

НОВЫЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Д.А.Степанов¹, А.А.Татарина¹, А.П.Немирко², Л.А.Манило²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ²ФГАОУВО Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И.Ульянова (Ленина), Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф.

Среди исследований проблемы ЭКГ-стратификации риска внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих желудочковых аритмий представляют интерес новые подходы к анализу ЭКГ-данных и маркеров электрической нестабильности миокарда на их основе. В частности, заслуживают внимания показатели, получаемые с помощью векторного, частотного и нелинейного анализа ЭКГ-данных, продемонстрировавшие ценность в качестве предикторов опасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: электрокардиография; внезапная сердечная смерть; желудочковая тахикардия; фибрилляция желудочков; вариабельность сердечного ритма; глобальная электрическая гетерогенность; периодическая динамика реполяризации; энтропия реполяризации

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 17.07.2025 **Исправленная версия получена:** 03.08.2025 **Принята к публикации:** 06.08.2025

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

Д.А.Степанов - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, А.А.Татарина - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, А.П.Немирко - ORCID ID 0000-0001-6459-626X, Л.А.Манило - ORCID ID 0000-0002-8796-5299

Для цитирования: Степанов ДА, Татарина АА, Немирко АП, Манило ЛА. Новые электрокардиографические маркеры внезапной сердечной смерти. *Вестник аритмологии*. 2025;32(3): e1-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1550>.

NOVEL ELECTROCARDIOGRAPHIC RISK PREDICTORS OF SUDDEN CARDIAC DEATH

D.A.Stepanov¹, A.A.Tatarinova¹, A.P.Nemirko², L.A.Manilo²

*FSBI "Almazov National Medical Research Centre" of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.;
²FSAEIHE Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I.Ulyanov (Lenin), Russia, Saint Petersburg, 5 Professor Popov str., lit. F.*

Among studies addressing ECG-based risk stratification for sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias, novel approaches to ECG data analysis and derived markers of myocardial electrical instability are of particular interest. Notably, metrics obtained through vector-based, frequency-domain, and nonlinear ECG analysis have demonstrated significant value as predictors of high-risk ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.

Key words: electrocardiography; sudden cardiac death; ventricular tachycardia; ventricular fibrillation; heart rate variability; global electric heterogeneity; periodic repolarization dynamics; entropy of repolarization

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 17.07.2025 **Revision Received:** 03.08.2025 **ACCC Cepted:** 06.08.2025

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

D.A.Stepanov - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, A.P.Nemirko - ORCID ID 0000-0001-6459-626X, L.A.Manilo - ORCID ID 0000-0002-8796-5299

For citation: Stepanov DA, Tatarinova AA, Nemirko AP, Manilo LA. Novel electrocardiographic risk predictors of sudden cardiac death. *Journal of arrhythmology*. 2025;32(3): e1-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1550>.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) - одна из важнейших проблем современного здравоохранения. Согласно современным представлениям, наиболее частой ее причиной являются жизнеугрожающие желудочковые

аритмии (ЖА), к которым относятся устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ).

В рамках современного подхода к изучению ЖА рассматривается комплексный «портрет» аритмии, со-

стоящий из ее субстрата, представленного основным заболеванием, ее клинико-электрокардиографических и электрофизиологических характеристик (в том числе связи с провоцирующими, или триггерными, факторами) и электрокардиографических (ЭКГ) показателей электрической нестабильности миокарда (ЭНМ). ЭКГ-маркеры ЭНМ способны отражать различные факторы аритмогенеза: как субстрат, так и триггеры, и призваны расширить возможности прогнозирования развития жизнеугрожающих ЖА.

В обзоре, посвященном ЭКГ-маркерам ЭНМ, авторами было предложено разделение маркеров на две группы - общепризнанные и новые. Показатели первой группы широко известны исследователям и практикующим врачам, этим маркерам посвящено большое число исследований и мета-анализов, и некоторые из маркеров уже включены в клинические рекомендации [1]. В то же время благодаря развитию информационных технологий и росту вычислительных мощностей перед исследователями открываются новые возможности обработки и анализа ЭКГ-сигнала для извлечения из него ранее недоступной информации. Показатели, получаемые с помощью таких методик (далее - «новые ЭКГ-маркеры»), представляют интерес для дальнейшего изучения и оценки клинической применимости.

Целью данного обзора является анализ исследований, посвященных некоторым новым ЭКГ-маркерам ЭНМ как предикторам риска жизнеугрожающих ЖА и ВСС: гипотезам, лежащим в их основе, особенностям их оценки и нюансам клинической интерпретации результатов.

В обзоре рассмотрены результаты исследований за 2015-2025 гг. Базовая стратегия поиска представлена

в табл. 1. В контексте данной работы предложено разделить рассматриваемые новые ЭКГ-маркеры ЭНМ на 3 группы на основе подхода к анализу ЭКГ-сигнала и производных данных.

Анализ диагностически важных параметров, измеряемых непосредственно на ЭКГ. Оценивается динамика численных значений показателей во времени и анализируется их корреляция с риском опасных ЖА и ВСС. В рамках обзора представляет интерес группа новых векторкардиографических (ВКГ) показателей, в совокупности называемых параметрами глобальной электрической гетерогенности (ГЭГ):

- пространственный угол QRST - угол между векторами петель деполяризации и реполяризации, представляющий собой трехмерный аналог фронтального угла QRST, являющегося признанным маркером ЭНМ;
- вектор пространственного желудочкового градиента (ПЖГ) и суммарный абсолютный интеграл QRST (САИ QRST) - показатели, отражающие гетерогенность процессов деполяризации и реполяризации миокарда.

Частотный анализ динамического ряда ЭКГ-параметра, связанного с реполяризацией миокарда. Для оценки используется преобразование последовательности значений углов между осями соседних зубцов Т в спектральную область либо прямой анализ частотной картины зубца Т. Изучается изменение этих параметров и сравнение с пороговыми значениями. Представляют интерес частотные ЭКГ-маркеры, отражающие эти разные подходы:

- периодическая динамика реполяризации (ПДР) - мощность спектра в низкочастотной области, оцениваемая для ряда углов между осями соседних зубцов Т на записях ЭКГ длительностью 20 мин;

Таблица 1.

Стратегия поиска публикаций в наукометрических базах за период 2014-2025 гг.

Язык	Средства поиска	Комбинации ключевых слов	
Английский	PubMed, Google Scholar, Scopus	Основная	(SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (New OR Novel) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(Ventricular AND (Arrhythmia OR Dysrhythmia)) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (New OR Novel) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (Entropy OR Nonlinear dynamics OR Frequency OR Transform OR <дополнительные уточняющие ключевые слова>)
		Уточняющая	<Название заболевания> AND <Название нового ЭКГ-маркера>
Русский	Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka	Основная	(ВСС ИЛИ Внезапная сердечная смерть ИЛИ Внезапная аритмическая смерть) И (Новые) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Предикторы)
		Уточняющая	(Желудочковые И (Аритмии ИЛИ Нарушения ритма)) И (Новые) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Предикторы)
		Уточняющая	(ВСС ИЛИ Внезапная сердечная смерть ИЛИ Внезапная аритмическая смерть) И (Энтропия ИЛИ Нелинейная динамика ИЛИ Частотная ИЛИ Преобразование ИЛИ <дополнительные уточняющие ключевые слова>)
		Уточняющая	(Название заболевания) И (Название нового ЭКГ-маркера)

- f_{99} - частота, на которой нормализованная мощность спектра зубца Т достигает 99%.

Нелинейный анализ динамического ряда ЭКГ-параметра (интервалов RR, QT). С помощью этого подхода оцениваются наличие и выраженность нелинейных компонент на фоне детерминированных и случайных составляющих временного ряда. Из нелинейных ЭКГ-маркеров интерес вызывают энтропийные (энтропия BCP, энтропия реполяризации) и фрактальные методы (в частности, анализ детрендированных флуктуаций (DFA)):

- комбинация линейных (статистических и частотных) и нелинейных (энтропийных, фрактальных) параметров BCP, измеренных на последовательности RR-интервалов с применением методов машинного обучения (например, k -ближайших соседей, опорных векторов) для решения задачи стратификации или предикции риска опасных ЖА и ВСС;
- нелинейные параметры фазы реполяризации, рассчитываемые на основе последовательности выбранных интервалов ЭКГ.

СВОЙСТВА ЛИНЕЙНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ

Ключевыми свойствами линейных систем являются аддитивность (равенство реакции системы на входное воздействие сумме реакций ее компонентов), гомогенность (пропорциональность реакции системы входному воздействию) и инвариантность (одинаковый характер изменений во времени входного воздействия и реакции системы). Благодаря этим свойствам, изучение, моделирование и прогнозирование поведения линейных систем существенно упрощается.

Отличительной особенностью нелинейных систем, как следует из названия, является отсутствие вышеописанных свойств, что обуславливает возможность проявления в них новых феноменов и процессов: хаотичности (сильной зависимости от начальных условий), мультистабильности (наличия нескольких устойчивых состояний), эмерджентности (возникновения свойств, не присущих отдельным элементам системы), масштабной инвариантности и самоподобия (свойства сохранять или повторять свою структуру на разных масштабах), эволюции состояния во времени, самоорганизации и адаптивности.

Исследование и прогнозирование поведения нелинейных систем представляют значительную сложность. В то же время, с использованием численных характеристик хаотичности (энтропия, показатели Ляпунова, фрактальная размерность, фазовый портрет и др.), по временному ряду могут быть оценены некоторые свойства исследуемой динамической системы с получением ряда важных прогностических параметров.

