

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.318-001.18

Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий

*О. И. Громова**, *С. А. Александрова*, *В. Н. Макаренко*, *Е. З. Голубова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и зачастую успешное хирургическое лечение, больные, перенесшие инфаркт миокарда, имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти. В основе фатальных аритмий у этой категории больных лежат два различных электрофизиологических варианта: острая ишемия миокарда, приводящая к его электрической нестабильности, и наличие анатомического субстрата (чаще всего это рубец после ранее перенесенного инфаркта миокарда), который обуславливает неоднородность миокарда. Кроме того, выделяют пусковые факторы развития фатальных аритмий — это электролитные, метаболические, нейрогуморальные нарушения, вегетативная дисфункция, прием лекарственных препаратов, влияющих на проводимость и реполяризацию (преимущественно антиаритмиков). Именно комбинация триггерных факторов и уязвимог миокарда способна привести к развитию фатальных аритмий. Наибольший интерес для клиницистов представляет поиск факторов, способных выявить такой уязвимый миокард и достоверно предсказать возможность развития жизнеугрожающих аритмий. В настоящее время имплантация таким больным кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти проводится практически на основании единственного параметра — фракции выброса левого желудочка. Согласно современным международным рекомендациям (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association), фракция выброса левого желудочка 35% или менее является основным показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора у постинфарктных больных. Кроме того, имеет значение функциональный класс по классификации New York Heart Association (NYHA) — II или III, а также время (не менее 40 дней) с момента острого события (класс I; уровень доказанности A). В результате, по данным литературы, срабатывает лишь одно из четырёх имплантируемых устройств, а подавляющее большинство потенциальных «жертв» внезапной смерти остаются без должной профилактики. С целью усовершенствования стратификации риска предложен ряд дополнительных предикторов, призванных выявить возможный миокардиальный субстрат злокачественных аритмий. Это электрокардиографические параметры (альтернация T-волны, электрокардиография высокого разрешения с расчетом поздних желудочковых потенциалов, длительность и дисперсия интервала Q-T), тесты на основе холтеровского мониторирования (вариабельность и турбулентность сердечного ритма), методики визуализации миокарда (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, тканевый доплер) и различные нейрогуморальные маркеры.

В статье представлены патофизиологическое обоснование и методологические аспекты расчета каждого из перечисленных показателей. Кроме того, изложены современные представления о стратификации риска злокачественных аритмий и внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца, а также о значении каждого из прогностических маркеров для отбора пациентов с целью имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, прогностические маркеры, стратификация риска.

In spite of the optimal medication and frequently successful surgical treatment the patients who survived myocardial infarction have higher risk of sudden cardiac death. The basis of fatal arrhythmias in this category of patients has two different electrophysiological variants: acute myocardial ischemia which contributes to

* E-mail: golubjan_4ik@mail.ru

its electrical instability and presence of anatomical substrate (most commonly it is a scar after myocardial infarction in past history) which determines the heterogeneity of myocardium. Besides there are following triggers for fatal arrhythmia development: electrolyte, metabolic, neurohumoral disturbances, vegetative dysfunction, drug administration with the impact on conductivity and repolarization (primarily antiarrhythmics). In particularly, combination of trigger factors and exposed myocardium is likely to result in fatal arrhythmias. Searching for factors which are able to detect such “exposed” myocardium and predict the ability of fatal arrhythmia development are the most interesting for clinicians. At present, the implantation of cardioverter-defibrillator in order to prevent sudden cardiac death in such patients is performed according to the single value – left ventricular ejection fraction. International contemporary recommendations (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) show that left ventricular ejection fraction of 35% or less is the main indication for implantation of cardioverter-defibrillator in postinfarction patients. Besides, functional class II or III of New York Heart Association (NYHA) classification and time (not less than 40 days) from the moment of acute event (class I; evidence grade A) are considered to be significant. As a result, according to literature, only one of four implantable devices works out and the vast majority of potential “victims” of sudden death do not receive adequate prophylaxis. A number of additional predictors for detecting possible myocardial substrates of malignant arrhythmias were proposed in order to improve the risk stratification. These are echocardiographic parameters (T-wave alternation, high resolution electrocardiography with calculation of delayed ventricular potentials, duration and dispersion of Q-T interval, tests based on Holter monitoring (variability and turbulence of cardiac rhythm), methods of myocardial visualization (magnetic resonance tomography, computed tomography, tissue Doppler) and different neurohumoral markers. Pathophysiological background and methodological aspects of calculation for each of above mentioned values. Besides, contemporary concepts about risk stratification of malignant arrhythmias and sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease and about the value of each prognostic marker for patient selection for the purpose of cardioverter-defibrillator implantation.

