

<https://doi.org/10.35336/VA-1213><https://elibrary.ru/TINHEE>

ЭКГ-СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Д.А.Степанов, А.А.Татарина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Стратификация риска внезапной сердечной смерти и потенциально фатальных желудочковых аритмий до сих пор является актуальной проблемой современной кардиологии. Развитие технологий электрокардиографии (ЭКГ) и мониторингирования ЭКГ позволяет выявлять и изучать потенциальные ЭКГ-риск-предикторы, основанные на новых методах анализа ЭКГ-данных.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; желудочковые нарушения ритма; ЭКГ-предикторы; угол QRS-T; фрагментация QRS; поздние потенциалы желудочков; альтернация зубца Т; вариабельность сердечного ритма; турбулентность сердечного ритма; новые ЭКГ-маркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0)

Рукопись получена: 16.05.2023 **Исправленная версия получена:** 26.08.2023 **Принята к публикации:** 23.09.2023

Ответственный за переписку: Данила Александрович Степанов, E-mail: daniel36611b@gmail.com

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве

Д.А.Степанов - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, А.А.Татарина - ORCID ID 0000-0001-5955-2529

Для цитирования: Степанов ДА, Татарина АА. ЭКГ-стратификация риска внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): e1-e15. <https://doi.org/10.35336/VA-1213>.

ECG-BASED RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH AND LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

D.A.Stepanov, A.A.Tatarinova

FSBI "Almazov NMRC" of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova st.

Risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias remains an unsolved problem of modern cardiology. Technological progress in the field of electrocardiography and cardiac monitoring enables discovering and researching potential ECG risk predictors based on novel methods of ECG data analysis.

Key words: sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; ECG predictors; QRST angle; fragmented QRS; ventricular late potentials; T-wave alternans; heart rate variability; heart rate turbulence; novel ECG markers

Conflict of interest: none.

Funding: The study was funded by government contract of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0)

Received: 16.05.2023 **Revision received:** 26.09.2023 **Accepted:** 23.09.2023

Corresponding author: Danila A. Stepanov, E-mail: daniel36611b@gmail.com

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow

D.A.Stepanov - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529

For citation: Stepanov DA, Tatarinova AA. ECG-based risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): e1-e15. <https://doi.org/10.35336/VA-1213>.

Согласно данным, полученным с помощью холтеровского мониторингирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ), в большинстве случаев (80%) непо-

средственной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) является устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. Вследствие

этого в научных работах, посвященных тематике ВСС, данные желудочковые аритмии (ЖА) именуются «жизнеугрожающими» (ЖЖА), и их регистрация часто рассматривается как конечная точка исследования наряду с непосредственно внезапной смертью.

ЖА является проявлением электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), однако далеко не все они жизнеопасны. Поэтому современный подход к изучению ЖА является комплексным: в его рамках рассматриваются субстрат аритмии, представленный основным заболеванием, ее клинико-электрокардиографические и электрофизиологические (ЭФ) характеристики (в том числе, связь с провоцирующими (триггерными) факторами) и ЭКГ-показатели ЭНМ (общепризнанные и новые ЭКГ-маркеры), призванные значительно дополнить прогнозирование потенциальной возможности трансформации различных форм ЖА в ЖЖА (рис. 1).

Субстратом для развития ЖЖА являются патологические изменения в сердце на тканевом и клеточном уровне, приводящие к нарушениям электрической стабильности миокарда: участки фиброза и рубцовой ткани [2], участки проводящей системы (ЖТ с циркуляцией по ножкам пучка Гиса, более характерная для пациентов со структурным поражением сердца, интерфасцикулярная ЖТ, фасцикулярная ЖТ, предположительно связанная с аномальными ЭФ свойствами участка волокон Пуркинье) [3, 4], каналопатии (синдромы Бругада [5], удлиненного QT (LQTS) [6], короткого QT (SQTS) [7], катехоламинергическая полиморфная ЖТ [8]). Триггерными факторами ЖА являются ишемия миокарда, воспаление, нарушение симпато-вагального или электролитного баланса, психогенные факторы.

Исследователи применяют различные варианты категоризации ЭКГ-маркеров ЭНМ: по фазам ЭКГ-цикла - деполяризации и реполяризации (рис. 2), характеризующему компоненту аритмогенеза - субстрату и триггеру (рис. 3) и методике оценки - отражающие морфологию элементов кардиосигнала и интегральные, то есть требующие накопления ЭКГ-данных с последующей обработкой (рис. 4).

Целью данного обзора является изучение состояния зарубежных и отечественных исследований применения ЭКГ-показателей ЭНМ для предикции и стратификации риска ЖЖА и ВСС и оценка новых направлений в изучении данной проблемы. В обзоре рассмотрены результаты крупных исследований и мета-анализов за 2010-2023 гг. и отражено представление показателей в современных клинических рекомендациях. Базовая стратегия поиска представлена в табл. 1. При сравнительном анализе результатов поиска отмечается

значительное количественное преобладание зарубежных исследований, для которых характерны более крупные выборки (порядка тысяч пациентов) и многоцентровой характер, что повышает достоверность полученных результатов. По результатам обзора сформирована интегративная табл. 2, в которой представлены ЭКГ-параметры и пороговые значения, ассоциированные с повышенным риском ВСС.

Длительность интервала PR

Изменения длительности интервала PR, отражающие ускорение или замедление атриовентрикулярной (АВ) проводимости, могут ассоциироваться с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, в том числе ВСС. Увеличение длительности интервала PR (АВ-блокада 1 степени) у молодых лиц без значимой сопутствующей патологии обычно связано с влиянием парасимпатической нервной системы, тогда как у лиц старшего возраста оно с большей вероятностью является симптомом структурного поражения сердца. Это объясняет выявленную некоторыми исследователями ассоциацию с повышенной смертностью у таких пациентов. В целом результаты исследований противоречивы. Так, R.Crisel et al. (2011) при исследовании интервала PR у пациентов со стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) (n = 938) выявили ассоциацию его удлинения с повышением сердечно-сосудистой смертности в 2,33 раза (p = 0,005), независимо от ЧСС, принимаемой терапии и среднесуточной длительности эпизодов ишемии [9].

С другой стороны, крупные когортные исследования J.Magnani et al. - NHANES (2011, n = 7486) и Health-ABC (2013, n = 2722) не выявили ассоциации удлинения интервала PR с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе у пациентов с ИБС [10, 11]. Исследование F.Holmqvist et al. (2015, n = 9637) также не обнаружило ассоциации удлинения PR с повышенной смертностью, включая ВСС [12]. C.Kwok et al. (2016) в мета-анализе, в который вошли 14 исследований (n = 400750), обнаружили ассоциацию АВ-блокады 1 степени с повышенной общей смертностью (относительный риск (ОР) = 1,31) и увеличенным риском развития фибрилляции предсердий (ФП) (ОР =



Рис. 1. Комплексный подход к изучению аритмогенеза желудочковых аритмий (ЖА), здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть, ЖТ - желудочковая тахикардия, УИР - ускоренный идиовентрикулярный ритм.

1,47), однако различия в смертности от сердечно-сосудистых причин были незначимыми. Авторы мета-анализа воздержались от категоричных выводов, объясняя противоречивость имеющихся исследований гетерогенностью выборок и методик исследований и утверждая о необходимости дополнительного изучения проблемы [13]. Стоит отметить, что различия полученных в исследованиях результатов могут быть связаны с разной причиной удлинения интервала PR. Исследование E.Soliman et al. (2014, n = 7501) не выявило у лиц с длительностью PR >200 мс значимого повышения смертности, однако внутри этой группы достоверно большая смертность (OR = 2,00) была отмечена у лиц с большим значением отношения длительности волны Р к длительности интервала PR. Согласно авторам, это соотносится с результатами ранее проведенных исследований, связывавших риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с длительностью волны Р, то есть с нарушением внутрисердечной проводимости - включая упомянутое ранее NHANES [14].

Исследования, посвященные изучению удлинения PR как предиктора риска непосредственно ЖА и

ВСС, немногочисленны. Представляет интерес работа Y.Li et al. (2019), выявившая ассоциацию увеличения скорректированного интервала PR (рассчитываемого как отношение PR/RR) с повышенным риском развития ЖА (OR 2,230, p < 0,001) и ВСС (OR = 2,105, p = 0,024) у пациентов с имплантированным кардивертер-дефибрилляторами (ИКД) / устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Авторы отмечают, что помимо связи удлинения PR с наличием структурного поражения миокарда, повышающим риск развития ЖА, причиной ассоциации может являться применение коррекции длительности PR на ЧСС, поскольку тахикардия в покое также ассоциирована с повышенным риском ЖА и ВСС [15].