НЕЛИНЕЙНЫЕ И ФРАКТАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Для биологических систем характерно большое количество уровней организации и богатство взаимодействий между компонентами, обуславливающее их нелинейный характер. Сердечно-сосудистая систе-

ма (ССС) не является исключением и демонстрирует нелинейные свойства на всех уровнях организации: от единичного кардиомиоцита (зависимость реакции на стимул от текущей фазы потенциала действия) до сердца как органа (нарушение линейности закона Франка-Старлинга при патологически повышенной преднагрузке) и СССР в целом (комплексная нейрогуморальная регуляция АД и ЧСС с участием петель обратной связи).

Другим важным свойством многих биологических систем является фрактальность (самоподобие и повторяемость на разных масштабах). В СССР это свойство проявляется как в структуре, так и в поведении. В частности, фрактальным или фракталоподобным может считаться ветвление проводящей системы и иерархически связанное функционирование регуляторных петель обратной связи от клеточного до системного уровня.

Биосигналы СССР (ЭКГ, ритмограмма и другие) при определенных условиях рассматриваются как процессы, генерируемые режимом детерминированного хаоса, в котором на фоне видимых нерегулярных изменений могут быть выявлены детерминированные нелинейные компоненты [2, 3].

Динамическая система, генерирующая эти сигналы, эволюционирует во времени таким образом, что текущий анализ её состояния позволяет прогнозировать её поведение в будущем, то есть обладает итеративностью (англ. iteration - повторение). Это является основой для исследования и прогнозирования развития физиологической системы по совокупности нелинейных параметров, измеренных в текущий или предыдущий моменты времени.

Таким образом, можно предположить, что нелинейный, динамический, итеративный и фрактальный характер процессов, протекающих в СССР, определяет свойства генерируемых этой системой биосигналов. Поведение нелинейных систем может быть описано линейными методами (линеаризовано), однако для этого необходимо нахождение системы около точки равновесия: примером этого является анализ ЭКГ в покое. Эти ограничения подтверждают перспективность новых ЭКГ-маркеров ЭНМ, получаемых методами нелинейного анализа. Нелинейные показатели обладают более высокой точностью и надежностью извлечения информации из сигнала в условиях хаотичного, динамического поведения его источника, но являются более сложными для расчета.

АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННО ИЗМЕРЯЕМЫХ ЭКГ-ПОКАЗАТЕЛЕЙ

На основе данных исходного ЭКГ-сигнала измеряются многие временные и амплитудные параметры. В эту группу входят различные интервалы, многие из которых уже стали признанными маркерами ЭНМ, и ВКГ-показатели (векторы, углы, площади), среди которых были выявлены новые маркеры ЭНМ.

Особый интерес для стратификации риска опасных ЖА и ВСС представляет оценка пространственно-временной динамики электрических процессов в миокарде в норме и при патологии. Эта динамика может

быть описана с помощью геометрических средств (векторов, углов, площадей): общеизвестными примерами такого описания являются электрические оси комплекса QRS, зубцов Р и Т. Различия направлений векторов количественно выражаются через углы, среди которых широко известен фронтальный угол QRST. По стандартной ЭКГ векторы и углы могут быть легко рассчитаны для фронтальной плоскости, но для их оценки в трехмерном пространстве наиболее удобна ЭКГ, зарегистрированная в ВКГ системе отведений (наиболее часто - по Франку) или преобразованная в нее, что находит отражение в методиках расчета показателей этой группы.

Параметры глобальной электрической гетерогенности (ГЭГ)

В 1930 году F.N.Wilson et al. была сформулирована концепция ПЖГ - векторного показателя, направленного в сторону участка миокарда с наименьшей длительностью потенциала действия. Этот показатель отражает ось максимальной неоднородности электрических процессов в сердце, однако сложность его расчета ограничивала клиническое применение [4]. В 2010 года концепция ПЖГ была расширена L.G.Tereschenko et al., сформулировавшими понятие САИ QRST. Показатель рассчитывается как сумма усреднённых за 5 минут абсолютных значений площадей под кривой QRST в трёх ортогональных отведениях. Согласно гипотезе авторов, изменения САИ QRST отражают пространственно-временную неоднородность электрических процессов миокарда. В здоровом сердце синхронное распространение волны деполяризации обеспечивает взаимную компенсацию разнонаправленных электрических полей противоположных участков миокарда, тогда как электрическая гетерогенность (например, участки ишемии или фиброза) приводит к возникновению нескомпенсированных потенциалов, вызывая изменение САИ комплекса QRS. Аналогичным образом гетерогенность реполяризации (например, при ишемии или электролитных нарушениях) проявляется в различии временных и амплитудных характеристик реполяризации между участками миокарда, приводя к изменению САИ зубца Т. Интегрирование по всему интервалу QRST позволяет оценить вклад гетерогенности как деполяризации, так и реполяризации.

В пилотном исследовании было установлено, что низкий САИ QRST ассоциирован с более чем 3-кратно повышенным риском опасных ЖА, однако эти данные не были подтверждены в последующем исследовании, где маркером риска стало повышение САИ. Противоречивые результаты предположительно были связаны с различиями клинических характеристик выборок этих исследований [5-7]. В дальнейшем группа ВКГ-показателей, включающая пространственный угол QRST [8], ПЖГ и САИ QRST, стала известна как «параметры ГЭГ» (рис. 1, 2).

Е.А.Perez-Alday et al. 2019 г. на основе базы данных исследования ARIC было выполнено крупное популяционное исследование с длительным периодом наблюдения (24,4 года), посвященное оценке параметров ГЭГ как предиктора ВСС. Было зарегистрировано 577 случаев ВСС (3,7%). По результатам исследования авторами была предложена двухфазная модель стратификации риска ВСС: в краткосрочном периоде значимым предиктором было направление вектора ПЖГ в сторону выносящих трактов желудочков, указывающее на наличие там участков миокарда с коротким рефрактерным периодом - потенциального субстрата ЖА, тогда как в долгосрочном периоде большую значимость приобретало направление вектора ПЖГ в сторону ЛЖ и широкий угол QRST, отражающие ремоделирование миокарда ЛЖ как хронический субстрат аритмогенеза. [9].

Дальнейшая работа исследователей была посвящена разработке риск-стратификационной шкалы на основе показателей ГЭГ. J.W.Waks et al. в 2016 году было выполнено исследование на объединенных когортах исследований ARIC и CHS. За медианный период наблюдения 14 лет было зарегистрировано 486 случаев ВСС (7,56%). Для оценки связи параметров ГЭГ с риском ВСС были созданы модели пропорциональных (ПП) и конкурирующих рисков (КР), учитывающие демографические характеристики, кардиологический анамнез и СС риск, общепризнанные ЭКГ-показатели (ЧСС, длительность интервала QTc, ширина комплекса QRS, признаки гипертрофии ЛЖ и нарушения внутрижелудочкового проведения) и динамику изучаемых парамет-

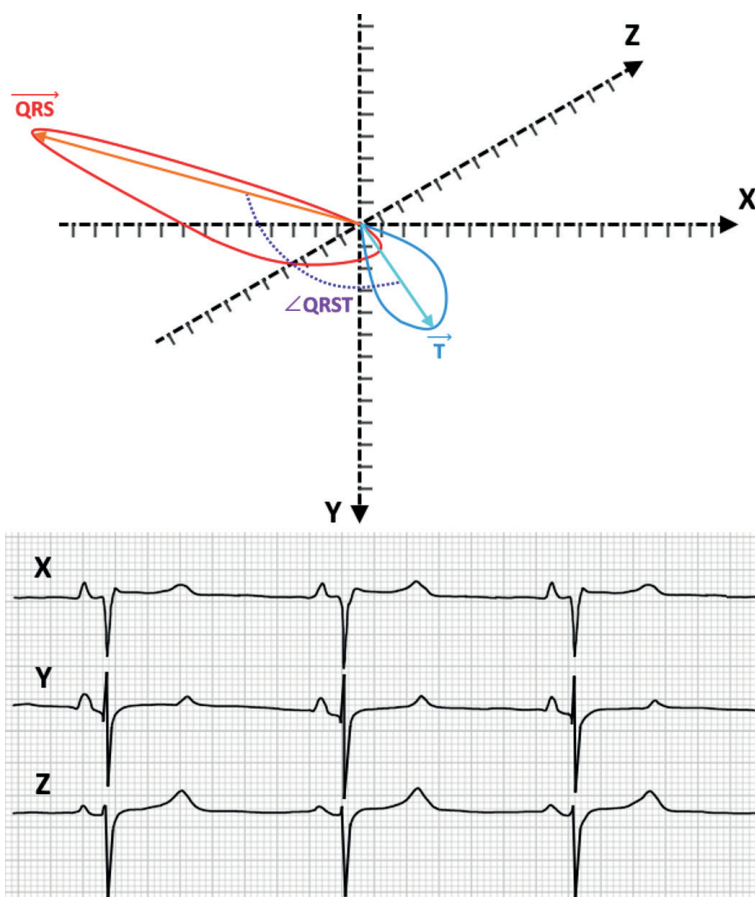


Рис. 1. Параметры ГЭГ: пространственный угол QRST между векторами петь QRS и T в трехмерном пространстве.

ров. Для всех моделей была подтверждена независимая прогностическая ценность параметров ГЭГ; включение в модель ФВ ЛЖ не приводило к значимым изменениям корреляции. Наиболее достоверными показателями ГЭГ были пространственный угол QRST, CAI QRST и величина вектора ПЖГ. На основе полученных данных был разработан калькулятор, доступный в дополнительных материалах оригинальной статьи [10].

