участия в нем на любом этапе. В группу сравнения включали лиц без установленных заболеваний печени, сердечно-сосудистых заболеваний и не получающих лекарственные препараты, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT согласно медицинской инструкции. Проведение исследования соответствовало международным этическим требованиям «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями от 2000 г., предъявляемыми Всемирной медицинской ассоциацией; требованиям, изложенным в приказе Минздрава РФ «Правила клинической практики в Российской Федерации» от 19.06.2003 № 266; Национальным стандартам РФ «Надлежащая клиническая практика» от 2005 г. Критерии невключения в исследование: установленный ранее диагноз

ишемической болезни сердца, злокачественные новообразования, психические заболевания.

Определяли следующие лабораторные показатели крови после как минимум 8 ч голодания: общий анализ крови, активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, содержание общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка, калия, натрия, международное нормализованное отношение. Степень тяжести ЦП оценивали с использованием шкал MELD (Model for End-stage Liver Disease) и Чайлда – Пью [13]. Конечной точкой являлась смерть от всех причин. Сбор и актуализацию данных в рамках проспективной части исследования осуществляли через медицинские информационные системы.

Всем пациентам проводили запись и анализ ЭКГ на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). На стандартной ЭКГ в двенадцати отведениях анализировали продолжительность интервала QT с использованием программы контурного анализа «Поли-Спектр.NET/Анализ» и определяли продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Bazett's. Измерение интервала $T_{peak}-T_{end}$ проводили в левых грудных отведениях (преимущественно V_5) от пика зубца Т до точки, где зубец Т переходит в изоэлектрическую линию, что соответствовало «tail»-методу измерения [11]. Полученные значения продолжительности интервала $T_{peak}-T_{end}$ использовали для расчета индексов $T_{peak}-T_{end}/QT$ и $T_{peak}-T_{end}/QTc$. Дисперсию интервала QT (QT_d) и QTc (QTc_d) оценивали с использованием программы «Поли-Спектр-QT».

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных MedCalc (ver. 20.019), OriginPro 2024, IBM SPSS Statistics (версия 18). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), предсказательной ценности положительного результата (PPV), предсказательной ценности отрицательного результата (NPV), а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95 % ДИ и индекса Юдена. Эффектив-

ность прогностических моделей оценивали по С-индексу Харрелла в рамках регрессионного анализа Кокса.

Результаты

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что среди больных ЦП преобладали женщины, в этиологической структуре – вирусные и алкогольные ЦП (80 % случаев). Пациенты с ЦП отличались значимо большей продолжительностью интервала QTc; как абсолютные, так и относительные по отношению к продолжительности интервала QT значения интервала $T_{peak}-T_{end}$ у больных ЦП были статистически значимо меньше, чем у лиц группы сравнения (табл. 2). Пациенты с ЦП вирусной этиологии в сравнении с остальными больными ЦП отличались значимо меньшей продолжительностью QT_d (54,0 [32,5; 97,5] мс и 121,0 [72,0; 156,0] мс соответственно, $p = 0,011$) и QTc_d (58,0 [37,0; 99,5] и 142,5 [78,0; 167,0] мс соответственно, $p = 0,015$). Напротив, пациенты с ЦП алкогольной этиологии имели статистически значимо большие значения QT_d (134,0 [93,0; 168,0] и 62,0 [38,0; 114,0] мс соответственно, $p = 0,020$) и QTc_d (139,0 [94,2; 175,2] и 65,5 [43,0; 146,0] мс соответственно, $p = 0,025$).

Как следует из представленных на рисунке результатов корреляционного анализа между изучаемыми ЭКГ- и клинико-лабораторными показателями в группе пациентов с ЦП, степень тяжести заболевания согласно шкале MELD прямо коррелировала с продолжительностью интервала QTc ($r = 0,355$; $p = 0,0396$), QT_d ($r = 0,389$; $p = 0,0228$) и QTc_d ($r = 0,382$; $p = 0,0257$). Кроме того, повышение содержания общего и прямого билирубина также ассоциировалось с увеличением QT_d и QTc_d .