Key words: sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, prognostic marker, risk stratification.

Жизнеугрожающими, или злокачественными, аритмиями называют нарушения ритма сердца, способные привести к острому нарушению гемодинамики, а при достаточной продолжительности и отсутствии экстренной помощи — к летальному исходу. Это в первую очередь устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), а также брадиаритмии и электромеханическая диссоциация, которая чаще всего является исходом вышеназванных тахиаритмий. Все эти нарушения ритма лежат в основе понятия «внезапной сердечной смерти» (ВСС), то есть смерти от кардиальных причин, развившейся в течение часа с момента возникновения острых симптомов, независимо от наличия предшествующего заболевания сердца [47]. Таким образом, внезапная сердечная смерть является одним из клинических эквивалентов жизнеугрожающих аритмий. Кроме того, исходом жизнеугрожающих аритмий могут быть успешные реанимационные мероприятия, синкопальные состояния или разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД).

Среди причин ВСС первое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острый инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в лечении острого коронарного синдрома и усовершенствовании оказания неотложной помощи, встречаемость внезапной сердечной смерти продолжает оставаться высокой. По данным организаций неотложной помощи, в странах Северной Америки и Европы регистрируется от 50 до 100 случаев внезапной сердечной смерти на 100 тыс. населения [16]. Помимо ишемической болезни сердца наиболее частыми причинами развития внезапной сердечной смерти являются неишемические кардиомиопатии, воспалительные заболевания миокарда, декомпенсированные приобретенные пороки сердца, а также относительно редкие генетические anomalies строения ионных каналов [33].

Одним из немногих средств «спасения» от злокачественных аритмий служит ИКВД. При помощи автоматической диагностики аритмии и немедленной дефибрилляции может быть купирован любой

потенциально обратимый эпизод аритмии. Клиническая задача сводится к решению вопроса, кому и когда следует имплантировать антиаритмическое устройство. В настоящее время отбор пациентов для первичной профилактики ВСС проводится преимущественно на основании систолической функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ 35% или менее) и сердечной недостаточности (II или III функциональный класс по классификации NYHA). Тем не менее последние исследования указывают на ограничения как в чувствительности, так и специфичности этих показателей. Процент больных, получивших эффективную электротерапию после установки ИКВД, невелик (31% – в первый год, впоследствии – 5% ежегодно), тогда как аритмическая смертность продолжает оставаться высокой и среди пациентов с низким риском. Все эти факты указывают на необходимость совершенствования стратификации риска и поиска новых прогностических маркеров.

В данной статье изложено современное представление о стратификации риска злокачественных аритмий и внезапной сердечной смерти у больных ИБС, а также о значении каждого из прогностических маркеров для отбора пациентов для имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

Фракция выброса левого желудочка

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) служит своеобразной «точкой отсчета» для стратификации риска злокачественных аритмий. Так, ФВ ЛЖ от 40 до 30% и ниже считается «критической» на основании данных рандомизированных исследований группы MADIT, показавших улучшение выживаемости у больных этой категории после установки ИКВД, ФВ ЛЖ 35% или менее является основным показанием для имплантации ИКВД у постинфарктных больных согласно современным международным рекомендациям [14].

По результатам крупного рандомизированного исследования VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion), влияние ФВ ЛЖ на риск развития ВСС наибольшее в первые 6 мес после острого события [36]. В то же время рандомизированное исследование DINAMIT, в которое были включены пациенты в ранние сроки (6–40 дней) после ИМ, не выявило улучшения выживаемости (в течение 30 мес) в результате установки ИКВД на основании низкой ФВ ЛЖ и нарушенной вегетативной регуляции. Этот парадокс лишней раз указывает на несовершенство существующих подходов к первичной профилактике ВСС и важность временного показателя в отношении постинфарктных больных. Объяснение, вероятно, кроется в изменчивости факторов риска по прошествии времени после ИМ, что соответствует изменению клинического состояния больного [37].