Впоследствии J.W.Waks et al. была более пристально изучена прогностическая ценность параметров ГЭГ у пациентов со структурным поражением миокарда. С этой целью было спланировано ретроспективное мультицентровое исследование GENCO [11]. В качестве первичной конечной точки было выбрано срабатывание ИКД по поводу устойчивой ЖТ. За медианный период наблюдения в 4 года был отмечен 541 случай достижения первичной конечной точки, что соответствует ~5% в год. Были построены 4 модели КР: первая - с демографическими характеристиками, вторая - дополненная факторами СС риска, третья - дополненная характеристиками имплантированного устройства, и наиболее полная четвертая - с добавлением общепризнанных ЭКГ-маркеров (ЧСС, ширины комплекса QRS и длительности интервала QTc).

Для изучения известной неоднозначной ассоциации CAI QRST с риском опасных ЖА дополнительно оценивалось влияние этого маркера на исход у пациентов в зависимости от наличия ИБС. Было установлено, что после коррекции на все дополнительные факторы (модель

4) с достижением первичной конечной точки были ассоциированы пространственный угол QRST, направление и величина вектора ПЖГ. Обращает на себя внимание, что риск аритмического события имел прямую зависимость от угла QRST и направления вектора ПЖГ, и обратную - от длины вектора ПЖГ. При анализе CAI QRST в группах с ИБС и без нее также были получены интересные результаты: у пациентов с ИБС с повышенным риском опасных ЖА коррелировало увеличение CAI QRST, а у пациентов без ИБС - его снижение. Отмечается, что изучение параметров угла QRST и направления вектора ПЖГ подтвердило результаты предыдущих исследований: верхне-заднее направление вектора ПЖГ и широкий угол QRST указывают на увеличенный риск аритмических событий. Также было предложено объяснение причин необычной корреляции аритмического риска и значений CAI QRST и амплитуды вектора ПЖГ: прямой корреляции у пациентов с ИБС и обратной в группе без ИБС. Согласно предположению, причиной электрической гетерогенности при ИБС являются локализованные участки ишемии, что проявляется увеличением CAI, амплитуды ПЖГ и направлением вектора ПЖГ в сторону аритмогенного субстрата, тогда как для неишемических причин на первый план выходят ремоделирование миокарда и диффузный фиброз, приводящий к снижению общей массы электрически активной ткани и проявляющийся снижением CAI и амплитуды вектора ПЖГ без патогномоничных изменений его направления (описывается как «в сторону всего ЛЖ»).

Описанные особенности ВКГ-маркеров ЭНМ требуют обязательного учета этиологии поражения миокарда при разработке риск-стратификационных моделей. Ограничениями исследования заявлено отсутствие стандартизации протоколов программирования ИКД, отсутствие исследования ИКД умерших пациентов на предмет опасных ЖА непосредственно перед смертью, а также сомнительность использования срабатывания ИКД как конечной точки аналога ВСС, что отмечалось и в более ранних исследованиях [12].

ВКГ-маркеры ЭНМ демонстрируют пример открытия, опередившего свое время. Впервые предложенные в 1930-х годах, эти показатели долгое время оставались невостребованными в клинической практике из-за сложности методов их расчета. Современные достижения в области автоматизированного анализа ЭКГ создают условия для возрождения научного интереса к этим параметрам.

ЧАСТОТНЫЙ АНАЛИЗ ЭКГ-ПАРАМЕТРОВ ФАЗЫ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Частота представляет собой фундаментальную характеристику колебательных процессов, повсеместно встречающихся в биологических системах. Физиологическая регуляция гомеостаза осуществляется через

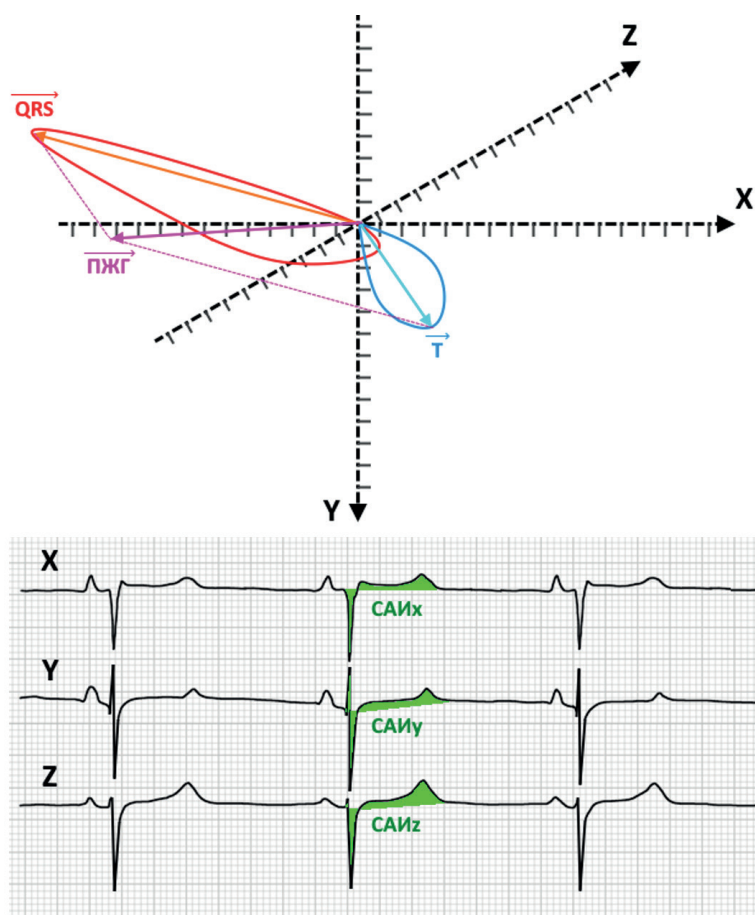


Рис. 2. Параметры ГЭГ: вектор ПЖГ (сумма векторов QRS и T в трехмерном пространстве) и его скалярный аналог CAI (суммарная площадь под кривой QRST).

многочисленные петли обратной связи, функционирование которых сопровождается характерными колебаниями контролируемых параметров. Таким образом, изменения частотных характеристик биосигналов могут отражать нарушения гомеостатических механизмов. Периодичность регуляторных воздействий, проявляющаяся в электрической активности сердца, может быть исследована методами частотного анализа сигналов ЭКГ и ВСР. Кроме того, представляют интерес собственные частотные картины электрических процессов сердца: проведения импульса, возбуждения и реполяризации миокарда. Некоторые из частотных показателей относятся к общепризнанным риск-маркерам (частотные параметры ВСР), тогда как другие еще находятся на стадии изучения клинической применимости.

Периодическая динамика реполяризации (ПДР)

В 2014 году K.D.Rizas et al. был предложен новый метод стратификации риска у перенесших инфаркт миокарда пациентов, базирующийся на трех ключевых положениях:

- установленное влияние симпатической гиперактивности на процессы реполяризации миокарда;
- доказанная роль симпатической стимуляции в патогенезе жизнеугрожающих аритмий;
- экспериментально подтвержденный «залповый» характер симпатической активности в низкочастотном диапазоне.

Согласно предположению авторов, симпатические воздействия на процесс реполяризации должны проявляться в виде низкочастотных периодических колебаний оси зубца Т, получивших рабочее название «PRD/ПДР». Оценка ПДР проводилась на основе 20-минутных записей ЭКГ высокого разрешения. Рассчитывался ряд значений углов между электрическими осями соседних зубцов Т, отражающих мгновенную нестабильность вектора реполяризации, далее выполнялось спектральное преобразование этого ряда и оценивалась мощность спектра в области $<0,1$ Гц (рис. 3). Гипотетическая взаимосвязь ПДР с ВСР была исключена в эксперименте на добровольцах с помощью стимуляции предсердий с фиксированной частотой, что практически полностью устранило ВСР, но не оказало значимого влияния на ПДР. Влияние спонтанной дыхательной активности на ПДР было исключено в ходе

эксперимента на животной модели (наркотизированные свиньи): при ИВЛ с фиксированной частотой ПДР сохранялась. Была продемонстрирована связь ПДР и активности симпатической НС, проявлявшаяся в виде увеличения ПДР при тилт-тесте и пробе с физической нагрузкой и снижения после пробы с бета-адреноблокатором. В результате изучения ПДР на выборке исследования ART была выявлена прогностическая ценность ПДР в отношении 5-летней смертности. Превышение порога $5,75^{02}$ (верхний квартиль) достоверно коррелировало с почти 3-кратно более высоким риском 5-летней общей и СС смертности при учете клинико-анамнестических показателей и факторов СС риска. Также ПДР была исследована в сравнении с альтернативой зубца Т (АЗТ) на выборке исследования FINCAVAS, также продемонстрировав значимость как предиктор СС смертности, в том числе у пациентов без выявленной АЗТ. Применение обоих маркеров повышало прогностическую ценность в отношении 6-летней общей смертности [13]. Стоит отметить, что конкретно смертность от фатальных желудочковых аритмий в пилотном исследовании не изучалась.