В отличие от удлинения, укорочение интервала PR достаточно давно признано маркером повышенного риска ВСС. Этот ЭКГ-феномен характерен для синдромов предвозбуждения: Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и Лауна-Ганонга-Левина (LGL; существование признается не всеми исследователями). Типичная для этих синдромов аритмия - АВ-реципрокная тахикардия - обычно не приводит к летальному исходу, однако развитие ФП у таких пациентов может быть жизнеугрожающим из-за возможности проведения 1:1 по дополнительным путям, вызывающего крайне высокую частоту сокращений желудочков, потенциально переходящую в ФЖ. Хотя у пациентов с синдромом WPW встречаемость ФП выше, чем в среднем по популяции - до 30%, ассоциированное повышение риска ВСС у них невелико и составляет около 0,6% в год. Исследователи проблемы ВСС у пациентов с синдромом WPW предпринимают попытки повысить выявляемость пациентов более высокого риска. В качестве дополнительных предикторов рассматриваются короткий (<250 мс) эффективный рефрактерный период дополнительного пути проведения, наличие множественных дополнительных путей или их септальная локализация и возможность индукции любой наджелудочковой тахикардии при ЭФ исследовании (ЭФИ) [16].

Опасностью для жизни обусловлен выбор тактики ведения пациентов с синдромами предвозбуждения и ФП (применение кардиоверсии, выбор антиаритмических средств, абляция дополнительных путей быстрого проведения), что отражено в отечественных и зарубежных рекомендациях, посвященных ФП [17-19]. Таким образом, можно утверждать, что укорочение интервала PQ является признанным маркером повышенного риска ВСС, однако в отношении удлинения (АВ-блокады I степени) научный консенсус еще не достигнут.

Длительность комплекса QRS

Длительность комплекса QRS отражает время охвата миокарда желудочков волной деполяризации. Ее увеличение связано с нарушением этого процесса вследствие структурной или функциональной неоднородности миокарда. По результатам исследования LIFE (включавшего пациентов с артериальной гипертензией, n = 9193), увеличение длительности QRS на каждые 10 мс ассоциировалось с 22% повышением риска ВСС независимо от наличия блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [20].

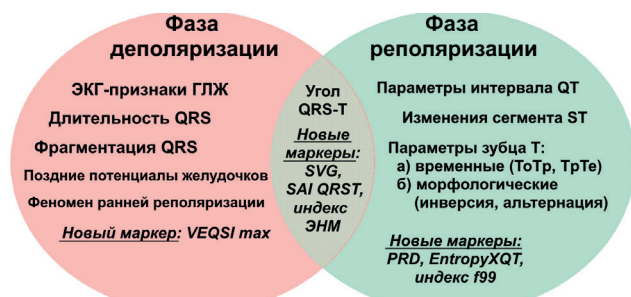


Рис. 2. Категоризация маркеров ЭНМ согласно фазам ЭКГ-цикла, здесь и далее ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка, EntropyXQT - энтропия реполяризации, f99 - индекс фрагментации реполяризации, PRD - периодическая динамика реполяризации, SAI - площадь под кривой QRST, SVG - вектор пространственного градиента, VEQSI max - максимальная длительность желудочкового эктопического комплекса.

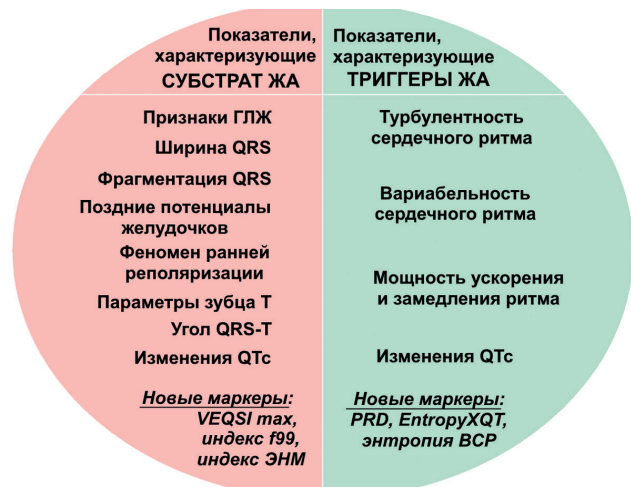


Рис. 3. Категоризация маркеров ЭНМ согласно отражаемому компоненту аритмогенеза ЖА, здесь и далее ЭНМ - электрическая нестабильность миокарда.

В ходе ретроспективного исследования H.Terho et al. (2018, n=9511) у лиц без документированной кардиальной патологии удлинение QRS >110 мс было значимым фактором риска ВСС. В 10-летнем периоде наблюдения удлинение QRS ассоциировалось с повышением риска ВСС в 3,09 раз ($p=0,013$) при анализе с учетом клинико-анамнестических данных и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в 30-летнем периоде удлинение QRS ассоциировалось с повышением риска ВСС (в 2,2 раза) только при одномерном анализе ($p = 0,003$) [21].

Схожие данные были получены в исследовании A.Holkeri et al. (2020, n=6830), посвященном предикции риска ВСС в общей популяции на основе ЭКГ-маркеров. Удлинение QRS >110 мс при одномерном анализе ассоциировалось с увеличением риска ВСС в 10-летнем периоде в 2,05 раз ($p=0,006$) при многомерном анализе с учетом других ЭКГ-маркеров. Удлинение QRS вошло в пятерку самых значимых ЭКГ-маркеров, на основе которых была разработана риск-стратификационная модель [22].

В действующих клинических рекомендациях, посвященных ЖА, ВСС, ХСН и применению имплантируемых устройств, расширение комплекса QRS рассматривается только с позиции отбора пациентов на СРТ: QRS >150 мс и >130 мс (для рекомендаций МЗ РФ и ESC [23, 24]) или >120 мс (для рекомендаций АНА/ACC [25]) является одним из критериев, оцениваемым при принятии решения об имплантации СРТ и СРТ-Д пациентам с ХСН, с классом рекомендаций I у пациентов с БЛНПГ и II - без нее.

Признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)

В исследовании D.Morin et al (2009) наличие ГЛЖ ассоциировалось с увеличенным риском ВСС: в многомерном анализе с учетом клинико-анамнестических данных, факторов риска ССЗ и наличия БЛНПГ при оценке по критерию Соколова-Лайона увеличение значения критерия на каждый 1 мм ассоциировалось с 32% повышением риска ВСС ($p<0,001$). При этом Корнелльский вольтажный критерий ГЛЖ и Корнелльское произведение не достигли статистической достоверности различий [20].

Исследование H.Terho et al. (2018) также установило ценность ЭКГ-признаков ГЛЖ как маркера риска ВСС: при оценке по критерию Соколова-Лайона или Ромхилта-Эстеса наличие ГЛЖ ассоциировалось с повышением риска ВСС в 10-летнем периоде в 2,67 раз при многомерном анализе ($p=0,002$). В 30-летнем периоде ассоциированное повышение риска ВСС составило 1,5 раза для многомерного анализа ($p=0,007$) [21].

По результатам исследования A.Holkeri et al. (2020) признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона также ассоциировались с увеличенным риском ВСС в 1,73 раза ($p=0,009$) при многомерном анализе. Признаки ГЛЖ, как и удлинение QRS, вошли в пятерку самых значимых ЭКГ-маркеров повышенного риска ВСС. Однако, авторы предлагают в дальнейшем все же применять комбинированный критерий на основе нескольких показателей ГЛЖ [22].

Отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ЖА и ВСС упоминают оценку ЭКГ-при-

знаков гипертрофии ЛЖ как простой и доступный скрининговый метод выявления пациентов повышенного риска ВСС (гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), болезнь Фабри и т.д.) для дальнейшего углубленного обследования [23, 26, 28].

Угол QRS-T

Этот показатель отражает абсолютное значение разности между направлением векторов деполяризации и реполяризации. Различается пространственный угол QRS-T, определяемый по векторкардиограмме, и фронтальный, вычисляемый по обычной ЭКГ-записи. Исследование типа «случай-контроль», выполненное K.Chua et al. (2016) на основе базы данных Oregon SUDS, выявило сильную корреляцию расширения фронтального угла QRS-T и риска ВСС: при значении угла >97° риск ВСС был выше в 2,5 раза, также угол QRS-T >90° был связан с повышенным риском ВСС вне зависимости от наличия нарушений внутрижелудочкового проведения и после коррекции с учетом клинико-анамнестических факторов риска СС заболеваний. Согласно выводам авторов, фронтальный угол QRS-T является приемлемой заменой пространственного угла и показывает прогностическую ценность (ПЦ) в отношении ВСС даже при отклонении электрических осей, связанных с внутрижелудочковыми блокадами [27].