С целью определения потенциальной диагностической эффективности исследуемых ЭКГ-показателей в отношении выявления прогностически неблагоприятного ЦП (степень тяжести по шкале MELD ≥ 35 баллов) проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Диагностическая ценность величин QTc, QT_d и $T_{peak}-T_{end}/QTc$, оцениваемая по AUC, была сопоставимой. Интересно отметить, что для величины QT_d она статически значимо больше, чем для QTc_d , при сравнении AUC двух кривых по методу Хэнли и Макнейла ($p < 0,0001$). Кроме того, для QT_d индекс Юдена был больше, чем для QTc и $T_{peak}-T_{end}/QTc$.

Период наблюдения составлял 3,96 [1,50; 8,59] месяца. Смерть от всех причин зарегистрирована у 12 (34,3 %) пациентов. При анализе межгрупповых различий установлено, что умер-

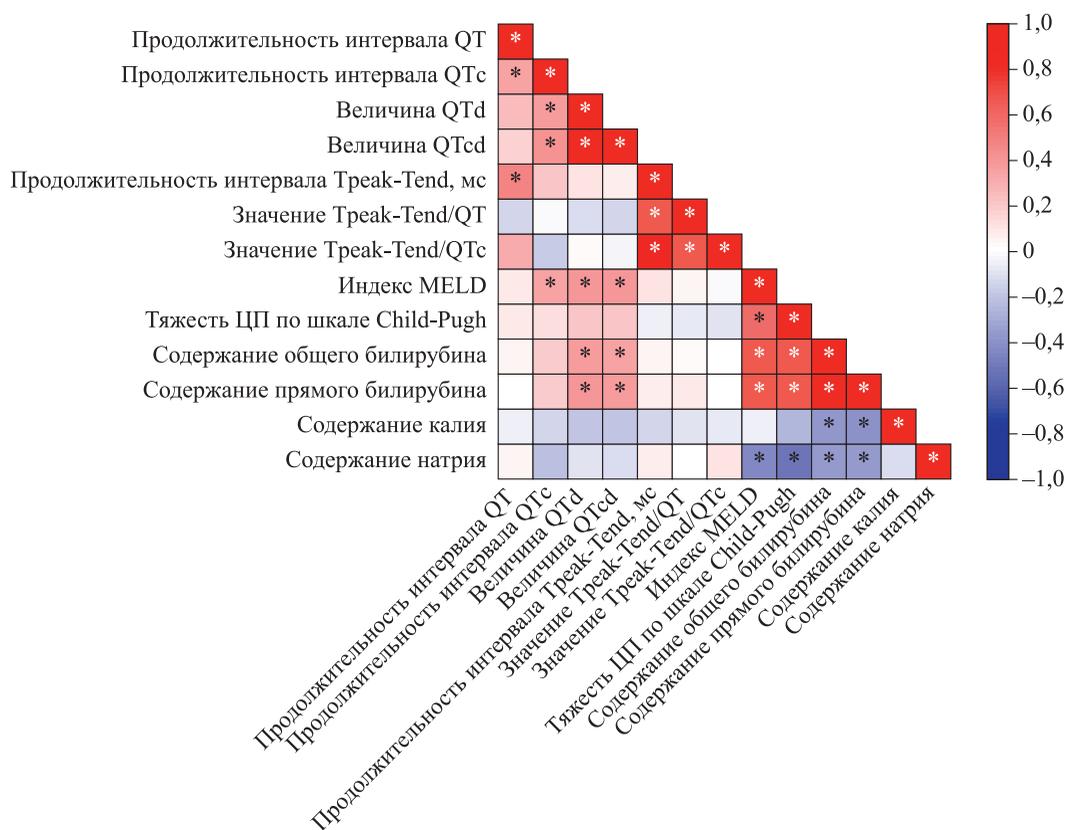
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЦП
Table 1. Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Возраст, лет	53,0 [45,0; 62,5]	Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	6,00 [5,00; 10,4]
Количество мужчин / количество женщин, n (%)	15 (42,9)/ 20 (57,1)	Количество нейтрофилов, × 10 ⁹ /л	5,02 [3,63; 9,43]
Этиология ЦП:		Количество нейтрофилов, %	82,0 [70,5; 88,2]
хронический вирусный гепатит С, n (%)	10 (28,6)	Количество лимфоцитов, × 10 ⁹ /л	0,64 [0,50; 1,32]
хронический вирусный гепатит В, n (%)	1 (2,90)	Количество лимфоцитов, %	10,0 [5,00; 22,0]
алкогольный, n (%)	17 (48,6)	Количество моноцитов, × 10 ⁹ /л	0,35 [0,28; 0,54]
неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	3 (8,60)	Количество моноцитов, %	6,00 [3,82; 8,00]
аутоиммунный гепатит, n (%)	2 (5,70)	Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	3,17 [2,97; 4,00]
криптогенный, n (%)	2 (5,70)	Содержание гемоглобина, г/л	106,0 [95,0; 118,7]
Длительность ЦП, лет	0,33 [0,17; 3,06]	Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	135,0 [79,2; 199,2]
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 [24,7; 33,2]	Активность АлАТ, Ед/л	30,0 [20,3; 49,4]
Ожирение, n (%)	11 (31,4)	Активность АсАТ, Ед/л	74,0 [34,7; 103,0]
Курение, n (%)	15 (42,9)/ 20 (57,1)	Содержание общего билирубина, мкмоль/л	59,4 [29,4; 100,1]
Сахарный диабет, n (%)	6 (17,1)	Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	24,2 [10,1; 59,7]
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (45,7)	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	299,0 [221,0; 442,5]
Кровотечение из варикозного расширения вен пищевода в анамнезе, n (%)	6 (17,1)	Активность гамма-глутамил-транспептидазы, Ед/л	179,2 [55,1; 314,7]
Лигирование/склеротерапия вен пищевода, n (%)	5 (14,3)	Содержание общего белка, г/л	70,2 [63,8; 77,9]
Класс по шкале Чайлда–Пью, n (%):		Содержание альбумина, г/л	27,5 [22,3; 34,2]
А	3 (8,60)	Содержание С-реактивного белка, мг/л	12,7 [7,67; 37,2]
В	8 (22,9)	Содержание общего холестерина, ммоль/л	3,91 [3,22; 5,39]
С	24 (68,6)	Содержание глюкозы, ммоль/л	6,67 [5,38; 8,25]
Тяжесть ЦП по шкале MELD, баллы	17,5 [11,0; 24,0]	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	88,0 [69,0; 99,0]
Бета-адреноблокаторы, n (%)	27 (77,1)	Международное нормализованное отношение, усл. ед.	1,42 [1,20; 1,64]
Фуросемид, n (%)	23 (65,7)	Содержание калия, ммоль/л	3,90 [3,55; 4,30]
Торасемид, n (%)	8 (22,9)	Содержание натрия, ммоль/л	136,0 [133,0; 138,7]
Спиронолактон, n (%)	27 (77,1)		