Исследование ПДР как маркера риска непосредственно ВСС было проведено K.D.Rizas et al. в 2017 году на базе исследования MADIT-II. 506 пациентам

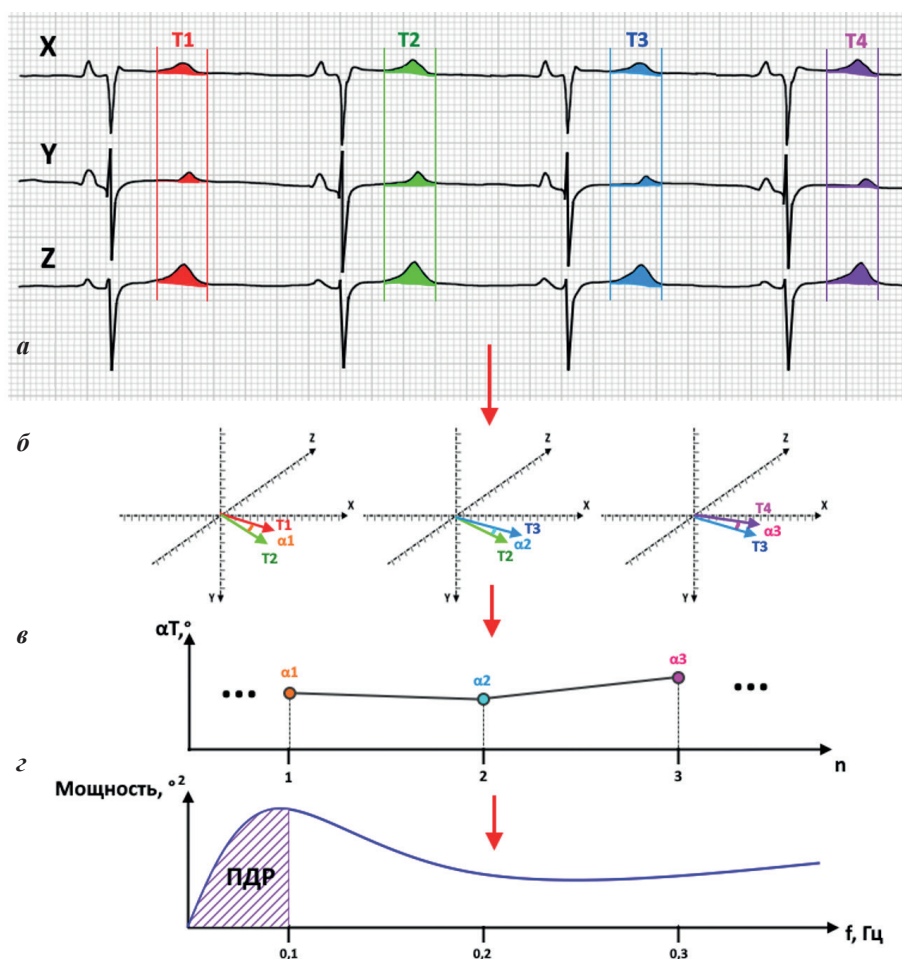


Рис. 3. Расчет ПДР: а - ЭКГ в ортогональной системе отведений и выделение волн Т; б - векторы электрических осей соседних волн Т и углы между ними; в - ряд значений углов между векторами (α_T); г - спектр, получаемый применением преобразования Фурье к ряду значений углов. ПДР соответствует области частот $<0,1$ Гц.

была выполнена имплантация ИКД, тогда как у 348 применялась медикаментозная терапия. Поскольку при ХСН повышенная активность симпатической НС связана с риском не только опасных ЖА, но и смерти вследствие прогрессирования ХСН (pump failure death или «невнезапная» сердечная смерть - неВСС), в качестве конечных точек были выбраны смерть от всех причин, ВСС и неВСС. На протяжении периода наблюдения (медиана 20,4 мес.) было отмечено 53 случая ВСС. При анализе с учетом клинико-анамнестических характеристик, факторов СС риска, получаемой терапии, ширины комплекса QRS и ФВ ЛЖ было установлено, что во всей выборке ПДР являлась значимым предиктором риска ВСС. В группе пациентов, получавших консервативное лечение, ПДР была значимым предиктором ВСС, тогда как в группе пациентов с ИКД она предсказывала обоснованные срабатывания ИКД и неВСС. Авторами была отмечена потенциальная ценность ПДР для отбора пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сниженной ФВ ЛЖ для профилактической имплантации ИКД. Среди ограничений исследования отмечены: различия в методиках регистрации ЭКГ, отсутствие пациентов с ФП, изменения в протоколах ведения больных со времени проведения MADIT-II, а также относительно небольшая выборка [14].

Дополнительные данные о прогностической роли ПДР были получены в исследовании S.Palacios et al.

2021 г., проведенном на когорте MUSIC у пациентов с ХСН. В качестве конечных точек были выбраны ВСС и неВСС. За период наблюдения было отмечено по 53 случая ВСС и неВСС. Пороговые значения ПДР были установлены на уровне $1,33^{02}$ для ВСС и $1,31^{02}$ для неВСС. По результатам исследования ВСС достоверно чаще регистрировалась у пациентов с повышенной ПДР, тогда как для неВСС значимые различия между группами с повышенной и нормальной ПДР отсутствовали. При анализе с учетом демографических, клинико-анамнестических, лабораторных характеристик, показателей ВСР и ТСР, АЗТ, данных ХМ (наличие неустойчивой ЖТ или частых ЖЭ) повышенная ПДР сохраняла значимость как предиктор почти 2-хкратно более высокого риска ВСС. При сочетании ПДР и аномального наклона турбулентности или аномальной АЗТ отмечалось еще более выраженное повышение риска ВСС (в 2-3 раза).

В обсуждении были отмечены надежность дифференциации пациентов по уровню риска на основании ПДР, ее прогностическая значимость как для ВСС, так и для смерти от прогрессирования ХСН, а также перспективность комбинации с другими маркерами ЭНМ. При этом параметры variability сердечного ритма не продемонстрировали клинически значимой прогностической ценности, а среди традиционных факторов риска наибольшее значение имели функциональный класс ХСН и ФВ ЛЖ $<35\%$ [15].

Фрагментация процесса реполяризации (индекс f99)

В 2013 году L.Burattini и C.Giuliani был предложен иной подход к изучению частотной картины реполяризации. Сравнительное исследование спектральных характеристик зубца Т у здоровых лиц и пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), выявило значимые различия. У больных с постинфарктным кардиосклерозом наблюдалось увеличение количества гармоник в диапазоне 10-35 Гц, что, по мнению авторов, отражает фрагментацию процесса реполяризации - появление дополнительных электрических колебаний. Наибольшая диагностическая точность (чувствительность 94,9%, специфичность 74,4%) была достигнута именно в этом частотном диапазоне [16]. Здесь может быть уместна аналогия с отражением гетерогенности деполяризации структурно измененного миокарда на ЭКГ в виде дополнительных высокочастотных колебаний в комплексе QRS,

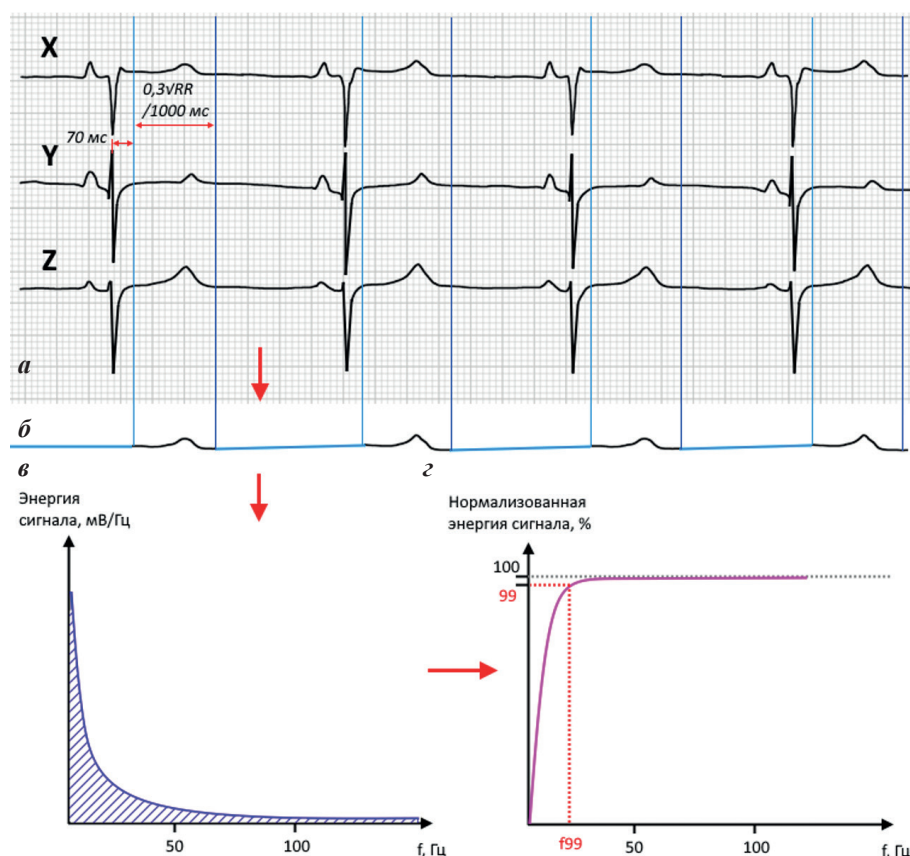


Рис. 4. Расчет f99: а - ЭКГ в ортогональной системе отведений и границы выделения «окна реполяризации», б - сигнал реполяризации (ЭКГ после удаления волн Р и комплексов QRS), в - спектр энергии сигнала реполяризации, г - график нормализованной энергии (представленной в диапазоне от 0 до 100%). F99 соответствует частоте, на которой нормализованная энергия достигает 99%.

