

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© А.В. ФРОЛОВ, Т.Г. ВАЙХАНСКАЯ, О.П. МЕЛЬНИКОВА, А.П. ВОРОБЬЕВ, Л.М. ГУЛЬ, 2016  
 © АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2016

**УДК 616.127-07-08**

**DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.3**

## ОТ РИСК-СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ К ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

*Тип статьи: оригинальная статья*

**А.В. Фролов, Т.Г. Вайханская, О.П. Мельникова, А.П. Воробьев, Л.М. Гуть**

ГНУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (директор – академик НАНБ А.Г. Мрочек)  
 Минздрава Республики Беларусь, ул. Р. Люксембург, 110, Минск, 220036, Республика Беларусь

Фролов Александр Владимирович, доктор биол. наук, профессор, заведующий лабораторией,

E-mail: Frolov.Minsk@gmail.com

Вайханская Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

Мельникова Ольга Петровна, ст. науч. сотр.

Воробьев Анатолий Павлович, ст. науч. сотр.

Гуть Людмила Михайловна, науч. сотр.

**Цель.** Разработка математической модели риск-стратификации пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) для первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС).

**Материал и методы.** В исследование включены 267 пациентов с ДКМП (средний возраст  $47,8 \pm 12,1$  года, класс NYHA  $2,9 \pm 0,5$ , фракция выброса левого желудочка  $28,2 \pm 11,1\%$ ). Период наблюдения составил  $36,2 \pm 11,3$  мес. Анализировали клинические, электрокардиографические и эхокардиографические данные. По данным 7-минутной регистрации ЭКГ-12 с помощью оригинальной компьютерной программы «Интекард 7» оценивали маркеры электрической нестабильности миокарда: микровольтную альтернацию T-зубца, турбулентность сердечного ритма, дисперсию интервалов QT/QT, ускорение/замедление сердечного ритма и др.

**Результаты.** В периоде наблюдения у 86 (32,2%) пациентов были зафиксированы неблагоприятные тахикардические события, которые были приняты в качестве первичных конечных точек для многофакторного анализа Кокса: устойчивая желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, эпизоды шоковой терапии имплантированными устройствами и ВСС. В результате анализа отношения шансов выявлены независимые прогностические маркеры, которые включены в модель пропорциональных рисков. С использованием Кокс-регрессии разработана технология риск-стратификации, позволяющая ранжировать степень риска на 5 уровней – от низкого до критического. Чувствительность модели – 74%, специфичность – 77%.

**Заключение.** Применение оригинальной модели риск-стратификации позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с ДКМП и стратегию выбора потенциальных кандидатов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть; дилатационная кардиомиопатия; маркеры электрической нестабильности миокарда; риск-стратификация.

## FROM THE RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY TO THE OPTIMAL TREATMENT STRATEGY

**A.V. Frolov, T.G. Vaykhanskaya, O.P. Mel'nikova, A.P. Vorob'ev, L.M. Gul'**

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, 220036, Belarus Republic

Frolov Aleksandr Vladimirovich, Doctor of Biology, Professor, Chief of Laboratory,

E-mail: Frolov.Minsk@gmail.com

Vaykhanskaya Tat'yana Gennad'evna, MD, PhD, Leading Research Associate  
Mel'nikova Ol'ga Petrovna, MD, Senior Research Associate  
Vorob'ev Anatolij Pavlovich, MD, Senior Research Associate  
Gul' Lyudmila Mikhaylovna, MD, Research Associate

**Objective.** To develop a mathematical model of the risk stratification of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) for the primary prevention of sudden cardiac death (SCD).

**Material and methods.** The study included 267 patients with DCM (aged  $47.8 \pm 12.1$  years, NYHA  $2.9 \pm 0.5$ , left ventricular ejection fraction  $28.2 \pm 11.1\%$ ). The follow-up period was  $36.2 \pm 11.3$  months. We analyzed clinical, electrocardiographic and echocardiographic data. By means of ECG-12 during 7 min recording using original software 'Intecard 7' we evaluated markers of myocardial electric instability: microvolt T-wave alternations, heart rate turbulence, dispersion of Q-T/J-T intervals, acceleration and deceleration capacity of the heart rate.