Исследование H.Terho et al. (2018) также продемонстрировало ассоциацию расширения угла QRS-T >100° с повышением риска ВСС. В 10-летнем периоде при многомерном анализе риск ВСС у пациентов с широким углом QRS-T был выше в 3,4 раза ($p=0,009$). В 30-летнем периоде ассоциированное повышение риска ВСС составило 1,5 раза для многомерного анализа ($p=0,007$) [21]. В исследовании A.Holkeri et al. (2020) расширение фронтального угла QRS-T >90° ассоциировалось с увеличением риска ВСС в 3,14 раз при одномерном анализе ($p<0,001$), однако в многомерном анализе с учетом других ЭКГ-маркеров различия риска ВСС не достигли статистической достоверности, вследствие чего этот показатель не был включен в модель стратификации риска [22]. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ЖА и ВСС определение угла QRS-T не упоминается.

Отражающие морфологию



Интегральные



Признаки ГЛЖ
 Длительность QRS
 Угол QRS-T
 Фрагментация QRS
 Поздние потенциалы желудочков
 Параметры интервала QT
 Параметры зубца T
Новые маркеры:
 индекс ЭНМ
 VEQSI max

Вариабельность сердечного ритма
 Турбулентность сердечного ритма
Новые маркеры:
 - Нелинейные (Энтропия BCP, EntropyXQT)
 - Частотные (PRD, индекс f99)
 - Векторкардиографические (SVG, SAI QRST)

Рис. 4. Категоризация маркеров ЭНМ согласно методологии оценки, здесь и далее BCP - вариабельность сердечного ритма.

Фрагментация комплекса QRS (fQRS)

fQRS, проявляющаяся в виде зазубрин или дополнительных зубцов R', известна исследователям с 60-х годов XX в. Этот показатель отражает нарушение распространения волны деполяризации, и, согласно первоначальной теории, является признаком постинфарктного кардиосклероза или фиброза миокарда. В дальнейшем была предложена альтернативная теория возникновения fQRS, согласно которой роль играет не только структурная, но и функциональная неоднородность электрических свойств миокарда, связанная с каналопатиями и нарушениями автономной регуляции [30].

Критерии fQRS были сформулированы M.Das et al. в 2006 г. для узкого комплекса QRS как наличие в двух смежных отведениях одного или более дополнительных зубцов R', зазубрин восходящего колена зубца R или нисходящего - зубца S [31]. В 2008 г. также M.Das et al. были предложены критерии для широкого комплекса QRS: наличие в двух смежных отведениях более двух дополнительных зубцов R' или зазубрин зубцов R или S, либо двух дополнительных зубцов R' на расстоянии более 40 мс друг от друга [32]. В этих исследованиях была подтверждена применимость fQRS как маркера перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и установлена корреляция наличия fQRS с повышенной смертностью у пациентов с широким QRS. Впоследствии этот показатель активно изучался в популяциях пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками, и по результатам исследований было выполнено несколько мета-анализов и обзоров.

Так, по результатам мета-анализа G.Luo et al. (2020), в который вошли 19 исследований (n = 6914), было установлено, что у пациентов с ИМ наличие fQRS ассоциировалось с повышенным риском возникновения серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, то есть смерти от сердечно-сосудистых причин или развития нефатального ИМ или острого нарушения мозгового кровообращения (отношение шансов (ОШ) = 2,48, p < 0,0001 для периода госпитализации, ОШ = 3,81, p < 0,00001 для отдаленного периода) и развития ЖЖА (ОШ = 2,76, p < 0,0001) [33].

Мета-анализ N.Engstrom et al. (2022, 10 исследований, n = 3885) установил, что у пациентов с ХСН на фоне ИБС или неишемических кардиомиопатий (КМП) и показаниями для ИКД для первичной профилактики ВСС наличие fQRS ассоциировалось с повышенным риском ЖЖА, разрядов и антитахикардитической стимуляции ИКД (ОР = 1,51, p = 0,04) и увеличенной смертностью от всех причин (ОР = 1,68, p = 0,01). Авторы отмечают значительную гетерогенность выборок исследований, вошедших в мета-анализ, что объясняет невысокие значения достоверности [34].

Некоторые мета-анализы были посвящены более подробному изучению ценности fQRS как маркера риска ВСС у пациентов с КМП. Так, в результате мета-анализа J.Goldberger et al. (2014, 45 исследований, n = 6088) было выявлено, что у пациентов с дилатационной КМП (ДКМП) наличие fQRS ассоциировалось с более, чем шестикратным повышением риска ВСС, развития ЖЖА и обоснованных срабатываний ИКД (ОР = 6,73, p < 0,001) [35]. А мета-анализ P.Rattanawong et al. (2018, 5 исследований, n = 673) установил, что у пациентов с ГКМП наличие fQRS также ассоциировано с достоверным увеличением риска ВСС и устойчивой ЖТ (ОР = 7,29, p < 0,01) [36].

fQRS упоминается в европейских клинических рекомендациях по ЖА и ВСС как маркер риска у пациентов, перенесших операцию по поводу тетрады Фалло, и как один из показателей, позволяющих заподозрить наличие ИБС при обследовании пациента с впервые возникшей устойчивой ЖТ [26]. В отечественных и американских рекомендациях fQRS не представлена. В целом, fQRS может считаться ценным маркером высокого риска общей смертности, ВСС и развития ЖЖА у пациентов с ИБС, ХСН и неишемическими КМП. Представляется актуальным дальнейшее изучение этого ЭКГ-показателя в группах пациентов с ИКД и каналопатиями.

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ)

Впервые ППЖ были описаны в 1980-х гг. как маркер наличия участков невозбудимой ткани, нарушающих распространение волны деполяризации. Со-

Таблица 1.

Стратегия поиска публикаций в наукометрических базах

Язык	Средства поиска	Комбинации ключевых слов	
Английский	Наукометрические базы PubMed, Google Scholar, Scopus	Основная	(SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(Ventricular AND (Arrhythmia OR Dysrhythmia)) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(Название заболевания) AND (Название ЭКГ-маркера)
Русский	Наукометрические базы Google Scholar, eLibrary, электронная библиотека Cyberleninka	Основная	ВСС ИЛИ Внезапная сердечная смерть ИЛИ Внезапная аритмическая смерть) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Преди́кторы)
		Уточняющая	(Желудочковые И (Аритмии ИЛИ Нарушения ритма)) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Преди́кторы)
		Уточняющая	(Название заболевания) И (Название ЭКГ-маркера)

гласно современным представлениям, ППЖ могут отражать не только органическую, но и функциональную неоднородность электрических свойств миокарда - аналогично описанной выше fQRS. Для оценки ППЖ применяется методика сигнал-усредненной ЭКГ с измерением временных и амплитудных параметров сигнала усредненного фильтрованного комплекса QRS. Параметры и критерии диагностики ППЖ представлены на рис. 5.

Ранние исследования ППЖ после перенесенного ИМ выявили их связь с более легкой индуцируемостью ЖТ при ЭФИ и повышенным риском развития ЖЖА и ВСС [37]. С распространением применения реваскуляризации и рациональной фармакотерапии при ИМ исследования ППЖ у пациентов с ИМ демонстрировали неоднозначные результаты: некоторые из них отмечали уменьшение [38] или отсутствие ПЦ [39, 40], другие не выявили значимого снижения чувствительности и специфичности этого показателя в отношении опасных ЖА и ВСС [41]. Исходя из этого, авторы J.Waks и A.Buxton (2018) в обзоре, включающем более 100 исследований, сделали вывод, что результаты ранних исследований ППЖ не могут экстраполироваться на современную популяцию пациентов с ИМ. В среднем чувствительность ППЖ в отношении ЖА и ВСС у этой группы пациентов составляет около 60%, оценка специфичности затруднена из-за малого количества работ, дифференцирующих внезапную и не-внезапную сердечную смерть. Характерной особенностью ППЖ остается низкая

прогностическая ценность положительного результата (ПЦ ПР) и крайне высокая (>90%) прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ ОР), то есть можно утверждать о потенциальной применимости ППЖ для идентификации пациентов с низким риском ЖА [42]. У пациентов с хронической ИБС наиболее достоверным предиктором аритмической и СС смертности является комбинация ППЖ и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <30% [43].

Исследования ПЦ ППЖ проводились также у пациентов с неишемическими КМП. Мета-анализ G.Bazoukis et al. (2019, 7 исследований при аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), n = 672) выявил значимо более высокий риск развития ЖА и ВСС у пациентов с ППЖ (ОШ = 2,38, p=0,002) [44]. Несмотря на повышенную встречаемость ППЖ при ГКМП, исследования не продемонстрировали ценность ППЖ как риск-маркера ЖА и ВСС и в целом имели противоречивые результаты: в то время как T.Gavaghan et al. (1986) не отметили достоверных различий встречаемости ППЖ у пациентов с выявленными при ХМ эпизодами ЖТ и без них [45], T.Cripps et al. (1990) выявили значимую корреляцию наличия ППЖ с эпизодами неустойчивой ЖТ во время ХМ, но не с анамнезом синкопе и семейным анамнезом ВСС [46]. Более поздние исследования этого вопроса немногочисленны. Исследование Â.Chaves-Markman et al. (2020) не выявило достоверной корреляции наличия ППЖ с синкопальными состояниями, ЖА и семейным анамнезом ВСС у пациентов с семейной ГКМП [47]. У пациентов с ДКМП

Таблица 2.