Таблица 2. Исследуемые ЭКГ-показатели больных ЦП и лиц группы сравнения

Table 2. The studied ECG parameters of patients with liver cirrhosis and comparison group individuals

Показатель	Больные ЦП	Лица группы сравнения	p
Продолжительность интервала QT, мс	416,0 (385,2; 434,7)	399,0 (384,0; 416,0)	0,161
Продолжительность интервала QTc, мс	458,0 [432,5; 482,7]	418,5 [405,0; 432,0]	0,0001
Величина QT _d , мс	104,0 [48,0; 145,0]	62,0 [52,0; 92,0]	0,113
Величина QTc _d , мс	108,0 [55,2; 157,7]	68,0 [50,0; 101,5]	0,077
Продолжительность интервала T _{peak} -T _{end} , мс	113,0 [78,2; 97,5]	94,0 [89,5; 102,0]	0,0256
Значение T _{peak} -T _{end} /QT	0,215 [0,193; 0,233]	0,237 [0,226; 0,258]	0,007
Значение T _{peak} -T _{end} /QTc	0,192 [0,177; 0,214]	0,228 [0,215; 0,241]	<0,0001



Тепловая карта матрицы корреляций между ЭКГ- и клинико-лабораторными показателями у пациентов с ЦП, звездочками обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции

Heat map of the correlation matrix between electrocardiographic and clinical and laboratory parameters in patients with liver cirrhosis, asterisks indicate statistically significant ($p < 0.05$) correlation coefficients

шие отличались значимо большей концентрацией С-реактивного белка ($p = 0,0286$). Прогностическая значимость шкалы MELD, оцениваемая по С-индексу Харрелла, невысока (AUC 0,573 (95 % ДИ 0,443–0,702), $p = 0,512$). Среди исследуемых ЭКГ-показателей только добавление в прогностическую модель к шкале MELD продолжительности интервала QTc позволяло добиться увеличения ее эффективности и достичь статистической

значимости (AUC 0,763 (95 % ДИ 0,633–0,894), $p = 0,0088$).

Обсуждение

Удлинение интервала QT при ЦП, с одной стороны, может являться ранним признаком вовлечения сердечно-сосудистой системы и предиктором жизнеугрожающих аритмий, а с другой – слу-

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

Table 3. Results of ROC analysis

Показатель	AUC (95 % ДИ)	Пороговое значение	Se	Sp	Индекс Юдена	PPV	NPV	p
Продолжительность интервала QTc, мс	0,704 (0,523–0,848)	> 458	100,0	56,7	0,567	23,5	100,0	0,0298
Величина QT _d , мс	0,813 (0,642–0,925)	> 108	100,0	66,7	0,667	28,6	100,0	0,0001
Величина QT _{cd} , мс	0,750 (0,572–0,882)	> 126	100,0	66,7	0,667	28,6	100,0	0,0032
Значение $T_{peak}-T_{end}/QTc$	0,725 (0, – 0,864)	> 0,192	100,0	60,0	0,600	25,0	100,0	0,0125

жить маркером терминального поражения печени и неблагоприятного краткосрочного прогноза. В свою очередь установлено, что наличие различных нарушений ритма сердца у пациентов с ЦП ассоциируется с увеличением риска смерти от всех причин, длительности госпитализации и ее стоимости [14]. Кроме того, удлинение интервала QTc ≥ 480 мс ассоциируется более чем с 5-кратным увеличением относительного риска остановки сердца и/или желудочковых аритмий у пациентов с ЦП после трансплантации печени [15].

Основными результатами представленного исследования является то, что: 1) пациенты с ЦП имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие $-T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$, $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ и $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QTc$; 2) увеличение степени тяжести заболевания, определяемой по шкале MELD, ассоциировалось с увеличением продолжительности QTc, величиной QT_d и QTc_d; 3) показатели QTc, QTc_d, $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QTc$ демонстрировали умеренную, а QT_d – высокую диагностическую эффективность в отношении выявления прогностически неблагоприятного ЦП (степень тяжести по шкале MELD ≥ 35 баллов); 4) добавление продолжительности интервала QTc к шкале MELD позволяло добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов с ЦП ранее зафиксировано в целом ряде работ [4, 5, 16]. При этом, как и в проведенном нами исследовании, тяжесть ЦП являлась одной из основных детерминант величины показателя. Так, она прямо коррелирует со степенью тяжести ЦП по шкале Чайлда – Пью и уровнем общего билирубина [16], длительностью заболевания [4]; данные метаанализа 73 клинических исследований подтверждают увеличение продолжительности интервала QTc по мере увеличения степени тяжести ЦП по шкалам Чайлда – Пью и MELD [5]. В общей популяции увеличение продолжительности интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ и соотношения $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ ассоциируется с увеличением риска фатальных нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. При этом данные об изменениях интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ при ЦП крайне ограничены. Так, в исследовании А.А. Salgado et al. именно укорочение интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ являлось прогностически неблагоприятным у пациентов с ЦП [17]. В работе L. Toma et al. больные ЦП также отличались уменьшением продолжительности интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ [18]. На сегодняшний день адекватные гипотезы, объясняющие укорочение интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ и его прогностическую значимость у пациентов с ЦП, отсутствуют.