Таким образом, несмотря на очевидную значимость, изолированное применение определения фракции выброса для отбора пациентов для установки ИКВД не приводит к желаемому результату. Число эффективных разрядов в этой группе больных остается относительно небольшим. Тогда как абсолютное число случаев ВСС выше в группе больных с относительно сохранной функцией ЛЖ.

Функциональный класс по New York Heart Association (NYHA)

Этот простой клинический показатель, отражающий степень сердечной недостаточности, немаловажен для стратификации риска. Доказано, что риск внезапной сердечной смерти выше у больных, имеющих II или III функциональный класс. У пациентов с IV ФК по NYHA ВСС встречается столь же часто, однако летальность в результате прогрессирующей сердечной недостаточности ставит аритмическую смерть на второе место по значимости [1].

Таким образом, в современных клинических рекомендациях по установке

ИКВД пациентам после ИМ для первичной профилактики ВСС учитываются ФВ ЛЖ 35% или менее, II или III функциональный класс по NYHA, а также время (не менее 40 дней) с момента острого события (класс I; уровень доказанности A) [14].

Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ)

Программированная стимуляция желудочков призвана выявить уязвимый миокард, способный в ответ на провоцирующие стимулы запустить устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков. Однако соответствует ли такая реакция миокарда во время ЭФИ возможному развитию событий в будущем — остается не вполне ясным. Ранние исследования по изучению прогностического значения ЭФИ у пациентов после ИМ имели противоречивые результаты, что можно было бы объяснить различиями в протоколах исследования или времени после перенесенного инфаркта миокарда. За последнее десятилетие выполнено несколько рандомизированных испытаний (MUSTT, MADIT II), показавших невысокое прогностическое значение инвазивного ЭФИ у ишемических больных с низкой ФВ ЛЖ [1]. Согласно последнему пересмотру рекомендаций American College of Cardiology Foundation/American Heart Association по имплантации антиаритмических устройств, индукция устойчивой, гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ при ЭФИ является показанием для установки ИКВД у пациентов, имеющих синкопе неясного генеза в анамнезе (класс I, уровень доказанности B), а также у постинфарктных больных с ФВ ЛЖ 40% или менее и неустойчивой ЖТ (класс I, уровень доказанности B) [14, 43].

Помимо использования сегодня в клинической практике имеющих доказанное значение предикторов, постоянно проводятся исследования по поиску новых возможных факторов риска ВСС. Особое

значение отводится различным неинвазивным электрокардиографическим маркерам: альтернации T -волны, ЭКГ высокого разрешения, динамике и дисперсии интервала $Q-T$, показателям вегетативного тонуса (вариабельности ритма сердца, барорефлекторной чувствительности, турбулентности сердечного ритма).

Альтернация T -волны

Альтернацией T -волны (T-wave alternans – TWA) принято называть изменения амплитуды и/или морфологии T -волны от комплекса к комплексу [44]. Феномен электрической альтернации по данным обычной ЭКГ («макроевральная» альтернация) был впервые описан в 1908 г. Hering. Вскоре после этого Lewis описал появление альтернации при ускорении сердечного ритма в норме, а также при различных заболеваниях миокарда и интоксикациях. В 1948 г. Kalter и Schwartz обследовали 6059 пациентов и описали связь макроевальной альтернации T -волны (у пяти из наблюдаемых больных) с повышенной летальностью. В 1980-е гг. была разработана методика выявления микроевальной альтернации (MTWA) при помощи специальной компьютерной обработки ЭКГ-сигнала, которая с успехом применяется и сейчас. В настоящее время чаще используется спектральный метод расчета микроевальной альтернации T -волны.