ЭКГ-параметры - потенциальные предикторы риска ВСС

ЭКГ-параметр	Значения параметра, связанные с повышенным риском ВСС
Длительность интервала PQ	<120 мс, >200 мс
Длительность комплекса QRS	>110 мс
ЭКГ-признаки ГЛЖ	SV1 + RV5/6 >35 мм по критерию Соколова-Лайона >5 баллов по шкале Ромхилта-Эстеса
Угол QRS-T	>90-100°
fQRS	Наличие fQRS по критериям Das et al
Поздние потенциалы желудочков	Наличие ППЖ на сигнал-усредненной ЭКГ
Длительность интервала QTc	<330 мс, >500 мс
Длительность компонентов QTc	Увеличение времени нарастания и спада зубца Т
Альтернация зубца Т	Наличие макро- и микро альтернации зубца Т
Инверсия зубца Т	Наличие инверсии зубца Т у перенесших ИМ, при КМП, синдроме Бругада, LQTS, в составе паттерна систолической перегрузки ЛЖ. Изолированная инверсия зубца Т в общей популяции.
Турбулентность сердечного ритма	Аномальное начало (ТО ≥0%) и наклон (TS <2,5мс) турбулентности. Мощность замедления ритма (DC) ≤4,5 мс
Вариабельность сердечного ритма	Снижение SDNN и LF
«Новые» ЭКГ-параметры	Повышение информационной энтропии ЭКГ-сигнала, периодическая динамика реполяризации, патологические значения параметров глобальной электрической гетерогенности миокарда, сдвиг частотной картины процессов реполяризации в область высоких частот.

Примечание: ВСС - внезапная сердечная смерть; ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; fQRS - фрагментации QRS; ИМ - инфаркт миокарда; КМП - кардиомиопатия; ЛЖ - левый желудочек; SDNN - стандартное отклонение R-R интервалов; LF - комплексы низкой частоты спектра.

также была выявлена частая встречаемость этого феномена, однако, в целом, ПЦ ППЖ была недостаточной для применения в риск-стратификации [48].

Оценка ППЖ отражена в отечественных и европейских рекомендациях как критерий улучшения диагностики АКМП у пациентов с ЖА (класс IB) [23, 26]. В 2020 г. в ходе пересмотра критериев диагностики АКМП международной группой экспертов (D.Corrado et al.) этот показатель не был включен в критерии вследствие низкой диагностической ценности [29].

Длительность интервала QT и его компонентов

Хорошо известна связь аномального удлинения интервала QT с повышенным риском развития ЖА и ВСС. В 1960-х гг. авторами A.Jervell и F.Lange-Nielsen, позднее C.Romano et al. и O.Ward были описаны наследственные синдромы, включающие синкопальные состояния при физической или эмоциональной нагрузке, высокий риск ранней внезапной смерти и удлинение интервала QT [49, 50, 51]. Эти исследования положили начало изучению LQTS.

В работе I.Gussak et al. (2000) был впервые описан противоположный случай - синдром идиопатического короткого QT [52]. Наследственная природа, аритмогенный потенциал SQTS и его связь с ВСС были подробнее описаны в 2003 г. F.Gaita et al. [53]. SQTS встречается значительно реже, чем LQTS.

В качестве ЭКГ-маркеров риска ВСС изучается не только интервал QT, но и его составные компоненты, представленные на рис. 5. Крупное проспективное когортное исследование W.O'Neal et al. (2017), выполненное на основе базы данных исследования ARIC (n = 12241), было посвящено анализу взаимосвязи длительности компонентов интервала QT (длительность сегмента ST, нарастания (ToTr) и спада (TrTe) зубца T) и риска ВСС. В связи с нередко возникающей трудностью определения начала зубца T был также проведен анализ интервала от окончания зубца R до вершины зубца T (ReTr). Использованная модель помимо ЭКГ-показателей включала известные факторы риска ССЗ. Несмотря на значимую и известную связь удлинения QT с риском ВСС, только длительность ToTr сохраняла статистическую значимость после включения в модель всех составных компонентов интервала QT. Удлинение интер-

вала ReTr также коррелировало с повышенным риском ВСС, что позволяет использовать данный интервал вместо более сложного в измерении времени нарастания зубца T. Авторы заключают, что в их исследовании связь удлиненного QT с риском ВСС была обусловлена только одним компонентом этого интервала - длительностью ToTr, и что переход от оценки всего интервала QT в пользу его компонентов (временных характеристик зубца T) может повысить точность стратификации риска ВСС. Результаты более ранних исследований, в которых с риском ВСС была ассоциирована длительность TrTe (отражающая трансмуральную дисперсию реполяризации), авторы объясняют возможными различиями в выборке и дизайне исследований. Изменения длительности TrTe чаще встречаются у людей с врожденным LQTS и ГКМП и могут быть ценным маркером риска ВСС именно у этой группы, тогда как увеличение длительности ToTr (отражающее замедленную реполяризацию субэпикардиальных слоев) может быть более прогностически важным маркером у лиц без каналопатий и гипертрофии миокарда, однако данная гипотеза требует проверки [54].

Оценка длительности интервала QT в ходе стандартной ЭКГ является важным диагностическим методом (I класс) у пациентов с зарегистрированными ЖА или подозрением на них, а изучение длительности и динамики QT в ходе провокационных проб необходимо у пациентов с подозрением на LQTS, что отражено в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [23, 26, 28]. Оценка отдельных компонентов интервала QT (ToTr, TrTe, ReTr и т.д.) в рекомендациях не представлена.

Микровольтная альтернация зубца T (МВАЗТ)

Ранние разработки методики оценки МВАЗТ датируются 1988 г., когда предложенный J.Smith et al. индекс альтернации ЭКГ-морфологии (АЕМИ), отражающий спектральную мощность микровольтных колебаний кардиосигнала, продемонстрировал корреляцию с риском индукции ЖТ у пациентов в ходе ЭФИ [55]. Впоследствии методика расчета этого индекса, модифицированная D.Rosenbaum et al. (1994), продемонстрировала значимую корреляцию с риском ЖТ при ЭФИ (чувствительность 81%, специ-

фичность 84%) независимо от наличия структурного поражения сердца [56]. Алгоритм оценки МВАЗТ с помощью спектрального анализа различий между 128 идущими подряд зубцами T стал первым наиболее широко применяемым способом оценки этого показателя; его сущность отражена на рис. 6. В 2002 г. B.Nearing и R.Verrier был предложен новый метод оценки МВАЗТ, основанный на вычислении различий между усредненными зубцами T в четных и нечетных кардио-

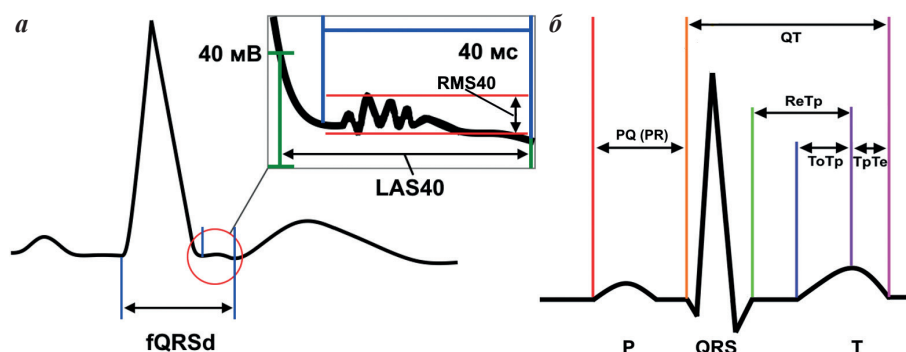


Рис. 5. Оценка поздних потенциалов желудочков (а) и компонентов интервала QT (б), где fQRSd - длительность усредненного QRS, LAS40 - длительность терминальных колебаний амплитудой <40 мВ, RMS40 - среднеквадратичная амплитуда терминальных колебаний за последние 40 мс комплекса QRS. Критерии ППЖ: fQRS >114 мс, LAS40 >38 мс, RMS40 <20 мВ.

циклах и получивший название модифицированного скользящего среднего (ММА), также представленный на рис. 7. Метод был протестирован на экспериментальной модели ишемизации и реперфузии миокарда *in vivo*. Рассчитанные по методу ММА показатели МВАЗТ были достоверно выше у животных с развившейся на фоне ишемии ФЖ [57].