видимых как его фрагментация на стандартной ЭКГ или выявляемых при спектральном анализе [17]: с учетом неразрывной связи процессов деполяризации и реполяризации такое сходство паттернов нарушений подтверждает обоснованность предложенной гипотезы.

На данной теоретической основе С. Giuliani et al. в 2014 году был предложен новый маркер, названный «индекс f99». Аналогично предыдущему исследованию, в качестве материала были выбраны ЭКГ-записи: в исследуемой группе от 108 перенесших ИМ пациентов, в контрольной - от 47 клинически здоровых субъектов (средний возраст 45 ± 15 лет, 82% мужчин). Индекс f99 определялся как частота (в Гц), на которой нормализованная энергия сигнала зубца Т достигала 99% (рис. 4). По результатам анализа у перенесших ИМ пациентов в среднем наблюдались более высокие значения индекса f99, причем наилучшую чувствительность и специфичность в выявлении перенесенного ИМ продемонстрировали отведения I (порог f99 = 15 Гц, чувствительность 80%, специфичность 77%) и aVL (порог f99 = 17,8 Гц, чувствительность 84%, специфичность 74%), наихудшую - III и aVF. Усредненный по грудным отведениям индекс f99 продемонстрировал более высокие результаты (чувствительность 81%, специфичность 74%) по сравнению с усредненным по всем 12 отведениям (чувствительность 69%, специфичность 74%). Согласно утверждению авторов, индекс f99 представляется перспективным маркером для оценки нарушений реполяризации, в том числе и за счет устойчивости к случайным колебаниям границы окончания периода реполяризации, независимости от ЧСС и пространственной дисперсии реполяризации [18]. Стоит отметить, что в пилотном исследовании новый индекс не изучался как маркер аритмического риска.

Дальнейшей целью С. Giuliani et al. была оценка прогностической ценности индекса f99 в отношении опасных ЖА. Исследование было проведено на выборке из базы данных Лейденского университета (170 пациентов с ХСН (ФВ ЛЖ <35%) и имплантированным ИКД). На протяжении 4-летнего периода наблюдения с момента имплантации ИКД пациенты проходили стресс-тестирование на велоэргометре (ВЭМ) с регистрацией ЭКГ. Пациенты распределялись в исследуемую (ИКД+) и контрольную (ИКД-) группы в зависимости от наличия срабатываний ИКД за период наблюдения. Группы ИКД+ и ИКД- имели сходные клинико-анамнестические характеристики, но значимые различия по показателю ФВ ЛЖ: $39 \pm 13\%$ в группе ИКД-, $31 \pm 12\%$ в группе ИКД+. Для оценки индекса f99 использовались фрагменты ЭКГ за первую минуту

ВЭМ, расчет индекса проводился по описанной ранее методике. Оценивались максимальные значения индекса (maxF99) в 6 грудных, 12 стандартных и 3 ортогональных отведениях и качество классификации с помощью ROC-анализа. Наивысшее значение AUC (0,68), сравнимое со значением в данном исследовании для ФВ ЛЖ (0,70), было получено для ортогональных отведений. Кросс-корреляционный анализ maxF99 и ФВ ЛЖ показал независимость параметров. В обсуждении отмечены устойчивость индекса f99 к пространственной дисперсии реполяризации, его воспроизводимость и прогностическая ценность, сравнимая с ФВ ЛЖ, являющейся общепризнанным риск-стратификационным маркером [19].

Частотные ЭКГ-маркеры демонстрируют значение глубокого понимания физиологии для работы в сфере электрокардиологии. Рассмотренные подходы - как гипотеза о связи ПДР с залповой активностью симпатической нервной системы, так и концепция фрагментации реполяризации, отражающейся в спектральных характеристиках зубца Т, - требуют от исследователей не только системных знаний о регуляции СС деятельности, электрофизиологии миокарда и механизмах аритмогенеза, но и междисциплинарного взаимодействия с областями медицинской информатики и анализа биосигналов.

НЕЛИНЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЭКГ-ПАРАМЕТРОВ

Среди нелинейных параметров ЭКГ- и ВСР-сигнала, изучаемых в качестве маркеров ЭНМ, интерес представляют группы показателей, отражающих хаотичность и фрактальность - свойства, непосредственно связанные как с особенностями строения и функционирования проводящей системы и самого миокарда, так и с процессами регуляции СС системы со стороны автономной НС.

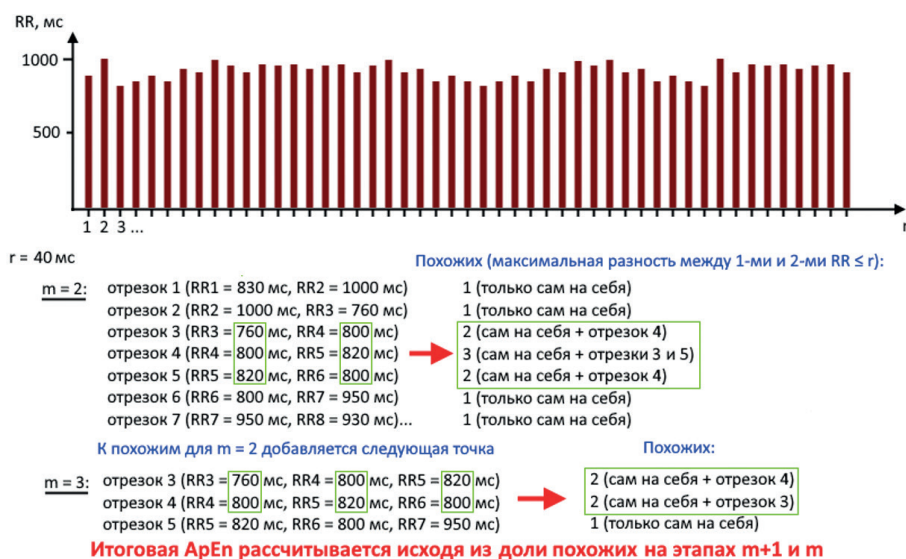


Рис. 5. Методика расчета приближенной энтропии (ApEn) для ряда данных ВСР. Если после похожих пар RR-интервалов ($m = 2$) следующие интервалы тоже часто совпадают ($m = 3$), то ApEn низкая (поведение системы предсказуемо); если при увеличении длины ($m = 2 \rightarrow m = 3$) доля похожих «наборов» RR интервалов резко снижается, это свидетельствует о хаотичности поведения системы.

Ключевой количественной мерой хаотичности, оцениваемой на выборках данных конечной длины, является энтропия. На практике используются несколько видов энтропии, отличающихся способом вычисления и интерпретацией этой характеристики (Шеннона (ShanEn), аппроксимированная (ApEn), выборочная (SampEn), нечёткая (FuEn), Реньи (RenEn), многомасштабная (MSE), перестановочная (PE), многомасштабная перестановочная (MPE) и другие).

Для оценки фрактальных свойств временного ряда широко применяется показатель Херста, который может быть рассчитан разными методами (анализ нормированного размаха (RS), DFA, анализ в частотной области). Для фрактального анализа биомедицинских сигналов, характеризующихся нестационарностью и наличием шума, популярным методом является DFA, позволяющий исключать влияние локальных трендов в сигнале. Ограничения DFA - презумпция монофрактальности (самоподобия с одним «шагом» масштабирования) и необходимость сравнительно длинного (несколько сотен точек) ряда данных. На коротких временных отрезках может использоваться анализ в частотной области или DFA с модифицированным детрендированием. Кроме того, многомасштабные виды энтропии (MSE и другие) также способны учитывать фрактальные свойства анализируемых сигналов.

Энтропия и фрактальные свойства ВСР

Первопроходцами применения оценки энтропии в электрокардиологии считаются S.Pincus, автор методики расчета ApEn [20] (рис. 5), описавший ее применение в диагностике СС заболеваний [21], J.Richman и J.Moorman, разработчики ее усовершенствованной версии SampEn [22], а также A.Goldberger, M.Costa и

С-К.Peng - авторы методики расчета MSE [23]. Параллельно формировалось понятие о фрактальных свойствах активности СС системы. Т.Musha и М.Kobayashi впервые был описан спектр сигнала ВСР, характерный для фрактальных систем - «розовый шум» [24], A.Goldberger et al. выявлена связь структуры проводящей системы с фрактальными свойствами спектра процесса деполяризации (рис. 6) [25], С-К.Peng и A.Goldberger разработан ключевой инструмент фрактального анализа - метод DFA [26] (рис. 7).

Исследования нелинейного анализа ВСР в контексте проблемы ВСС имеет смысл разделить на посвященные долгосрочной риск-стратификации или дискриминации (выявлению пациентов высокого риска в определенных когортах, например, перенесших ИМ) и посвященные краткосрочной предикции (предсказанию эпизода опасной ЖА до ее развития), вследствие значительных различий динамики нелинейных показателей на этих временных масштабах.

Первые исследования нелинейных свойств сигнала ВСР как долгосрочного предиктора риска ВСС датируются 1990-2000-ми годами. В частности, в раннем исследовании Voss et al от 1996 года (n=26 перенесших ИМ пациентов, из них 16 с опасными ЖА или ВСС в анамнезе) энтропийные показатели были ниже в группе высокого риска и показали прогностическую точность около 75%. В исследовании H.V.Huikuri et al. от 2000 года на когорте DIAMOND-MI (446 перенесших ИМ пациентов с ФВ ЛЖ <35%, средний период наблюдения 685 дней, 75 случаев ВСС) сниженный фрактальный показатель $\alpha_1 < 0,75$, отражающий краткосрочную корреляцию RR-интервалов, был значимым предиктором высокого риска ВСС (ОР 2,5 в одномерном анализе и 1,4 после учета клинических факторов), опередив по достоверности общепризнанные показатели ВСР (SDNN, LF, HF) [27]. В проспективном исследовании Т.Н.Mäkikallio et al. от 2001 года (случайная выборка из 325 субъектов старше 65 лет из регистра социального страхования, период наблюдения 10 лет, 29 случаев ВСС) были получены сходные результаты: снижение $\alpha_1 < 1,0$ было самым мощным предиктором ВСС (ОР 4,3 после коррекции; AUC 0,75), опередив SDNN [28].