**Results.** At the follow-up in 86 (32.2%) patients tachyarrhythmic adverse events were registered which have been adopted as the primary endpoint for the Cox model analysis: sustained ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, devices shock therapy and sudden cardiac death. An analysis of odds ratios identified independent prognostic markers that are included in the model of proportional hazards. As a result of Cox-regression analysis the model of risk stratification was created which allows to rank a risk degree into 5 levels from low to critical. Model sensitivity was 74%, specificity – 77%.

**Conclusions.** Application of the original model of risk stratification will allow to optimize the general management in DCM and the strategy of timely selection of potential candidates for implantation of cardioverter-defibrillator for the primary prevention of SCD.

**Keywords:** sudden cardiac death; dilated cardiomyopathy; markers of myocardial electrical instability; risk stratification.

## Введение

Прогнозирование жизнеопасных нарушений сердечного ритма, ассоциированных с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС) является краеугольным камнем современной кардиологии. Примерно 80% случаев ВСС обусловлены ишемической болезнью сердца, из них 65% связаны с остро возникающими нарушениями коронарного кровотока, а 20% приходится на долю некоронарогенной патологии: дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), аритмогенной дисплазии правого желудочка, гипертрофической кардиомиопатии, изолированной некомпактности миокарда левого желудочка и генетически детерминированных ионных каналов. Доминирующими механизмами остановки кровообращения являются нарушения ритма сердца, среди которых до 90% составляют желудочковые тахикардии. Закономерно, что прогностические модели риск-стратификации становятся выходным продуктом многоцентровых рандомизированных исследований с результатами метаанализов известных и множества новых дополнительных факторов риска ВСС и желудочковых тахикардических событий [1–5].

Наиболее изученными и общепризнанными предикторами ВСС являются электрокардиографические (ЭКГ) маркеры, отражающие электрическую нестабильность миокарда и дисфункцию автономной вегетативной регуляции. Среди них микровольтная альтернация T-вол-

ны, дисперсия интервалов Q-T/J-T, турбулентность сердечного ритма, фрагментированный комплекс QRS, индексы ускорения и замедления сердечного ритма (AC/DC). Эти показатели ассоциируются с каскадом различных аритмогенных механизмов – от гетерогенности электрических процессов деполяризации/реполяризации миокарда до вегетативной дисфункции и барорецепторной некомпетентности. В отдельности каждый из вышеперечисленных маркеров обладает определенной прогностической значимостью в отношении опасных желудочковых тахикардий и ВСС [6–15]. Предиктивные свойства ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда основаны на использовании методов оценки нелинейной динамики, применяемых для анализа сложных динамических объектов, к которым, несомненно, относится и сердечно-сосудистая система [16, 17].

В рамках определенного нозологического состояния для практического врача крайне важной задачей является своевременная стратификация пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий для выбора оптимальной тактики лечения. Для решения этой сложной задачи потенциал маркеров электрической нестабильности миокарда до настоящего времени еще полностью не раскрыт.

Целью настоящего исследования явилась разработка математической модели риск-стратификации пациентов с ДКМП для первичной профилактики ВСС.

## Материал и методы

В анализ включены 267 пациентов с ДКМП (класс NYHA  $2,9 \pm 0,5$ , возраст  $47,8 \pm 12,1$  лет, 190 (71,2%) мужчин, фракция выброса левого желудочка  $28,2 \pm 11,1\%$ ). Диагноз ДКМП верифицирован в соответствии с общепринятыми международными критериями 1999 г. Период наблюдения составил  $36,2 \pm 11,3$  мес. Пациенты получали стандартную базовую терапию сердечной недостаточности:  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, антагонисты альдостерона, диуретики.