МВАЗТ как предиктору ЖЖА и ВСС были посвящены многочисленные исследования, в том числе у пациентов с ИБС и ИМ. В ходе серии исследований, выполненных в 2000-2010 гг. у пациентов с ИМ, T.Ikeda et al. показали высокие чувствительность (93%) и ПЦ ОР (98%), но низкую ПЦ ПР (28%) МВАЗТ в отношении развития у них ЖА, а также установили ассоциацию наличия МВАЗТ в острой стадии ИМ с 6-кратным увеличением риска ВСС или ФЖ у пациентов со сниженной или сохранной ФВ ЛЖ [58-60]. Однако другие крупные исследования продемонстрировали противоположные результаты. Так, в исследованиях M.Gold et al. (2008, SCD-HeFT) и H.Huikuri et al. (2009, CARISMA) не были получены значимые различия по ВСС, срабатыванию ИКД и бессобытийной выживаемости между группами с МВАЗТ и без нее, вне зависимости от наличия ИБС [61, 62]. Исследование MASTER, выполненное T.Chow et al. (2008) на выборке пациентов с ИМ в анамнезе и ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), также не выявило между группами с МВАЗТ и без нее значимых различий в ежегодной вероятности развития ВСС или срабатывания ИКД, но у пациентов с МВАЗТ была достоверно выше смертность от всех причин [63].

Изучению причины различий в результатах исследований МВАЗТ был посвящен мета-анализ, выполненный S.Hohnloser et al. (2009). Согласно гипотезе авторов, МВАЗТ имеет ценность как предиктор опасных ЖА у пациентов с показаниями к имплантации ИКД для первичной профилактики ВСС, однако не может достоверно предсказывать риск срабатывания устройства у пациентов с уже имплантированным ИКД. После изучения данных исследований ABCD, MASTER, MADIT-II и SCD-HeFT авторы установили, что количество пациентов с обоснованным срабатыванием ИКД значительно выше, чем количество пациентов, у которых это срабатывание пре-

дотвращает развитие ВСС, причем эти «избыточные» срабатывания примерно одинаково встречаются у пациентов с МВАЗТ и без нее, снижая ПЦ МВАЗТ, то есть срабатывание ИКД не может рассматриваться как аналог ВСС. У пациентов без МВАЗТ имплантация ИКД не оказывает влияния на смертность, тогда как у пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ <35% и положительным или неопределенным результатом теста на МВАЗТ имплантация ИКД позволяет добиться значимого снижения смертности. Авторы предлагают рассматривать результат теста на МВАЗТ при принятии решения об имплантации ИКД у пациентов с ФВ ЛЖ <35% и при направлении пациентов с ФВ ЛЖ >35%, но с перенесенным ИМ или эпизодами неустойчивой ЖТ на углубленное аритмологическое обследование [64].

В 2011 г. экспертная группа Международного общества ХМ и неинвазивной электрокардиологии выпустила консенсусные рекомендации, посвященные МВАЗТ. По утверждениям авторов, методы оценки МВАЗТ были испытаны и продемонстрировали свою ценность в стратификации риска развития ЖА более, чем у 12000 пациентов, а перспективными направле-

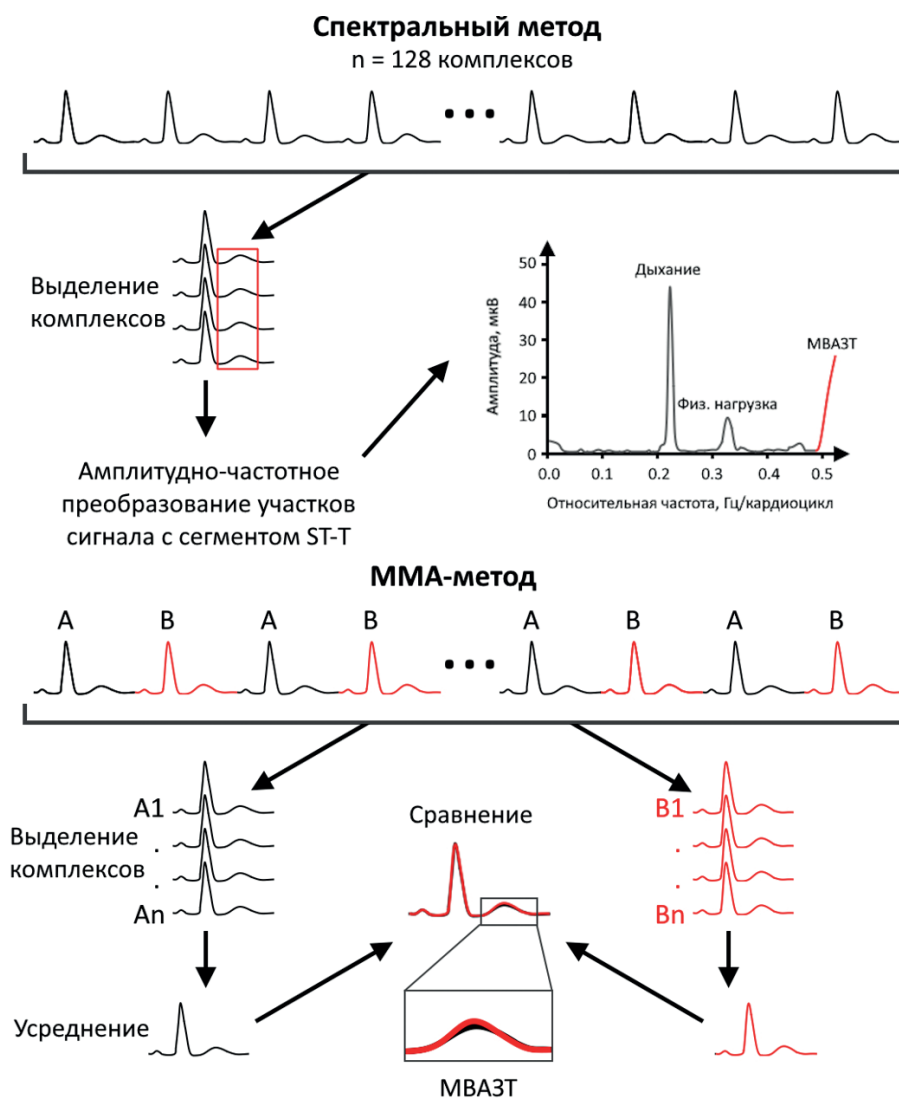


Рис. 6. Методики оценки микровольтной альтернации зубца Т, где единица «Гц/кардиоцикл» означает, что колебания с частотой N Гц/КЦ происходят каждые $1/N$ кардиоциклов. Таким образом, МВАЗТ имеет частоту 0,5 Гц/КЦ, между 2 соседними волнами Т.

ниями для дальнейшего изучения данного показателя являются его оценка как предиктора риска развития аритмий у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и как показателя для выбора и направления терапии [65].

Вариабельность ПЦ МБАЗТ, зависящая от характеристик исследуемой популяции, стала причиной выполнения мета-анализа A.Gupta et al. (2012). В отличие от большинства ранее проведенных исследований, вместо оценки ПЦ ПР/ОР, сильно зависящих от распространенности заболевания в исследуемой популяции, авторы выполнили тест отношения правдоподобия (ОП, likelihood ratio/LR), который, как и его компоненты (чувствительность и специфичность) не имеют такой особенности. Задачей мета-анализа было определение возможности теста на МБАЗТ улучшать риск-стратификацию ЖЖА и ВСС. В результате анализа 20 исследований ($n = 5945$), в том числе, после изучения популяций «MADIT-II-подобных» (перенесенный ИМ и ФВ ЛЖ $<30\%$) и «SCD-HeFT-подобных» (ХСН II и III класса по NYHA и ФВ ЛЖ $<35\%$) пациентов были получены достаточно скромные результаты теста ОП МБАЗТ. Так, считающееся значимым ОП ПР >5 не было достигнуто (лишь в 1 исследовании был получен результат ОП ПР >3). Для ОП ОР результаты были несколько лучше: значение $<0,2$ было достигнуто в 8 из 17 исследований, что в целом сходится с характерной для МБАЗТ высокой ПЦ ОР. Риск-стратифицирующая способность МБАЗТ была невысокой также и в дополнительно изученных популяциях. Среди «MADIT-II-подобных» пациентов с ежегодным риском ВСС 6% отрицательный тест на МБАЗТ выделял группу с 4,3% ежегодным риском ВСС, а положительный или неопределенный - с 7,1%. В популяции «SCD-HeFT-подобных» пациентов с ежегодным риском ВСС 2,95% выделенная по результатам теста группа высокого риска имела риск ВСС 3,9%, а низкого - 2,6%. При замене конечной точки с ВСС на развитие желудочковой тахикардии значимых отличий в стратификации получено не было. Согласно выводам авторов, такое слабое улучшение стратификации с помощью теста на МБАЗТ, вряд ли позволит значительно улучшить отбор пациентов, направляемых на профилактическую имплантацию ИКД [66].