Из более новых работ стоит отметить исследование A.Rohila и A.Sharma от 2020 года (240 случайных 5-минутных сегментов ХМ от 20 пациентов с ВСС, из базы данных SDDb), в котором для набора 5 энтропийных показателей (SampEn, PEn и др.) и показателя α_1 DFA были продемонстрированы достоверно более низкие значения в группе ВСС, а при применении в классификаторе методом случайного леса достигалась точность 91,67% [29]. Также представляет интерес исследование S.P.Yan et al. от 2023 года (22 записи ХМ пациентов с ВСС из баз данных SDDb и AHADB), в котором сниженная SampEn сигнала ВСР была значимым (AUC 0,66) маркером риска ВСС,

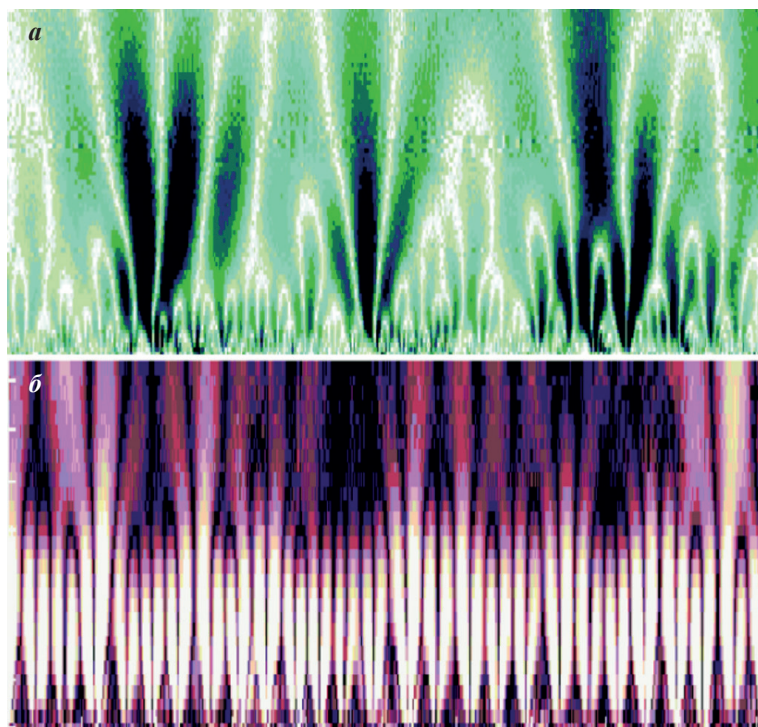


Рис. 6. Фрактальные (самоподобные) паттерны в спектре, полученном при вейвлет-анализе RR-интервалограммы здорового человека (а), потеря фрактальности, рост ригидности и периодичности у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна (б). Адаптировано из [44].

хотя уступающим общепризнанным параметрам BCP (SDNN, RMSSD, LF) [30].

Показательным является крупное проспективное исследование J.A.Hernesniemi et al. от 2024 г. (2794 1-минутных записи ЭКГ пациентов из когорты FINCAVAS, медианный период наблюдения 8,3 года, 83 случая BCC), в котором применение DFA с нелинейным детрендированием позволило выявить достоверную корреляцию снижения фрактальных свойств BCP, отражаемых показателем α_1 , с увеличенным риском BCC (OR 2,4 на 1 SD), тогда как различия общепризнанных параметров BCP не достигли значимости. Исследование выгодно отличается от прочих величиной выборки; кроме того, предложенный метод спектрального анализа BCP на ультракоротких (1 минута) отрезках представляется перспективным для практического применения, в частности, в носимых устройствах [31].

Из сильных сторон исследований долгосрочной диагностической и прогностической ценности нелинейных параметров BCP стоит отметить однородность результатов (снижение энтропийных и фрактальных показателей у пациентов высокого риска BCC). К ограничениям можно отнести малые объемы и клиническую гетерогенность выборок большинства исследований. Исходя из этого, перспективным представляется изучение комбинированных моделей на основе фрактальных и энтропийных показателей в когортах с четко стандартизированными клинико-анамнестическими характеристиками для облегчения валидации, синтеза и последующей трансляции результатов в клиническую практику.

Первые систематические исследования краткосрочной предикции BCC с помощью нелинейного анализа BCP относятся к 2010-м годам. Выделяется серия работ E.Ebrahimzadeh et al. от 2014-2019 гг., выполненная на базе данных MIT-BIH (35-40 записей ХМ с зарегистрированной ФЖ и 18 записей синусового ритма без ЖА), в ходе которой была разработана и усовершенствована методика предикции BCC на основе комбинации общепризнанных (временные и частотные показатели) и новых нелинейных (ширина и длина облака на графике Пуанкаре, показатель α DFA) параметров BCP и применения методов машинного обучения (многослойного перцептрона, опорных векторов, k-ближайших соседей и mixture of experts), что позволило добиться предикции ФЖ за 13 минут до ее развития [32-

34]. Обращает на себя внимание, что показатель α_1 DFA перед развитием ФЖ был достоверно выше (1,12 против 0,83 у здоровых субъектов), в отличие от исследований долгосрочного риска BCC. Стоит отметить, что в ранней работе [32] указана чувствительность 83,75% и крайне низкая специфичность 0,159%, что является либо ошибкой расчета, либо результатом переобучения классификатора в сторону максимальной чувствительности в ущерб специфичности; в дальнейших работах ошибка не повторялась.

Также представляет интерес исследование M.Shi et al. от 2020 года на основе той же базы данных (20 записей с эпизодами ФЖ и 18 контрольных записей без ЖА). Новизна исследования заключалась в применении метода ансамблевой эмпирической модовой декомпозиции (EEMD) для обработки данных BCP. Классификационная модель на основе энтропийных показателей и метода k-ближайших соседей продемонстрировала более высокую прогностическую точность на первом 2-минутном интервале перед ФЖ (94,7%) по сравнению с моделью на основе общепризнанных линейных параметров (86,8%), для комбинированной модели был получен еще более высокий результат (96,1%). Наилучшими энтропийными показателями по точности стали FuEn и улучшенная MPE. Значимые изменения показателей обнаруживались за 14 минут до развития ФЖ. Сильной стороной исследования является метод EEMD - адаптивный и устойчивый

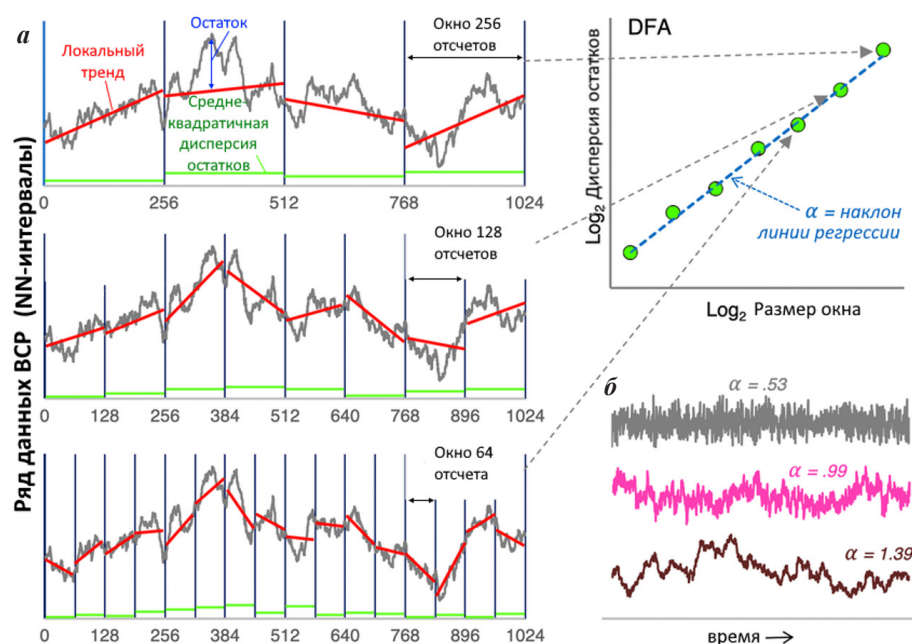


Рис. 7. Метод анализа детрендированных флуктуаций. Алгоритм метода (а): оценка дисперсии остатков (отклонений от локального тренда) на разных временных масштабах, график выраженности дисперсии в зависимости от масштаба и линия регрессии, аппроксимирующая зависимость дисперсии от масштаба. Наклон линии отражает степень самоподобия на разных временных масштабах (фрактальность). Примеры сигналов с разными уровнями самоподобия (б): малое значение α отражает преобладание мелких колебаний при недостатке долговременных закономерностей (хаотичность сигнала), α около единицы отражает сбалансированность размаха колебаний и их частоты (фракталоподобный характер сигнала), высокое значение α свидетельствует о выраженных долговременных закономерностях при недостатке мелких колебаний (ригидность, «память» сигнала). Адаптировано из [45].