Всем больным выполнялось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с помощью аппарата Vivid 7 (General Electric, США) и проводилось суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) (Oxford Medilog, Великобритания). Регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях выполняли с помощью 12-канального цифрового электрокардиографа («Интекард», Республика Беларусь). Длительность записи ЭКГ-12 составляла в среднем 7 мин, из них 5 мин в покое и 2 мин при велоэргометрической нагрузке мощностью 25 Вт. Оценку микровольтной альтернации  $T$ -волны (МАТВ) выполняли по международному стандарту при «разогретой» частоте сердечных сокращений ( $105 \pm 7$  уд/мин) с применением модифицированного метода бегущей средней [6, 7]. Турбулентность сердечного ритма (ТСР) определяли по стандарту, разработанному международной рабочей группой [8]. Методика оценки ТСР позволяет диагностировать дисфункцию барорецепторного контроля гемодинамики при наличии желудочковой эктопии. Дисперсию интервалов  $Q-T$  и  $J-T$  ( $dQ-T/dJ-T$ ) вычисляли как разность между максимальными и минимальными значениями этих интервалов [9]. Для повышения точности идентификации окончания  $T$ -зубца применяли оригинальный тангенциальный метод подгонки. Для анализа состояния вегетативной нервной регуляции использовали метод оценки ускорения/замедления сердечного ритма (АС/ДС), разработанный А. Bauer et al. [11]. Для этого последовательность  $R-R$ -интервалов фрагментировалась на участки ускорения и торможения. Далее с помощью фазового выпрямления сигнала получали кривые волновых колебаний, по которым рассчитывали ускорение (АС) и замедление (ДС) ритма. Параметр ДС отражает активность вагусного контроля регуляции гемоди-

Таблица 1

### Маркеры риска внезапной сердечной смерти с указанием общепринятых референтных значений

Маркеры риска внезапной сердечной смерти	Физиологические нормы
Фракция выброса левого желудочка, %	> 55
Длительность комплекса $QRS$ , мс	< 120
Микроальтернация $T$ -зубца, мкВ	< 45
Турбулентность сердечного ритма	
TCP onset – начало, %	< 0
TCP slope – наклон, мс/ $R-R$	> 2,5
Дисперсия интервала $Q-T$ , мс	< 65
Дисперсия интервала $J-T$ , мс	< 65
Замедление ритма, мс	> 4,5

намики. При снижении ДС менее 4,5 мс фиксировали вагусную дисфункцию регуляции сердечного ритма, которая является одним из доказанных механизмов, индуцирующих сердечные аритмии. В таблице 1 приведен перечень использованных при построении модели риск-стратификации маркеров электрической нестабильности миокарда, автономной вегетативной дисфункции и общепринятого критерия риска (показателя систолической дисфункции) – фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Комплекс электрокардиографических маркеров (МАТВ, TCP, АС/ДС,  $QRS$ ,  $dQ-T/dJ-T$ ) определяли с помощью разработанной нами компьютерной программы «Интекард 7» [18].

Математическую модель риск-стратификации пациентов с ДКМП разрабатывали с применением логистической регрессии пропорциональности рисков Кокса, в которой маркерам электрической нестабильности миокарда присваивали бинарные значения: 1 – в случае, если маркер выходит за пределы допустимого референтного значения, или 0 – если показатель в пределах нормы. Статистическая обработка выполнена с использованием прикладного пакета Statistica 8 (StatSoft Inc., США). При проверке статистических гипотез принят критический уровень значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты

В период наблюдения у 86 (32,2%) пациентов с ДКМП были зафиксированы тахикардические события и неблагоприятные клинические исходы: документированная ВСС; эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ), выявленные по данным ХМ