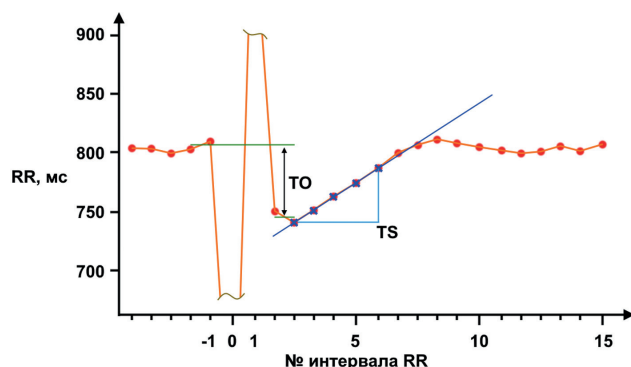


Рис. 7. Параметры турбулентности сердечного ритма, где TO - начало турбулентности (отражает ускорение ритма после ЖЭ), TS - наклон турбулентности (отражает скорость замедления ритма после первоначального ускорения). В норме TO $<0\%$, TS $>2,5$ мс/RR.

Таким образом, противоречия результатов исследований и мета-анализов поддерживают интерес к изучению МБАЗТ: как с точки зрения потенциала ее клинического применения у различных групп пациентов, так и с точки зрения лежащих в ее основе ЭФ механизмов [67].

Посвященные ЖА и ВСС клинические рекомендации Американской кардиологической ассоциации от 2017 г. утверждают об отсутствии научного консенсуса относительно этого ЭКГ-показателя [28]. В отечественных и европейских рекомендациях МБАЗТ не фигурирует, однако макроАЗТ упоминается среди критериев диагностики LQTS [23, 26].

Инверсия зубца Т (ИЗТ)

ИЗТ, то есть изменение нормальной для рассматриваемого отведения полярности зубца Т на противоположную, является неспецифическим ЭКГ-феноменом и может быть как вариантом нормы (к примеру, в правых грудных отведениях у детей), так и патологическим признаком. Патологическая ИЗТ проявляется при гипертрофии желудочков (включая ГКМП), АКМП, КМП такоубо, блокадах НПП, синдроме Бругада и некоторых вариантах LQTS, электролитных нарушениях, передозировке сердечных гликозидов и психостимуляторов, ишемии миокарда, ТЭЛА, внутречерепной гипертензии. Кардиомиопатии представляют собой важную причину внезапной смерти, в особенности у лиц молодого возраста, вследствие чего большое число исследований было посвящено ИЗТ при кардиомиопатиях. ИЗТ также изучалась у постинфарктных пациентов, в составе паттерна систолической перегрузки при гипертрофии ЛЖ и просто как изолированный ЭКГ-феномен в общей популяции.

В исследовании B.Milovanović et al. (2006), выполненном на выборке из 881 перенесшего ИМ пациента, наличие ИЗТ в ортогональном отведении Х было одним из достоверных предикторов повышенного риска общей смертности и ВСС (ОР 1,9, $p = 0,012$) [68]. Рандомизированное исследование P.Okin et al. (2014), включившее 7409 пациентов с артериальной гипертензией из выборки исследования LIFE, имело целью оценку ПЦ динамики паттерна систолической перегрузки. Результаты исследования были ожидаемыми: появление на фоне антигипертензивной терапии ЭКГ-признаков систолической перегрузки ассоциировано с худшим прогнозом, в том числе в отношении ВСС (ОР = 2,19, $p = 0,035$) [69].

Изучению ИЗТ как предиктора риска ВСС в общей популяции были посвящены крупные когортные исследования финских авторов. Так, J.Laukkanen et al. (2014) было выполнено исследование на когорте из 1951 мужчины (средний возраст 55,6 лет), в котором изучалась изолированная ИЗТ в отсутствие депрессии сегмента ST или блокад НПП. Наличие такой ИЗТ ассоциировалось с повышением риска ВСС в 20-летнем периоде наблюдения в 3,3 раза ($p < 0,001$) при одномерном анализе и улучшало реклассификацию по IDI-методике (IDI-индекс 0,014, $p = 0,036$) при добавлении к модели, основанной на клинико-анамнестических факторах [70]. В другом, уже упоминавшемся популяционном исследовании, выполненном A.Holkeri et

al. (2020)., ИЗТ была одним из наиболее значимых ЭКГ-маркеров риска ВСС (ОР = 2,29, $p = 0,005$) и вошла в итоговую комбинированную риск-стратификационную модель [22].

Достаточно пристально ИЗТ изучается как предиктор риска ВСС у пациентов с АКМП. T.Agbaedeng et al. (2022) по результатам мета-анализа 52 исследований по данной теме ($n = 5485$ чел.) было выявлено, что ИЗТ у таких пациентов ассоциирована с повышением риска ВСС в 1,12 раза ($p < 0,05$). Другими важными факторами были мужской пол (ОР = 2,08), дисфункция правого желудочка (ОР = 6,99) и fQRS (ОР 6,55) [71].

ИЗТ упоминается в современных рекомендациях, посвященных ЖА и ВСС. В европейских рекомендациях оценка ИЗТ входит в алгоритм обследования пациента с впервые возникшей устойчивой ЖТ. Утверждается о перспективности для применения этого маркера в риск-стратификационных моделях [26]. В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации ИЗТ представлена как диагностический признак синдрома Бругада, ассоциированного с повышенным риском ВСС у молодых лиц [28]. Отечественные рекомендации не упоминают ИЗТ как «отдельный» ЭКГ-феномен [23].

Турбулентность сердечного ритма (ТСР)

Феномен краткосрочных колебаний длительностей RR-интервалов после желудочковой экстрасистолы был впервые описан G.Schmidt et al. (1999) у пациентов, перенесших ИМ, и впоследствии лег в основу понятия о ТСР [72]. ТСР характеризуется параметрами начала (ТО) и наклона турбулентности (TS), отражающими выраженность изменения ЧСС после ЖЭ и скорость ее восстановления. Данные параметры представлены на рис. 7.

Целесообразно представить крупный систематический обзор и мета-анализ M.Disertori et al. (2016), посвященный оценке аномальной ТСР как предиктора развития ЖЖА и ВСС у пациентов, перенесших ИМ, и у пациентов с ХСН (20 исследований, $n = 12832$) [73]. Кроме изучения стандартных параметров ТСР, были включены работы, посвященные показателю мощности замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC). Этот маркер, рассчитываемый на основе рядов RR-интервалов, отражает усредненную «выраженность» эпизодов замедления сердечного ритма на протяжении длительной записи ЭКГ и, по утверждению авторов методики, характеризует активность парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Аномальная ТСР имела высокую специфичность (70-90%) в отношении общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и развития аритмических событий как у пациентов с ХСН (ОР ВСС = 3,73, ОР ЖА = 2,51), так и у пациентов после ИМ (ОР ВСС = 4,82, ОР ЖА = 4,48), причем наличие сниженной DC дополнительно повышало риск. При изучении нарушений ТСР в комбинации с МВАЗТ мета-анализ данных выполнен не был из-за значительной гетерогенности данных. Авторы отмечают ценность аномальной ТСР как предиктора риска сердечно-сосудистой и аритмической смерти (отношение подобию ПР 4,1 и 2,7 соответственно) у

постинфарктных пациентов и предлагают рассмотреть оценку ТСР как дополнительный метод выявления среди таких пациентов группы высокого риска по ЖА с целью имплантации ИКД, однако указывают на недостаток данных для постинфарктных пациентов с ФВ ЛЖ $< 30\%$ и более низкую ПЦ в группе пациентов с ХСН. Также авторы предлагают обратить внимание на комбинацию ТСР и МВАЗТ как улучшающую прогностическую ценность. В действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ЖА и ВСС упоминаний ТСР нет.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР)

Систематическое изучение ВСР началось в 1960-х годах XX века и было связано с развитием методов обработки ЭКГ-сигнала и изобретением ХМ. Аномальная ВСР, отражающая нарушения автономной регуляции физиологических процессов, является предиктором повышенной смертности в популяциях пациентов с кардиологическими (ИМ, ХСН) и иными заболеваниями.