к шуму, что делает его потенциально перспективным для носимых устройств [35].

Результаты исследования J.Yang et al. от 2023 г. продемонстрировали качественный скачок в возможностях раннего обнаружения ВСС. Авторами был предложен новый нелинейный многомасштабный показатель Sv, рассчитываемый на основе графиков Пуанкаре. На основе той же базы данных MIT-BIH (20 записей ХМ с ФЖ, 18 без зарегистрированных ЖА) с помощью комбинированной модели, включавшей Sv, ShanEn и SDNN, и классификатора на основе метода опорных векторов была достигнута прогностическая точность в 91,22% за 60-70 минут до начала ВСС, что дает в 5 раз больший запас времени по сравнению с предыдущими исследованиями [36].

Стоит отметить особенности этого и предыдущих исследований краткосрочной предикции ВСС: хорошая стандартизация за счет применения общепризнанных баз данных, но в то же время малый объем выборки (35-40 записей). Данные методики могут быть полезными для применения в устройствах мониторинга ЭКГ у пациентов высокого СС риска, исходя из чего перспективным представляется изучение метода EEMD и комбинированных моделей на основе показателей DFA и Sv на записях ЭКГ различного качества и продолжительности, а также у пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками, для определения границ практической применимости.

Энтропия и фрактальные свойства процесса реполяризации

Оригинальный подход к нелинейному анализу ЭКГ-данных был предложен D.DeMazumder et al. в 2016 году [37]. Согласно гипотезе исследователей, степень повторяемости паттернов реполяризации желудочков, оцениваемая через вариабельность интервала QT, отражает состояние регуляторных систем

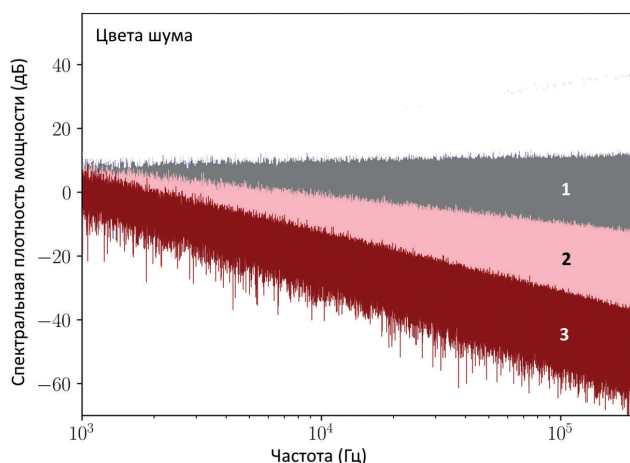


Рис. 8. Цвета шума. 1 - белый шум, характерный для случайных процессов с отсутствием автокорреляции. 2 - розовый «фрактальный» шум вида $1/f$, характерный для многих нормально функционирующих систем с иерархическими уровнями контроля и сбалансированностью автокорреляции. 3 - броуновский («коричневый» или «красный») шум, характерный для систем с сильной зависимостью от предыдущих состояний и выраженной автокорреляцией. Адаптировано из [46].

организма. Предложенный индекс энтропии реполяризации (авторское название EntropyXQT) является улучшенной версией SampEn и оценивает сложность и повторяемость паттернов реполяризации сердца на основе анализа вариабельности интервала QT на ЭКГ, отражая таким образом вложенные периодические колебания длительности интервалов. Вследствие особенностей методики расчета показатель может считаться «гибридным», отражающим не только сложность, но и фрактальность (масштабную инвариантность) свойства динамики сердца.

Изучение EntropyXQT в качестве предиктора риска опасных ЖА проводилось в рамках исследования PROSe-ICD [38]. В качестве первичной конечной точки исследования было выбрано первое обоснованное срабатывание ИКД по поводу ЖТ или ФЖ, в качестве вторичной - комбинация первичной точки и смерти от любых причин. За период наблюдения 45 ± 24 мес первичной конечной точки достигли 134 пациента, вторичной - 300 (166 пациентов умерли без срабатывания ИКД). Прогностическая ценность показателя EntropyXQT была изучена с помощью двух моделей: Сизтлской модели сердечной недостаточности (SHFM) [39] и базовой модели, включавшей клинико-лабораторные данные и общепризнанные ЭКГ-показатели: данные BCP, длительность QRS, наличие поздних потенциалов и параметры реполяризации (QTc, QT/RR, QTVi). Была выявлена независимая корреляция высоких значений показателя EntropyXQT (пятый квинтиль) с увеличенным более чем 3-кратно повышенным риском срабатывания ИКД, в том числе после коррекции с учетом 30 дополнительных параметров. Помимо этого, была установлена независимость прогностической ценности EntropyXQT от других параметров, в том числе отражающих процесс реполяризации (QTVi). При добавлении показателя EntropyXQT к базовой модели отмечалось улучшение реклассификации на 31-36%, к Сизтлской модели сердечной недостаточности - на 40%. Отмечается потенциальная ценность EntropyXQT для первичной профилактики ВСС, высокая помехоустойчивость и легкость расчета на основе коротких ЭКГ-записей, непротиворечивость с предыдущими исследованиями энтропийных показателей сердечной деятельности для прогнозирования патологических состояний [40, 41].

Заслуживает упоминания исследование М.Муругарпан et al. от 2020 года, посвященное нелинейному анализу сегмента R-Tend с целью краткосрочной предикции ВСС и выполненное на основе базы MIT-BIH (18 записей ХМ с ФЖ, 18 контрольных записей без зарегистрированных ЖА). Для пяти 1-минутных отрезков ретроградно от момента начала ФЖ рассчитывались ApEn, SampEn, старший показатель Ляпунова и показатель Херста. Таким образом, были учтены и энтропийные, и фрактальные показатели сигнала. Для решения задачи предикции ВСС применялись методы машинного обучения: субтрактивной нечеткой кластеризации, нейронечеткой кластеризации и опорных векторов. Наилучшие результаты были получены для метода опорных векторов: прогностическая точность на 5-й минуте перед развитием ФЖ составила 100% для SampEn, 98,68% для ApEn, 97,37% для старшего показателя Ляпунова и

94,74% для показателя Херста. Обращает на себя внимание крайне высокая точность, полученная для $ApEn$ и $SampEn$, несмотря на менее впечатляющие результаты для этих показателей в исследованиях краткосрочной предикции ВСС по данным ВСР. Сильной стороной исследования является научная новизна методики анализа сегмента R-Tend, ограничением - малый размер выборки, обусловленный использованием базы данных MIT-BIH SCD [42].

Особый интерес представляет динамика нелинейных показателей ВСР при долгосрочном риске и непосредственной угрозе ВСС: тогда как одни параметры энтропии демонстрировали снижение в долгосрочном периоде, для других был характерен резкий рост непосредственно перед фатальной ЖА. Для энтропии фазы реполяризации такое противоречие не наблюдалось.

С клинической точки зрения это может отражать два взаимодополняющих патологических процесса.

- хронический этап (снижение энтропии) - утрата «здорового хаоса» сердечного ритма, характерного для эффективной работы автономной нервной системы [43], что согласуется с известным феноменом обеднения адаптационных резервов у пациентов с ХСН или после перенесенного ИМ;
- острый этап (рост энтропии ВСР и реполяризации) - отражение критической ЭНМ и нарастающей гетерогенности электрических процессов, создающей субстрат для фатальных аритмий, что соответствует теории «критического замедления» в переходных состояниях сложных систем.

Важно отметить, что краткосрочный рост был наиболее выражен для многомасштабных и адаптивных показателей ($IMPE$, $FuEn$) ВСР, тогда как традиционные мономасштабные энтропии ($ApEn$, $SampEn$) ВСР были менее информативны. Для энтропии реполяризации $ApEn$ и $SampEn$ демонстрировали значимый рост, предположительно отражая дезорганизацию электрических процессов реполяризации, а не регуляторных воздействий автономной НС.

Аналогичная двухфазность наблюдалась и для фрактальных характеристик:

- оптимальная регуляция ($\alpha DFA \approx 1,0$) соответствует сбалансированному взаимодействию вагусных и симпатических влияний и вложенных контуров регуляции СС системы (спектр вида «розовый шум»);
- долгосрочный риск ($\alpha \rightarrow 0,5$; высокая $EntropyXQT$ вследствие потери самоподобных колебаний) характеризует дезинтеграцию регуляторных механизмов, потерю корреляций, случайный характер реакций системы (спектр вида «белый шум»);
- непосредственная угроза ВСС ($\alpha > 1,5$) может отражать симпатическую гиперактивацию с доминированием низкочастотных колебаний, возрастающей «памятью» и ригидностью системы, «запирающей» ее на траектории к патологическому состоянию (спектр вида «коричневый шум») (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к стратификации риска ВСС и жизнеугрожающих ЖА выходят за рамки традиционных ЭКГ-маркеров, предлагая новые методы

анализа ЭНМ. Рассмотренные в обзоре группы новых маркеров отражают различные аспекты аритмогенеза.

Ключевое преимущество векторных параметров ГЭГ заключается в способности количественно оценивать пространственно-временную неоднородность деполяризации и реполяризации, что особенно важно у пациентов с ИБС и неишемическими кардиомиопатиями. Интерпретация этих маркеров требует строгого учета этиологии поражения миокарда вследствие различий прогностической значимости при разных патологиях.

Особенность частотных маркеров ЭНМ связана с их способностью отражать нарушения автономной регуляции и электрическую гетерогенность реполяризации, что является важным компонентом аритмогенеза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью. Клиническое внедрение частотных маркеров ЭНМ требует стандартизации методов регистрации и анализа.