Таблица 2

**Результаты регрессионного Кокс-анализа первичных конечных точек у пациентов с дилатационной кардиомиопатией**

Номер переменной	Параметры (переменные), независимые предикторы переменной	ОШ	95% ДИ	ln ОШ	Значение <i>p</i>
$x_1$	Показатель систолической дисфункции (ФВ ЛЖ)	6,86	2,04–15,9	1,93	0,000
$x_2$	Микровольтная альтернация <i>T</i> -волны	10,70	4,95–26,6	2,37	0,000
$x_3$	Патологическая турбулентность ритма ( $TO > 0$ или $TS < 2,5$ мс/ <i>RR</i> )	8,43	3,07–19,9	2,13	0,001
$x_4$	Дисперсия интервала <i>Q–T</i>	2,71	1,27–5,29	0,99	0,017
$x_5$	Индекс замедления сердечного ритма	1,63	0,85–3,12	0,49	0,020
$x_6$	Ширина комплекса <i>QRS</i>	8,25	2,74–25,2	2,11	0,000
$x_7$	Желудочковая экстрасистолия	2,92	1,68–5,07	1,07	0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ЭКГ или телемониторинга имплантированных устройств; эпизоды шоковой терапии ЖТ/ФЖ (разряды кардиовертеров-дефибрилляторов или ресинхронизирующих устройств с функцией дефибриллятора). Вышеперечисленные события приняты в качестве первичных конечных точек для корреляционного и регрессионного анализа.

В результате корреляционного анализа Спирмена была выявлена положительная корреляция тахикардических событий (пациенты с синусовым ритмом – 73,3%) с позитивным тестом МАТВ и патологической ТСР ( $k_s = 0,49, p < 0,001$ ), а также с дисперсией интервала *Q–T* ( $k_s = 0,43, p < 0,009$ ). Отрицательная корреляция ( $k_s = -0,63, p < 0,0001$ ) тахикардий и ФВ ЛЖ была обнаружена при анализе всего массива исследуемых.

С помощью двупольных таблиц сопряженностей вычислены отношения шансов для анализируемых показателей, результаты представлены в таблице 2. Так как между дисперсией интервала *Q–T* и дисперсией интервала *J–T* обнаружена высокая корреляционная связь, в модель анализа включили только параметр *dQ–T*.

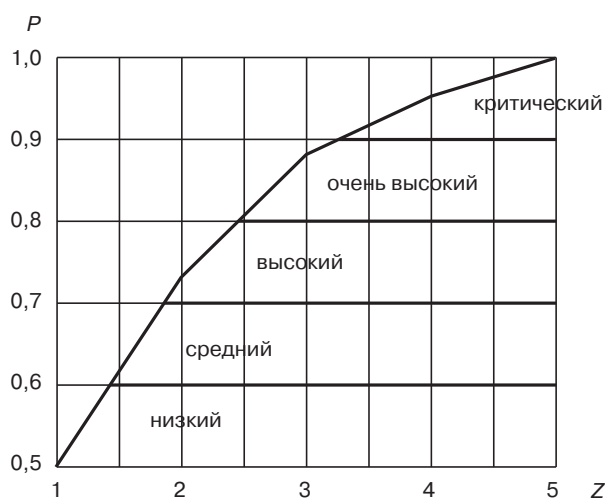
С учетом полученных данных построена регрессионная Кокс-модель пропорциональности рисков, где логистическая функция *Z* является результирующим параметром уравнения:

$$Z = 1,93 \cdot x_1 + 2,37 \cdot x_2 + 2,13 \cdot x_3 + 0,99 \cdot x_4 + 0,49 \cdot x_5 + 2,11 \cdot x_6 + 1,07 \cdot x_7, (1)$$

а переменные  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_7$  – предикторами риска согласно нумерации, приведенной в таблице 2.

В общем виде модель Кокса имеет вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, (2)$$



Зависимость вероятности *P* развития неблагоприятных событий (ВСС/ЖТ/ФЖ/разряды имплантированных устройств) от значения логистической функции *Z*

где *P* – вероятность неблагоприятного события (достижение первичных конечных точек), *Z* – логистическая функция.

График логистической функции вероятности развития неблагоприятных событий (ВСС/ЖТ/ФЖ/разряды имплантированных устройств) представлен на рисунке.

Диапазон допустимых значений вероятности *P* разделен на квантили уровней риска: низкий 0,5–0,6, средний 0,61–0,7, высокий 0,71–0,8, очень высокий 0,81–0,9 и критический 0,91–1,0.

Таким образом, приоритетная прогностическая значимость была определена для четырех анализируемых параметров. Среди них ЭКГ-предикторы: МАТВ, ТСР, ширина *QRS*, а также ЭхоЭКГ-предиктор – систолическая дисфункция левого желудочка. Чувствительность разработанной модели стратификации риска составила 74%, специфичность – 77%. Вероятность прогноза неблагоприятных событий – 85%.