В настоящем исследовании увеличение QT_d и QTc_d ассоциировалось с повышением степени тяжести ЦП, оцениваемой по шкале MELD, а QT_d также демонстрировала высокую диагностическую ценность в отношении выявления терминального ЦП. В исследовании А. Moaref et al. также установлено увеличение QT_d при ЦП, которое зависело от степени тяжести ЦП, оцениваемой по шкале MELD [19]. Аналогичные результаты получены Е. Tsiompanidis et al. [7]. Вместе с тем следует отметить, что только добавление QTc, но не QT_d, к шкале MELD позволяло значимо улучшить модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП. Возможно, это связано с небольшим объемом выборки и малым количеством исходов, зарегистрированных в ходе проспективного наблюдения, а с другой стороны, свидетельствует о том, что QTc представляет собой простой и информативный инструмент в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов с ЦП.

Данные о роли этиологии ЦП в развитии нарушений реполяризации миокарда в настоящее время противоречивы. Так, в представленном нами исследовании пациенты с ЦП алкогольной этиологии имели статистически значимо большие значения QT_d и QTc_d в сравнении с пациентами с ЦП другого происхождения, что подтверждает представленные в работе I. Mozos et al. данные [20]. Предполагается, что удлинение интервала QT и увеличение QT_d у пациентов с ЦП алкогольной этиологии может быть связано с прямым токсическим действием алкоголя на сердечно-сосудистую систему и наличием сопутствующей кардиомиопатии [5, 20].

Представленное исследование имеет ряд ограничений: 1) небольшой объем выборки пациентов с ЦП; 2) преобладание пациентов с классом тяжести С по шкале Чайлда – Пью; 3) небольшая продолжительность периода наблюдения в рамках проспективного исследования.

Заключение

Пациенты с ЦП имели большие, чем лица группы сравнения, значения QTc, меньшие $-T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$, $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ и $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QTc$. Степень тяжести цирроза печени, определяемая по шкале MELD, ассоциировалась с увеличением продолжительности интервала QTc, QT_d и QTc_d. Добавление величины интервала QTc к шкале MELD позволило добиться увеличения эффективности модели прогнозирования смерти от всех причин.