Нелинейные маркеры ЭНМ (энтропия и фрактальные свойства ВСР и отдельных компонентов ЭКГ-сигнала) отражают новый подход к пониманию аритмогенеза, рассматривая его как многоуровневый коллапс адаптивного потенциала СС системы, нарушение баланса между хаосом и порядком и упрощение регуляторных механизмов, когда чрезмерная ригидность управления (гиперсимпатикотония) сочетается с хаосом на микроуровне (электрическая фрагментация). Этот подход является новым и потенциально крайне перспективным, однако требует мультидисциплинарного взаимодействия кардиологов и электрофизиологов с физиками, математиками и специалистами в области информатики.

Проблемы, присущие исследованиям новых маркеров ЭНМ, стандартны для любой активно развивающейся области науки, находящейся в процессе накопления и анализа данных: значительная гетерогенность выборок, отсутствие стандартизированных подходов к получению исследуемых параметров, зачастую - противоречивость результатов. Однако эти проблемы представляются временными, и стоит ожидать их разрешения в процессе перехода к синтезу полученных результатов и выработке способов практического клинического применения.

Перспективным направлением представляется исследование комбинаций маркеров из разных групп с использованием методов машинного обучения для создания моделей долгосрочной стратификации аритмического риска, а также изучение краткосрочных предикторов ВСС у пациентов высокого СС риска, в частности с использованием технологий длительного мониторингирования, носимой медицинской электроники или методов анализа ЭКГ «по требованию».

В целом можно сказать, что новые ЭКГ-маркеры ЭНМ не заменяют, а дополняют традиционные подходы, обеспечивая более глубокое понимание патофизиологии аритмогенеза, что может стать основой для более гибких стратегий профилактики ВСС. Дальнейшие исследования, вероятнее всего, будут направлены на валидацию этих показателей в крупных проспективных когортах и разработку унифицированных алгоритмов для практического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов ДА, Татаринова АА. ЭКГ-стратификация риска внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 77-91 [Stepanov DA, Tatarinova AA. ECG-based risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): 77-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-1213>.
2. Nonlinear Biomedical Signal Processing / ed. by Metin Akay. Vol. 2. Dynamic Analysis and Modelling. New York: IEEE; 2001.
3. Немирко АП, Манило ЛА, Калиниченко АН. Математический анализ биомедицинских сигналов и данных. Москва 2017 [Nemirko AP, Manilo LA, Kalinichenko AN. Mathematical analysis of biomedical signals and data. Moscow 2017. (In Russ.)] ISBN 978-5-9221-1720-3.
4. Wilson FN, Macleod AG, Barker PS, et al. The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am Heart J*. 1934;10: 46-61.
5. Tereshchenko LG, Cheng A, Fetis BJ, et al. Ventricular arrhythmia is predicted by sum absolute QRST integral but not by QRS width. *J Electrocardiol*. 2010;43(6): 548-52. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.07.013>.
6. Tereshchenko LG, Cheng A, Fetis BJ, et al. A new electrocardiogram marker to identify patients at low risk for ventricular tachyarrhythmias: sum magnitude of the absolute QRST integral. *J Electrocardiol*. 2011;44: 208-16. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.08.012>.
7. Tereshchenko LG, McNitt S, Han L, et al. ECG marker of adverse electrical remodeling post-myocardial infarction predicts outcomes in MADIT II study. *PLoS One*. 2012;7(12): e51812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051812>.
8. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, et al. QRS-T angle: a review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19: 534-42. <https://doi.org/10.1111/anec.12206>.
9. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive aCCC Curacy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1234-9>.
10. Waks JW, Sitlani CM, Soliman EZ, et al. Global Electric Heterogeneity risk score for prediction of sudden cardiac death in the general population: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. *Circulation*. 2016;133(23): 2222-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021306>.
11. Waks JW, Hamilton C, Das S, et al. Improving sudden cardiac death risk stratification by evaluating electrocardiographic measures of global electrical heterogeneity and clinical outcomes among patients with implantable cardioverter-defibrillators: rationale and design for a retrospective, multicenter, cohort study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1): 77-89. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0342-2>.
12. Waks JW, Haq KT, Tompkins C, et al. Competing risks in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: Global Electrical Heterogeneity and Clinical Outcomes study. *Heart Rhythm*. 2021;18(6): 977-86. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.03.006>.
13. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2014;124(4): 1770-80. <https://doi.org/10.1172/JCI70085>.
14. 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. *Eur Heart J*. 2017;38(27): 2110-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx161>.
15. Palacios S, Cygankiewicz I, Bayés de Luna A, et al. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2021;11(1): 20546. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99861-1>.
16. Burattini L, Giuliani C. T-wave frequency content evaluation in healthy subjects and patients affected by myocardial infarction. In: Signal Processing: New Research (ed. Naik GR). NY 2013: 79-93.
17. Langner PH, Jr., Geselowitz DB, Mansure FT, et al. High-frequency components in the electrocardiograms of normal subjects and of patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 1961;62(6): 746-55. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(61\)90661-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(61)90661-5).
18. Giuliani C, Agostinelli A, Fioretti S, et al. Abnormal repolarization in the acute myocardial infarction patients: a frequency-based characterization. *Open Biomed Eng J*. 2014;8: 42-51. <https://doi.org/10.2174/1874120701408010042>.
19. Giuliani C, Swenne CA, Man S, et al. Predictive power of f99 repolarization index for the oCCC Currence of ventricular arrhythmias. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(2): 152-60. <https://doi.org/10.1111/anec.12274>.
20. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6): 2297-301. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2297>.
21. Pincus SM. Approximate entropy in cardiology. *Herzschr Elektrophys*. 2000;11: 139-50. <https://doi.org/10.1007/s003990070033>.
22. Richman JS., Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6): 2039-49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.
23. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002;89(6): 068102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.068102>.
24. Kobayashi M, Musha T. 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1982;29(6): 456-7. <https://doi.org/10.1109/TBME.1982.324972>.
25. Goldberger AL. Fractal electrodynamics of the heartbeat. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;591: 402-9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb15104.x>.
26. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in non-

- stationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1): 82-7. <https://doi.org/10.1063/1.166141>.
27. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(1): 47-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.47>.
 28. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5): 1395-402. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01171-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01171-8).
 29. Rohila A, Sharma A. Detection of sudden cardiac death by a comparative study of heart rate variability in normal and abnormal heart conditions. *J Appl Biomed*. 2020;40(3): 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2020.06.003>.
 30. Yan SP, Song X, Wei L, et al. Performance of heart rate adjusted heart rate variability for risk stratification of sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1): 144. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03184-0>.
 31. Hernesniemi JA, Pukkila T, Molkari M, et al. Prediction of sudden cardiac death with ultra-short-term heart rate fluctuations. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(9): 2010-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.04.018>.
 32. Ebrahimzadeh E, Pooyan M, Bijar A. A novel approach to predict sudden cardiac death (SCD) using nonlinear and time-frequency analyses from HRV signals. *PLoS One*. 2014;9(2): e81896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081896>.
 33. Ebrahimzadeh E, Fayaz F, Ahmadi F, et al. Linear and nonlinear analyses for detection of sudden cardiac death (SCD) using ECG and HRV signals. *Trends Res*. 2018;1: 1-8. <https://doi.org/10.15761/tr.1000105>.
 34. Ebrahimzadeh E, Foroutan A, Shams M, et al. An optimal strategy for prediction of sudden cardiac death through a pioneering feature-selection approach from HRV signal. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;169: 19-36. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.12.001>.
 35. 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. *Front Physiol*. 2020;11: 118. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00118>.
 36. Yang J, Sun Z, Zhu W, et al. Intelligent prediction of sudden cardiac death based on multi-domain feature fusion of heart rate variability signals. *EURASIP J Adv Signal Process*. 2023;32: 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13634-023-00992-6>.
 37. 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>.
 38. Cheng A, Dalal D, Butcher B, et al. Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter-Defibrillators in primary prevention of sudden cardiac death: study design and cohort description. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1): e000083. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000083>.
 39. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113: 1424-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
 40. DeMazumder D, Lake DE, Cheng A, et al. Dynamic analysis of cardiac rhythms for discriminating atrial fibrillation from lethal ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6: 555-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000034>.
 41. Perkiomäki JS, Couderc JP, Daubert JP, et al. Temporal complexity of repolarization and mortality in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26: 1931-6. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.00298.x>.
 42. Murugappan M, Murugesan L, Jerritta S, et al. Sudden cardiac arrest (SCA) prediction using ECG morphological features. *Arab J Sci Eng*. 2020;46(2): 947-61. <https://doi.org/10.1007/s13369-020-04765-3>.
 43. Buchman TG. Nonlinear dynamics, complex systems, and the pathobiology of critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(5): 378-82. <https://doi.org/10.1097/01.CCC.0000139369.65817.b6>.
 44. Ivanov PCh, Rosenblum MG, Peng CK, et al. Scaling and universality in heart rate variability distributions. *Physica A*. 1998;249: 587-93. [https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(97\)00522-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(97)00522-0).
 45. Rigoli LM, Lorenz T, Coey C, et al. Co-actors exhibit similarity in their structure of behavioural variation that remains stable across range of naturalistic activities. *Sci Rep*. 2020;10(1): 6308. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63056-x>.
 46. The Colors of Noise. Wikimedia Commons, 2015. ACCC Cessed 2025-08-02. Available from https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Colors_of_Noise.png.