## Обсуждение

Прогнозирование ВСС и жизнеопасных желудочковых тахикардий является актуальной проблемой в кардиологии. Например, в США 3/4 пациентов с коронарной болезнью сердца погибают внезапно, это составляет 310 тыс. летальных случаев в год. Не являются исключением и больные с некоронарогенной патологией. У 1/3 обследованных нами пациентов с ДКМП зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы в 3-летнем периоде наблюдения. Подобные результаты анализа получены рядом авторов многоцентровых исследований [19, 20]. Возникает естественный вопрос: почему у 2/3 пациентов заболевание приобретает хронический характер эволюционного развития, а у 1/3 больных с такой же патологией развиваются кардиоваскулярные катастрофы?

Это вызов кардиологии XXI века. По данным H.J.J. Wellens et al. (2014 г.), в настоящее время 85% случаев ВСС регистрируется у лиц без прижизненной диагностики морфоструктурной или функциональной патологии сердца и у пациентов с сохраненной сократительной функцией миокарда. К сожалению, в фокусе потенциального клинического внимания кардиологов-аритмологов пока находится всего 15% пациентов с манифестирующими признаками сердечно-сосудистой патологии [21].

Решение проблемы риск-стратификации пациентов лежит в плоскости многофакторного моделирования, так как пока еще не найден уникальный и достоверно универсальный показатель, служащий идеальным критерием риска. N. Dagues и G. Hindrics в результате анализа нескольких исследований собрали достаточную доказательную базу в пользу несостоятельности парадигмы универсального применения выраженной систолической дисфункции левого желудочка в качестве базового прогностического маркера ВСС. Этот показатель уже более двух десятилетий используется как основной критерий во множестве проспективных рандомизированных исследований. Ученые продемонстрировали снижение приоритетной значимости сократительной дисфункции левого желудочка как лидирующего предиктора ВСС, так как, согласно результатам проведенных исследований, в 6 из 7 зарегистрированных случаев внезапной смерти они отмечали нормальную либо умеренно сниженную ФВ ЛЖ. А у пациентов с ФВ ЛЖ менее 30%, которым были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) в целях первичной профилактики, приборы не срабатыва-

ли в силу объективных причин: отсутствовала точка приложения — не регистрировались ЖТ/ФЖ и, соответственно, не фиксировались разряды КВД [22]. Из этого следует, что в модель риск-стратификации необходимо дополнительно включать информацию или факторы, функционально связанные с (или обусловленные) желудочковыми тахикардиями. Таким информационным субстратом служат маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) — ЭКГ-предикторы, которые и были использованы в нашем исследовании, поскольку их высокая прогностическая значимость и информативность, технологичность и неинвазивность уже были убедительно продемонстрированы в многоцентровых рандомизированных исследованиях [22–28]. Наиболее мощную доказательную базу получил показатель микровольтной альтернации *T*-волны, рекомендованный Американской ассоциацией кардиологов к практическому применению в качестве предиктора опасных желудочковых тахикардий (класс IIа показаний, уровень доказательности А). Исследователи R. Verrier и T. Nieminen (2010 г.) и другие авторы даже рекомендуют рассматривать снижение МАТВ в качестве антиаритмической цели [23]. Предиктивная значимость показателей ТСР, дисперсии интервала *Q–T*, усредненной ЭКГ и барорецепторной чувствительности пока ограничена классом II с уровнем доказательности В. Исследования, накопление и анализ данных в области риск-маркеров продолжаются.

Наиболее широко прогностические качества маркеров ЭНМ изучены у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В исследованиях EMIAT, MRFAT, SGHMS установлено, что в группе летальных исходов у пациентов с ФВ ЛЖ менее 30% частота ВСС была сопоставима с частотой ВСС в группе пациентов с ФВ ЛЖ более 30% и позитивным тестом МАТВ и/или патологической ТСР [24–26]. Такие результаты демонстрируют высокую прогностическую значимость маркеров ЭНМ, отражающих гетерогенность процессов реполяризации и барорецепторную дисфункцию.