На основании модуля вектора, полученного из суммы трех ортогональных отведений, рассчитывается амплитуда T -волны (единица измерения – μV) в одно и то же время относительно комплекса QRS в течение 128 последовательных ударов. Создаются временные ряды, состоящие из 128 значений амплитуды T -волны, на основании которых выстраивается спектр мощности (μV^2). Альтернации T -волны соответствует определенная точка на полученном спектре, соответствующая ровно половине циклов за удар (0,5 cycles/beat) (рис. 1). Статистическая значимость альтернации выражается

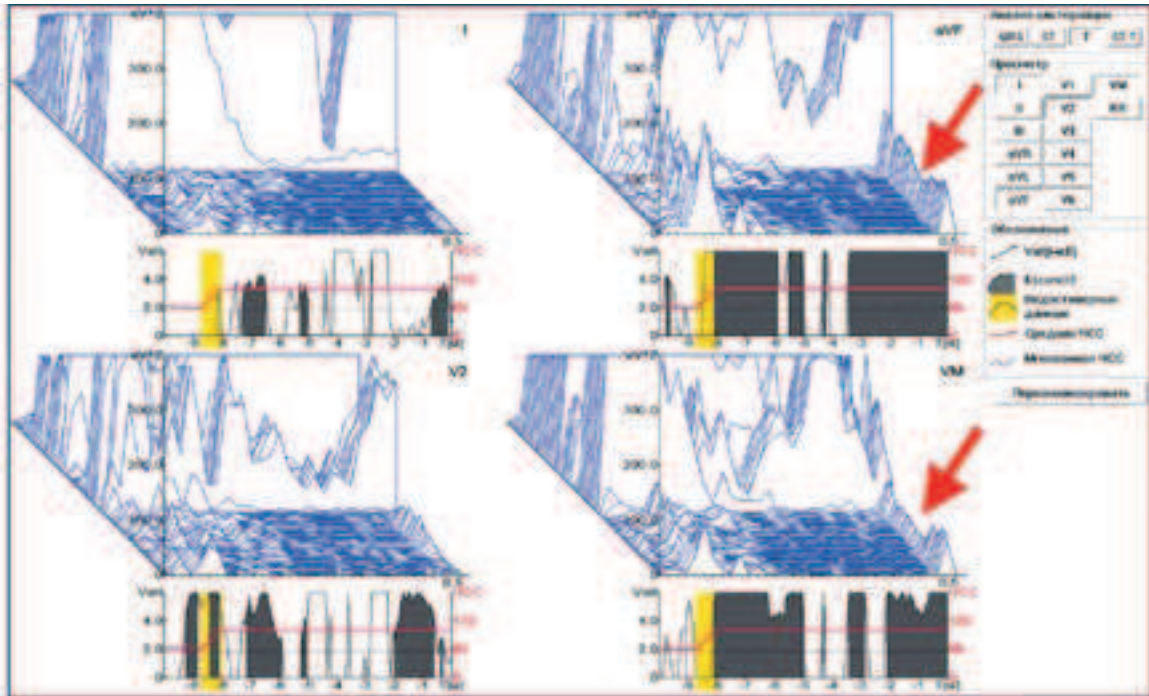


Рис. 1. Значимая альтернация *T*-волны, определяемая спектральным методом. Представлены спектры мощности для трех из 12 отведений и среднего вектора (vector magnitude). Альтернации *T*-волны соответствует пик в точке спектра, соответствующей 0,5 cycles/beat (обозначен красными стрелками). Альтернация считается значимой, если наблюдается одновременно в 2 соседних (или ортогональных) отведениях или в vector magnitude – отведения aVF и VM на рисунке. Значимость наблюдаемой альтернации также помогают оценить графики временной зависимости амплитуды альтернации, расположенные под каждым спектром. Серым цветом заштрихована область статистически значимой альтернации ($K\text{-score} \geq 3$), наблюдаемая более чем 1 мин подряд. Желтым цветом обозначены статистически недостоверные данные. Valt – амплитуда (или напряжение) альтернации; VM – vector magnitude; K-score – коэффициент альтернации

(Данные отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (рук. – чл.-корр. РАМН Е. З. Голухова) НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.)

коэффициентом альтернации – *K-score*. Этот показатель рассчитывается как отношение мощности альтернации к стандартному отклонению шума на заданном отрезке (от 0,44 до 0,49 на спектре). Альтернация считается значимой, если величина $K\text{-score} \geq 3$ [8].