S.C.Fang et al. (2019) был выполнен мета-анализ исследований ВСР у пациентов с ССЗ (28 работ, $n=3094$). Оценивалась корреляция параметров временных и частотных параметров ВСР с показателями смертности от всех причин и сердечно-сосудистыми событиями (в том числе, ЖЖА и ВСС). Было установлено, что у пациентов с ИМ низкие показатели ВСР ассоциированы с повышенной смертностью от всех причин (ОР = 2,27, $p < 0,01$) и риском развития СС событий, включая ВСС (ОР = 1,41, $p < 0,01$), тогда как у пациентов со стабильной ИБС и ХСН различия не достигли уровня достоверности. Среди показателей ВСР наиболее значимыми были низкие значения SDNN и мощности низкочастотной части спектра (LF). Авторы отмечают, что полученные ими данные не противоречат результатам предыдущего мета-анализа от 2009 г., продемонстрировавшего корреляцию сниженного SDNN с высокой смертностью у постинфарктных пациентов. Отсутствие достоверной корреляции параметров ВСР и риска СС событий у пациентов со стабильной ИБС и ХСН авторы объясняют комплексностью нарушений гемодинамики и автономной регуляции сердечной деятельности при хроническом течении заболевания, затрудняющей однозначное выделение конкретных маркеров.

С другой стороны, согласно заключению авторов, изучение параметров ВСР у пациентов с ССЗ может быть рассмотрено со стороны отслеживания прогрессирования нарушений автономной регуляции сердечной деятельности [74]. Также остается перспективным изучение применимости оценки ВСР для предикции и стратификации риска ВСС в общей популяции и у пациентов без тяжелой СС и сопутствующей патологии: исследования, посвященные этому вопросу, пока относительно немногочисленны.

Отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ЖА и ВСС пока не регламентируют применение ВСР для стратификации риска ВСС, однако европейские рекомендации 2022 г. утверждают о потенциальной перспективности результатов проведенных исследований [26].

Модели риск-стратификации на основе комбинаций ЭКГ-показателей

Помимо аналитического поиска новых ЭКГ-маркеров с высокими чувствительностью, специфичностью и ПЦ ряд авторов применяет синтетический подход, то есть определение комбинаций различных показателей, связанных с наибольшим увеличением ОР и ПЦ.

Знаковым в этом направлении стало исследование REFINE авторов D.Exner et al. (2007), посвященное комбинированной оценке субстрата ЖА и влияния АНС. В ходе изучения ЭКГ-маркеров у перенесших ИМ пациентов ($n = 322$) были выделены ТСР и МВАЗТ как ассоциированные с наиболее высоким ОР и имеющие лучшие значения классификации при ROC-анализе (receiver operating curve). Также в модель была включена ФВ ЛЖ как признанный маркер риска ВСС. Комбинированная модель показала чувствительность 62%, специфичность 74%, ПЦ ПР 19% и ПЦ ОР 95%. Такая низкая ПЦ ПР является характерной особенностью ТСР и МВАЗТ [75].

В ходе упомянутого исследования A.Holkeri et al. (2019) была разработана комбинированная модель на основе наиболее достоверных ЭКГ-маркеров риска ВСС. В нее вошли ЧСС >80 /мин, длительность PR >220 мс, длительность QRS >110 мс, признаки ГЛЖ и инверсия зубца Т. Наличие 3 и более баллов ассоциировалось с 10-кратным повышением риска ВСС (ОР 10,23, $p < 0,001$). Использование ЭКГ-модели в дополнение к стандартной, основанной на клинико-анамнестических и лабораторных параметрах, позволило добиться улучшения ПЦ; при оценке с помощью С-индекса Харрелла (повышение на 0,028, $p < 0,05$), NRI (0,397, $p < 0,001$) и IDI-статистики (0,037, $p < 0,001$). Совместное применение обеих моделей обоснованно реклассифицировало 21,1% случаев ВСС в группу высокого риска и 4,0% случаев без ВСС - в группу низкого риска [22].

А.Фролов и др. (2019) предложили новую комбинированную модель ЭКГ-стратификации риска ЖЖА на основе индекса ЭНМ. Индекс рассчитывался с помощью регрессионной модели, учитывающей наличие fQRS, угла QRST $>105^\circ$, длительности QT >394 мс и МВАЗТ >23 мкВ с индивидуальными коэффициентами весов компонентов. Показатели были выбраны по наиболее высокому уровню достоверности различий. Индекс «сбалансированно» отражает фазы деполяризации и реполяризации и включает показатели, характеризующие субстрат и триггеры ЖА. По результатам исследования у пациентов с СС заболеваниями ($n = 1014$) была показана чувствительность 75%, специфичность 78%, ПЦ ПР 77% и ПЦ ОР 76%. Также стандартизированная формула расчета делает индекс ЭНМ удобным для автоматизированной оценки [76].

Н.Илов и др. (2021) представили первые результаты продолжающегося проспективного российского исследования, посвященного предикции риска ЖЖА у пациентов с ХСНнФВ ($n = 165$). По результатам анализа ряда ЭКГ-маркеров ЭНМ была построена регрессионная модель, включившая длительность зубца Р, интервала TrTe и значение Корнелльского произведения.

Модель показала чувствительность 61,1%, специфичность 59,6% и диагностическую эффективность 60%. Особенностью данной модели является включение в нее параметра зубца Р, поскольку связь ремоделирования предсердий с риском ВСС также изучается. Авторы отмечают невысокий уровень значимости различий и ожидают повышения его в процессе накопления данных продолжающегося исследования [77].

Несмотря на перспективные результаты проведенных исследований, в клинических рекомендациях по ЖА и ВСС пока не представлены шкалы и калькуляторы риска ВСС на основе комбинированных ЭКГ-моделей.

Новые ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда

Новые подходы к изучению ЭКГ-данных с применением теории информации, нелинейной динамики и новых методов анализа сигналов позволили разработать индексы и критерии, отражающие особенности частотной картины, динамику, самоподобие и хаотичность процессов электрической активности сердца и вегетативной регуляции сердечной деятельности. К этой группе относятся энтропийные параметры ВСР [78], периодическая динамика реполяризации (PRD) [79, 80, 81], параметры глобальной электрической гетерогенности (GEN) [82], энтропия интервала QT [83], индекс f99 [84, 85]. В исследованиях эти показатели демонстрировали потенциальную применимость в качестве маркеров риска общей и сердечно-сосудистой смертности и развития ЖЖА, в том числе, у пациентов с ИБС, ИМ, ХСНнФВ. Энтропийные параметры ВСР также изучались на предмет краткосрочной (в течение минут и часов) предикции ВСС и показали потенциальную перспективность.

Особенностью многих новых интегральных ЭКГ-показателей является их неочевидная и сложная объяснимость, в том числе, клиническая. Несмотря на продемонстрированную ПЦ, авторская методика оценки параметра часто представляет собой «черный ящик», а предполагаемая связь с физиологическими механизмами основывается на необычных или новых теориях (фрактальная динамика электрических процессов миокарда, связь периодической залповой активности симпатической нервной системой с колебаниями вектора реполяризации и т.п.). Новые ЭКГ-маркеры предстоит еще активно изучать, но, возможно, именно они смогут помочь еще более глубокому пониманию патогенеза жизнеугрожающих аритмий и сделать значительные шаги в направлении решения проблемы первичной профилактики ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка ЭКГ-моделей риск-стратификации ВСС остается важной нерешенной проблемой современной медицины. Помимо поиска новых ЭКГ-маркеров также представляет интерес сравнительный анализ ПЦ давно изучаемых, но неизученных окончательно, «общепризнанных» показателей и синтез результатов исследований, но эту задачу крайне усложняет гетерогенность исследуемых популяций и применяемых методик (конечных точек исследо-

ваний, выбранных пороговых значений для ЭКГ-маркеров). Так, различные мета-анализы продемонстрировали, что ценность ЭКГ-предикторов значимо зависит от основного заболевания, в связи с чем их изучение для оценки риска ВСС может быть более перспективным не в общей популяции, а в привязке к конкретным нозологиям и с учетом клинико-анамнестических факторов риска ССЗ. Кроме того, нередко наблюдаемая противоречивость результатов исследований отдельных ЭКГ-маркеров может свидетельствовать о перспективности изучения и оценки не столько отдельных показателей, как их комбинаций, связанных с наиболее сильным повышением риска ВСС и отражающих разные «границы» патогенеза ЖА (субстрат и триггер, нарушения деполяризации и реполяризации) и разработки риск-стратификационных моделей на этой основе.

Важными задачами являются стандартизация подходов к выполнению тестов и интерпретации результатов, проверка новых методов и моделей в проспективных рандомизированных исследованиях.

Специфической тенденцией в современных научных работах по данной проблеме является синтез медицинских, математических знаний и информационных технологий, требующий мультидисциплинарного подхода, поскольку многие новые ЭКГ-показатели требуют применения сложных, «научебных» методов и алгоритмов оценки.