В 1980-х гг. была доказана важная роль вегетативной нервной регуляции при прогнозировании исходов заболевания. Так, симпатовагусный дисбаланс признан независимым предиктором кардиоваскулярных катастроф. Обычно вегетативная регуляция оценивается методом вариабельности сердечного ритма. Однако недостатком этого метода является требование стационарности сердечного ритма, а при желудочковых аритмиях такое условие не соблюдается. Метод оценки ин-

дексов ускорения/замедления сердечного ритма (AC/DC), разработанный A. Bauer et al. (2006 г.), лишен данного недостатка и пригоден к использованию при нарушениях сердечного ритма. Параметры AC/DC обладают высокими прогностическими качествами. Как продемонстрировали исследования, при снижении показателя замедления ритма (DC менее 4,5 мс), отражающем вагусную вегетативную дисфункцию регуляции гемодинамики, 2-летняя летальность пациентов после перенесенного ИМ составила 22%, в то же время при физиологически состоятельной вагусной регуляции (DC более 4,5 мс) – всего 2% [11]. Частота случаев дисфункции вагусной регуляции у пациентов с ДКМП и зафиксированными конечными точками составила около 50%.

В результате анализа многоцентровых исследований, по мере накопления новых научных данных обновляются европейские рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВСС [27, 28]. Разработанная нами модель риск-стратификации пациентов с ДКМП в целях первичной профилактики ВСС в будущем имеет дальнейшие перспективы улучшения прогностических свойств. Во-первых, модель может дополняться новыми предикторами риска. Во-вторых, алгоритм оценки МАТВ в условиях частой желудочковой экстрасистолии может быть оптимизирован по стандартам более строгой адаптации к эктопическим воздействиям. В-третьих, при расчете замедления ритма DC следует изучить и применить более точные параметры усреднения сигнала. В-четвертых, следует выяснить, какой продолжительности (короткие 7-минутные или суточные) записи ЭКГ обеспечивают более точный прогноз и информативность.

Разработанная нами модель риск-стратификации пациентов с ДКМП предназначена для выбора потенциальных кандидатов на имплантацию КВД с целью первичной профилактики ВСС. Технология риск-стратификации пациентов с ДКМП, с одной стороны, создана для повышения эффективности первичной профилактики ВСС, а с другой – для уменьшения количества ложноположительных превентивных имплантаций КВД, что сопряжено со снижением качества жизни пациентов и необоснованными экономическими потерями.

### Заключение

В результате исследования:

1) разработана компьютерная программа оценки комплекса ЭКГ-маркеров электричес-

кой нестабильности миокарда, вегетативной и барорецепторной дисфункции регуляции: микровольтной альтернации Т-волны, турбулентности сердечного ритма, дисперсии интервалов Q–T/J–T, индексов ускорения/замедления сердечного ритма;

2) создана математическая модель риск-стратификации пациентов с ДКМП для первичной профилактики с 5-уровневой градацией вероятности риска развития ВСС/ЖТ/ФЖ/разрядов КВД – от низкого до критического.

Высокий, очень высокий и критический уровни риска, согласно расчетным значениям логистической функции в Кокс-модели, целесообразно учитывать при принятии решения о необходимости имплантации КВД у пациентов с ДКМП с целью первичной профилактики ВСС.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