Список литературы / References

1. Møller S., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol.* 2018;69(4):958–960. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.006
2. Izzy M., VanWagner L.B., Lin G., Altieri M., Findlay J.Y., Oh J.K., Watt K.D., Lee S.S.; Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology.* 2020;71(1):334–345. doi: 10.1002/hep.30875
3. Lee W., Vandenberk B., Raj S.R., Lee S.S. Prolonged QT interval in cirrhosis: Twisting time? *Gut Liver.* 2022;16(6):849–860. doi: 10.5009/gnl210537
4. Bhardwaj A., Joshi S., Sharma R., Bhardwaj S., Agrawal R., Gupta N. QTc prolongation in patients of cirrhosis and its relation with disease severity: An observational study from a rural teaching hospital. *J. Family Med. Prim Care.* 2020;9(6):3020–3024. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_341_20
5. Papadopoulos V.P., Mimidis K. Corrected QT interval in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2023;15(9):1060–1083. doi: 10.4254/wjh.v15.i9.1060
6. Lanzieri P.G., Gismondi R.A., Chimelli M.C.A.R., Cysne R.P., Guaraná T., Mesquita C.T., Mocarzel L.O. Cirrhotic patients with Child-Pugh C have longer QT intervals. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017;30(6):496–503. doi: 10.5935/2359-4802.20170084
7. Tsiompanidis E., Siakavellas S.I., Tentolouris A., Eleftheriadou I., Chorepsima S., Manolakis A., Oikonomou K., Tentolouris N. Liver cirrhosis-effect on QT interval and cardiac autonomic nervous system activity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2018;9(1):28–36. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.28
8. Ko J., Koshy A.N., Han H.C., Weinberg L., Gow P., Testro A., Lim H.S., Farouque O., Teh A.W. Effect of liver transplantation on QT-interval prolongation and impact on mortality. *Int. J. Cardiol.* 2021;326:158–163. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.017
8. Lee S.H., Park M., Park K.M., Gwag H.B., Park J., Kim J., Choi G.S., Lee S.K., Kim G.S. Corrected QT interval on the electrocardiogram after liver transplantation: Surrogate marker of poor clinical outcomes? *PLoS One.* 2018;13(10):e0206463. doi: 10.1371/journal.pone.0206463
10. Bernardi M., Maggioli C., Dibra V., Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;6(1):57–66. doi: 10.1586/egh.11.86
11. Braun C.C., Zink M.D., Gozdowsky S., Hoffmann J.M., Hochhausen N., Röhl A.B., Beckers S.K., Kork F. A longer $T_{peak}-T_{end}$ interval is associated with a higher risk of death: A meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2023;12(3):992. doi: 10.3390/jcm12030992
12. Mahmoudi E., Mollazadeh R., Mansouri P., Keykhaei M., Mirshafiee S., Hedayat B., Salarifar M., Yuyun M.F., Yarmohammadi H. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: Original data, systematic review, and meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2022;45(1):110–118. doi: 10.1002/clc.23767
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2021;31(6):56–102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical recommendations of the Russian scientific liver society and Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. [In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
14. Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Тер. арх.* 2019;91(2):67–72. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000089
- Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Khikhlova A.O. Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(2):67–72. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000089
15. Koshy A.N., Ko J., Farouque O., Cooray S.D., Han H.C., Cailles B., Gow P.J., Weinberg L., Testro A., Lim H.S., Teh A.W. Effect of QT interval prolongation on cardiac arrest following liver transplantation and derivation of a risk index. *Am J. Transplant.* 2021;21(2):593–603. doi: 10.1111/ajt.16145
16. Окурлу А.Ф., Салимова Л.М., Баймяшкина А.А. Удлинение интервала QT как маркер тяжести цирроза печени. *Вест. совр. клин. мед.* 2020;13(2):46–49. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49
- Okurlu A.F., Salimova L.M., Baimyashkina A.A. QT interval prolongation as a marker of liver cirrhosis severity. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020;13(2):46–49. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(2).46-49
17. Salgado A.A., Barbosa P.R.B., Ferreira A.G., Reis C.A.S.S., Terra C. Prognostic value of a new marker of ventricular repolarization in cirrhotic patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;107(6):523–531. doi: 10.5935/abc.20160181
18. Toma L., Stanciu A.M., Zgura A., Bacalbasa N., Diaconu C., Iliescu L. Electrocardiographic changes in liver cirrhosis-clues for cirrhotic cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):68. doi: 10.3390/medicina56020068

19. Moaref A., Zamirian M., Mirzaei H., Attar A., Nasrollahi E., Bahramvand Y. Myocardial contractile dispersion: A new marker for the severity of cirrhosis? *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2019;11(2):147–151. doi: 10.15171/jcvtr.2019.25

20. Mozos I., Costea C., Serban C., Susan L. Factors associated with a prolonged QT interval in liver cirrhosis patients. *J. Electrocardiol.* 2011;44(2):105–108. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.10.034

Сведения об авторах:

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Поспелов Вячеслав Николаевич, ORCID: 0000-0002-0024-6970, e-mail: pospelov_v@internet.ru
Кузнецова Алла Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Смагина Наталья Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Ведерникова Елена Олеговна, ORCID: 0009-0001-9292-1127, e-mail: helen.114@mail.ru
Ашмарина Светлана Михайловна, ORCID: 0009-0008-5981-5825, e-mail: svetlana.ash02@gmail.com
Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Genkel, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru
Vyacheslav N. Pospelov, ORCID: 0000-0002-0024-6970, e-mail: pospelov_v@internet.ru
Alla S. Kuznetsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru
Natalia V. Smagina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1565-4501, e-mail: nsmagina@yandex.ru
Elena O. Vedernikova, ORCID: 0009-0001-9292-1127, e-mail: helen.114@mail.ru
Svetlana M. Ashmarina, ORCID: 0009-0008-5981-5825, e-mail: svetlana.ash02@gmail.com
Igor I. Shaposhnik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.09.2024
После доработки 09.10.2024
После повторной доработки 16.01.2025
Принята к публикации 17.01.2025

Received 12.09.2024
Revision received 09.10.2024
Second revision received 16.01.2025
Accepted 17.01.2025