Обширность и неоднородность популяции с факторами риска ВСС, сложная многофакторность аритмогенеза и огромный клинический потенциал результатов исследований дают основание именовать проблему ЭКГ-стратификации риска ВСС одним из «святых Граалей» кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90670-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4).
2. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98: 2334-51. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334>.
3. Mazur A, Kusniec J, Strasberg B. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2005;5(2): 86-95.
4. Andrade FR, Eslami M, Elias J, et al. Diagnostic clues from the surface ECG to identify idiopathic (fascicular) ventricular tachycardia: correlation with electrophysiologic findings. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7: 2-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00454.x>.
5. Grant AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16 Suppl 1: 3-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50104.x>.
6. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT syndrome and electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(2): 122-30. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3>.
7. Zhilin Qu, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annual Review of Physiology*. 2015;77: 29-55. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071622>.
8. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103: 196-200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196>.
9. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, et al. First-degree atrio-ventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *European Heart Journal*. 2011;32(15): 1875-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr139>.
10. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*. 2011;8(1): 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.020>.
11. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1): 84-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.975342>.
12. Holmqvist F, Thomas KL, Broderick S, et al. Clinical outcome as a function of the PR-interval-there is virtue in moderation: data from the Duke Databank for cardiovascular disease. *Europace*. 2015;17(6): 978-85. <https://doi.org/10.1093/europace/euu211>.
13. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(9): 672-80. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308956>.
14. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm*. 2014;11(1): 93-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.003>.
15. Li YQ, Zhao S, Chen KP, et al. Heart rate-adjusted PR as a prognostic marker of long-term ventricular arrhythmias and cardiac death in ICD/CRT-D recipients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3): 259-264. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.001>.
16. Мамчур СЕ, Ардашев АВ. Внезапная сердечная смерть и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Вестник аритмологии*. 2014;(76): 30-36 [Mamchur SE, Ardashev AV. Sudden cardiac death and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(76): 30-36. (In Russ.)].
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130: e199-e267. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The

- Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
19. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
20. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *European Heart Journal*. 2009;30(23): 2908-14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp321>.
21. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*. 2018;20: 50-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.08.002>.
22. Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. *Heart*. 2020;106(6): 427-433. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315437>.
23. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
24. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy. *European Cardiology*. 2021;16: e55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145: e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
26. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
27. Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, et al. Wide QRS-T angle on the 12-lead ECG as a predictor of sudden death beyond the LV Ejection Fraction. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(7): 833-9. <https://doi.org/10.1111/jce.12989>.
28. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138: e272-e391. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000548>.
29. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of American Heart Association*. 2021;10: e021987. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.021987>.
30. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17): 1697-704. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.770917>.
31. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113: 2495-501. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.595892>.
32. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1: 258-68. <https://doi.org/10.1161/circep.107.763284>.
33. Luo G, Li Q, Duan J, et al. The predictive value of fragmented QRS for cardiovascular events in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11: 1027. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01027>.
34. Engstrom N, Dobson G, Ng K, et al. Fragmented QRS is associated with ventricular arrhythmias in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(1): e12910. <https://doi.org/10.1111/anec.12910>.
35. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 2014;63(18): 1879-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.021>.
36. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(4): e12533. <https://doi.org/10.1111/anec.12533>.
37. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74: 731-45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.4.731>.
38. Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O, et al. Effect of thrombolytic therapy on the predictive value of signal-averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1992;70: 21-5. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91383-f](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91383-f).
39. Hohnloser SH, Franck P, Klingenhoben T, et al. Open

- infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation*. 1994;90: 1747-56. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1747>.
40. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *European Heart Journal*. 2005;26: 755-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi101>.
 41. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarct location. *Circulation*. 1997;96: 202-13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.202>.
 42. Waks JW, Buxton AE. Risk stratification for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 2018;69: 147-164. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-090046>.
 43. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104: 436-41. <https://doi.org/10.1161/hc2901.093197>.
 44. Bazoukis G, Letsas KP, Thomopoulos C, et al. Predictors of adverse outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a meta-analysis of observational studies. *Cardiology Reviews*. 2019;27(4): 189-97. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000220>.
 45. Gavaghan TP, Kelly RP, Kuchar DL, et al. The prevalence of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: role of ambulatory monitoring and signal-averaged electrocardiography. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1986;16(5): 666-70. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1986.tb00009.x>.
 46. Cripps TR, Counihan PJ, Frenneaux MP, et al. Signal-averaged electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 1990;15(5): 956-61. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90223-c](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90223-c).
 47. Chaves-Markman Â, Markman M, Santos-Veloso MAO, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: late potentials and other prognostic markers. *Cureus*. 2020;12(1): e6530. <https://doi.org/10.7759/cureus.6530>.
 48. Milaras N, Dourvas P, Doundoulakis I, et al. Noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy: is ambulatory electrocardiography still relevant? *Heart Failure Reviews* [Preprint]. 2023. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10300-x>.
 49. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1): 59-68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0).
 50. Romano C, Genrme G, Pongiglione R, et al. [Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr*. 1963;45: 656-683. (In Italian)].
 51. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *Irish Medical Journal*. 1964;54: 103.
 52. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94(2): 99-102. <https://doi.org/10.1159/000047299>.
 53. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108(8): 965-70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085071.28695.C4>.
 54. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death. The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(10): e005485. <https://doi.org/10.1161/circep.117.005485>.
 55. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;1: 110-21. <https://doi.org/10.1161/01.cir.77.1.110>.
 56. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *The New England Journal of Medicine*. 1994;330: 235-41. <https://doi.org/10.1056/nejm199401273300402>.
 57. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92: 541-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00592.2001>.
 58. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35: 722-30. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00590-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00590-2).
 59. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-Wave Alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2002;89: 79-82. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02171-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02171-3).
 60. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48: 2268-74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.075>.
 61. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation*. 2008;118: 2022-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748962>.
 62. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30: 689-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn537>.
 63. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52: 1607-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.018>.
 64. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm*. 2009;6: 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.011>.

65. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility - consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13): 1309-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029>.
66. Gupta A, Hoang DD, Karliner L, et al. Ability of microvolt T-wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2012;163(3): 354-64. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.021>.
67. You T, Luo C, Zhang K, et al. Electrophysiological mechanisms underlying T-Wave Alternans and their role in arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*. 2021;12: 614946. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.614946>.
68. Milovanović B, Krotin M, Vuković D, et al. [Early risk predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction: results of follow up of 881 patients. *Serbian Archives of Medicine*. 2006;134(11-12): 482-7. (In Serbian)]. <https://doi.org/10.2298/sarh0612482m>.
69. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. 2009;119(14): 1883-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812313>.
70. Laukkanen JA, Di Angelantonio E, Khan H, et al. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(7): 1178-83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.026>.
71. Agbaedeng TA, Roberts KA, Colley L, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a pooled analysis. *Europace*. 2022;24(10): 1665-1674. <https://doi.org/10.1093/europace/euac014>.
72. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1999;353: 1390-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)08428-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08428-1).
73. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart rate turbulence is a powerful predictor of cardiac death and ventricular arrhythmias in postmyocardial infarction and heart failure patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(12): e004610. <https://doi.org/10.1161/circep.116.004610>.
74. Fang SC, Wu YL., Tsai PS. 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*. 2020;22(1): 45-56. <https://doi.org/10.1177/1099800419877442>.
75. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(24): 2275-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.042>.
76. Фролов АВ, Вайханская ТГ, Мельникова ОП, и др. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12): 55-61 [Frolov AV, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12): 55-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-55-61>.
77. Илов НН, Сурикова ОН, Бойцов СА, и др. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12): 4661 [Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12): 4661. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661>.
78. Shi M, He H, Geng W, et al. Early detection of sudden cardiac death by using ensemble empirical mode decomposition-based entropy and classical linear features from heart rate variability signals. *Frontiers in Physiology*. 2020;11: 118. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00118>.
79. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(4): 1770-80. <https://doi.org/10.1172/jci70085>.
80. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European Heart Journal*. 2017;38(27): 2110-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx161>.
81. Rizas KD, Doller AJ, Hamm W, et al. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart Rhythm*. 2019;16(8): 1223-31. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.024>.
82. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive accuracy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1234-9>.
83. DeMazumder D, Limpitikul WB, Dorante M, et al. Entropy of cardiac repolarization predicts ventricular arrhythmias and mortality in patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace*. 2016;18(12): 1818-28. <https://doi.org/10.1093/europace/euv399>.
84. Giuliani C, Agostinelli A, Fioretti S, et al. Abnormal repolarization in the acute myocardial infarction patients: a frequency-based characterization. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2014;11(8): 42-51. <https://doi.org/10.2174/1874120701408010042>.
85. Giuliani C, Swenne CA, Man S, et al. Predictive power of f99 Repolarization Index for the occurrence of ventricular arrhythmias. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(2): 152-60. <https://doi.org/10.1111/anec.12274>.