1. D'Agostino R.B. Sr, Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score: results of multiple ethnic group investigation. *JAMA*. 2001; 286 (2): 180–7.
2. Roques F., Michel P., Goldstone A.R., Nashef S.A.M. The logistic EuroSCORE. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (9): 1–2.
3. Levy W., Mozaffarian D., Linker D., Sutradhar S.C., Anker S.D., Cropp A.B. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113 (11): 1424–33.
4. Douglas S. Ezekovitz J. Risk stratification in acute heart failure. *Canadian J. Cardiol.* 2014; 30 (3): 312–9.
5. Mentla S., Eikelboom J., Ruo-Melacini P., Weitz J.I., Anand S.S., Pare G. et al. A risk assessment tool incorporating new biomarkers for cardiovascular events in acute coronary syndromes (OASIS) risk score. *Can. J. Cardiol.* 2016. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
6. Armondas A.A., Tomaselli G.F., Esperer H.D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (2): 207–17.
7. Khaustov A., Nemati S., Clifford G.D. An open-source standard T-wave alternans detector for benchmarking. *Comput. Cardiol.* 2008; 2008: 509–12.
8. Bauer A., Malik M., Schmidt G., Barthel P., Bonnemeier H., Cygankiewicz I. et al. Heart rate turbulence: standards, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (17): 1353–65.
9. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. и др. Динамика дисперсии QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. *Кардиология*. 1998; 7: 43–6.
10. Das M.K., Maskoun W., Shen C., Michael M.A., Suradi H., Desai M. et al. Fragmented QRS in twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 74–80.
11. Bauer A., Kantelhardt J.W., Barthel P., Schneider R., Mäkilä T., Ulm K. et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006; 367 (9523): 1674–81.
12. Бокерия О.Л., Базаев В.А., Санакоев М.К. Микровольтная альтернация Т-волны: механизмы развития и применение как предиктора внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*. 2010; 7 (1): 11–20.

13. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Внезапная сердечная смерть: механизмы развития и стратификация риска. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (3): 5–13.
14. Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.П., Голухова Е.З. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. *Креативная кардиология*. 2012; 2: 30–46.
15. Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П., Гуль Л.М., Коптюх Т.М., Сидоренко И.В., Курушко Т.В. Стратификация риска внезапной смерти пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Вестник аритмологии*. 2014; 77: 24–31.
16. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии. М.: Кворум; 2013.
17. Фролов А.В., Вайханская Т.Г., Марценюк М.А. Риски кардиоваскулярных событий в аспекте теории катастроф. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2014; 10 (11): 32–8.
18. Фролов А.В., Мрочек А.Г., Вайханская Т.Г. и др. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение. Минск: Белорусская наука; 2014.
19. Okutucu S., Oto A. Risk stratification in non-ischemic dilated cardiomyopathy: current perspectives. *Cardiol. J.* 2010; 17 (2): 219–29.
20. O'Machony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastasakis A., Rapezzi C. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk – SCD). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (30): 2010–20.
21. Wellens H.J.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser S.H. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for future. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (25): 1642–51.
22. Dagnes N., Hindrics G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur. Heart J.* 2013; 34 (26): 1964–71.
23. Verrier R., Nieminen T. T-wave alternans as a therapeutic marker for antiarrhythmic agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (6): 544–54.
24. Bauer A., Barthel P., Muller A., Ulm K., Huikuri H., Malik M., Schmidt G. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function: retrospective analysis of independent trials. *J. Electrocardiol.* 2009; 42: 597–601.
25. Sulimov V., Okisheva E., Tsaregorodsev D. Non-invasive risk stratification for cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace*. 2012; 14 (12): 1786–92.
26. Wölbers M., Koller M.T., Stel V.S., Schaer B., Jager K.J., Leffondré K., Heinze G. Competing risk analysis: objectivities and approaches. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (42): 2936–41.
27. Kraier K., Scholten M.F., Tijssen J.G., Theuns D.A., Jordaens L.J., Wilde A.A., van Dessel P.F. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. *Europace*. 2014; 16 (1): 40–6.
28. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
7. Khaustov A., Nemati S., Clifford G.D. An open-source standard T-wave alternans detector for benchmarking. *Comput. Cardiol.* 2008; 2008: 509–12.
8. Bauer A., Malik M., Schmidt G., Barthel P., Bonnemeier H., Sygankiewicz I. et al. Heart rate turbulence: standards, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (17): 1353–65.
9. Makarycheva O.V., Vasil'eva E.Yu., Radzevich A.E. et al. Dynamics of QT dispersion in acute myocardial infarction and its prognostic value. *Kardiologiya*. 1998; 7: 43–6 (in Russ.).
10. Das M.K., Maskoun W., Shen C., Michael M.A., Suradi H., Desai M. et al. Fragmented QRS in twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 74–80.
11. Bauer A., Kantelhardt J.W., Barthel P., Schneider R., Mäkkikallio T., Ulm K. et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006; 367 (9523): 1674–81.
12. Bockeria O.L., Bazaev V.A., Sanakoev M.K. T-wave microvolt alternation: mechanisms and application as a predictor of sudden cardiac death. *Annaly aritmologii*. 2010; 7 (1): 11–20 (in Russ.).
13. Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Sudden cardiac death: mechanisms and risk stratification. *Annaly aritmologii*. 2012; 9 (3): 5–13 (in Russ.).
14. Gromova O.I., Aleksandrova S.A., Makarenko V.P., Golukhova E.Z. Modern predictors of the life-threatening arrhythmias. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012; 2: 30–46 (in Russ.).
15. Vaykanskaya T.G., Frolov A.V., Mel'nikova O.P., Gul' L.M., Koptuykh T.M., Sidorenko I.V., Kurushko T.V. Risk stratification of sudden cardiac death of patients with dilated cardiomyopathy. *Vestnik aritmologii*. 2014; 77: 24–31 (in Russ.).
16. Simonenko V.B., Shirokov E.A., Frolov V.M. Clinical crisisology in cardioneurology. Moscow: Kvorum; 2013 (in Russ.).
17. Frolov A.V., Vaykanskaya T.G., Martsenyuk M.A. Risks of cardiovascular events in the aspect of catastrophe theory. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina*. 2014; 10 (11): 32–8 (in Russ.).
18. Frolov A.V., Mrochek A.G., Vaykanskaya T.G. et al. Electrical instability of the myocardium: mechanisms of development, diagnosis, clinical significance. Минск: Belaruskaya navuka; 2014 (in Russ.).
19. Okutucu S., Oto A. Risk stratification in non-ischemic dilated cardiomyopathy: current perspectives. *Cardiol. J.* 2010; 17 (2): 219–29.
20. O'Machony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastasakis A., Rapezzi C. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk – SCD). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (30): 2010–20.
21. Wellens H.J.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser S.H. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for future. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (25): 1642–51.
22. Dagnes N., Hindrics G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur. Heart J.* 2013; 34 (26): 1964–71.
23. Verrier R., Nieminen T. T-wave alternans as a therapeutic marker for antiarrhythmic agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (6): 544–54.
24. Bauer A., Barthel P., Muller A., Ulm K., Huikuri H., Malik M., Schmidt G. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function: retrospective analysis of independent trials. *J. Electrocardiol.* 2009; 42: 597–601.
25. Sulimov V., Okisheva E., Tsaregorodsev D. Non-invasive risk stratification for cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace*. 2012; 14 (12): 1786–92.
26. Wölbers M., Koller M.T., Stel V.S., Schaer B., Jager K.J., Leffondré K., Heinze G. Competing risk analysis: objectivities and approaches. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (42): 2936–41.
27. Kraier K., Scholten M.F., Tijssen J.G., Theuns D.A., Jordaens L.J., Wilde A.A., van Dessel P.F. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. *Europace*. 2014; 16 (1): 40–6.
28. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.

## References

1. D'Agostino R.B. Sr, Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score: results of multiple ethnic group investigation. *JAMA*. 2001; 286 (2): 180–7.
2. Roques F., Michel P., Goldstone A.R., Nashef S.A.M. The logistic EuroSCORE. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (9): 1–2.
3. Levy W., Mozaffarian D., Linker D., Sutradhar S.C., Anker S.D., Cropp A.B. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113 (11): 1424–33.
4. Douglas S. Ezekovitz J. Risk stratification in acute heart failure. *Canadian J. Cardiol.* 2014; 30 (3): 312–9.
5. Mentla S., Eikelboom J., Ruo-Melacini P., Weitz J.I., Anand S.S., Pare G. et al. A risk assessment tool incorporating new biomarkers for cardiovascular events in acute coronary syndromes: the organization to assess strategies in ischemic syndromes (OASIS) risk score. *Can. J. Cardiol.* 2016. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
6. Armoundas A.A., Tomaselli G.F., Esperer H.D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (2): 207–17.

Поступила 04.05.2016

Принята к печати 19.05.2016