Вероятность обнаружения альтернации *T*-волны увеличивается на фоне учащения сердечного ритма. Однако при ЧСС более 110 уд/мин МТWA может регистрироваться также у здоровых людей и, следовательно, диагностически незначима. В первых клинических исследованиях для вычисления МТWA выполнялась предсердная стимуляция. Однако в дальнейшем было показано, что выявление альтернации *T*-вол-

ны на фоне физической нагрузки столь же эффективно [23]. Тест на альтернацию считается положительным в случае, если феномен МТWA наблюдается в течение как минимум 1 мин (то есть является устойчивым) при ЧСС 110 уд/мин или менее. Результат может считаться отрицательным, если устойчивой альтернации *T*-волны не отмечено при сердечном ритме 105 уд/мин.

Результаты, которые не могут быть отнесены ни к положительным, ни к отрицательным, интерпретируются как неопределенные [33]. В связи с высоким уровнем неопределенных результатов (от 12 до 25%, по данным разных исследований) была пересмотрена система оценки результатов

теста. Были озвучены так называемые правила В, согласно которым тест может считаться отрицательным при отсутствии феномена альтернации зубца *T* при максимальном ритме по крайней мере 80 уд/мин в том случае, если максимальный ритм без альтернации *T* отличается от максимальной ЧСС не более чем на 5 уд/мин [8].

Согласно экспериментальным исследованиям, феномен альтернации *T*-волны обусловлен так называемой *дискордантной альтернацией* – различными значениями потенциалов действия в соседних участках миокарда желудочков. Дискордантная альтернация формирует градиенты реполяризации, которые достаточно велики, чтобы вызвать однонаправленный блок проведения и функциональный круг reentry, и являются основой для развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Впервые взаимосвязь между выявлением МТWA во время частой предсердной стимуляции и индуцируемой желудочковой тахикардией была описана D. S. Rosenbaum и соавт. [39]. В дальнейшем значимость этого показателя в отношении развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти была продемонстрирована в целом ряде работ, в которых исследовались пациенты после перенесенного ИМ [9, 10, 18, 26, 34].

По данным крупного метаанализа, включившего 19 исследований и 2608 больных, МТWA во время теста с физической нагрузкой обладает высокой отрицательной прогностической ценностью – 97,2%, тогда как положительная предсказательная ценность невелика – 19,3% [17]. Фактически полученные данные в последующих испытаниях лишь подтверждались. Более поздний метаанализ с участием 1946 пациентов с тяжелой дисфункцией левого желудочка продемонстрировал повышение риска летальности и неблагоприятных аритмических событий у пациентов с положительным тестом на МТWA по сравнению с негативным тестом [3]. Однако авторы подчеркивают большое значение до-

верительного интервала, что свидетельствует о сильном различии клинической значимости показателя от исследования к исследованию.

Первым многоцентровым проспективным клиническим испытанием, призванным исследовать прогностическую значимость альтернации *T*-волны, явилось SCD-HeFT substudy, включившее 490 пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией. Результаты оказались неутешительными: тест на МТWA не обладал прогностической ценностью в отношении аритмических событий и общей летальности [19].

Относительно недавно были опубликованы результаты исследования ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) – первого проспективного многоцентрового испытания, использовавшего результаты теста МТWA в качестве основания для профилактической установки ИКВД. Результаты одного года наблюдения подтвердили высокую отрицательную и низкую положительную прогностическую ценность метода – 97 и 9% соответственно, что было эквивалентно значимости инвазивного электрофизиологического исследования [12].

Таким образом, альтернация *T*-волны остается неинвазивным, несложным в исполнении тестом, призванным выявлять электрическую нестабильность миокарда. Метод обладает доказанной высокой негативной прогностической ценностью. Однако малое положительное предсказательное значение пока не позволяет использовать этот показатель в клинике. Возможно, некоторые усовершенствования компьютерной обработки сигнала для снижения уровня шума во время физической нагрузки или новый подход к выполнению теста смогут решить имеющиеся проблемы.

ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР)

С появлением различных способов компьютерной обработки ЭКГ-сигнала открылись новые возможности изучения

электрической активности миокарда по сравнению с привычной бумажной версией 12 отведений ЭКГ. Наибольшее распространение получил метод высокого разрешения, который позволяет выявлять низкоамплитудные электрические сигналы миокарда, игнорируя сопутствующий шум. При этом важно, чтобы исследуемый сигнал имел строго повторяющийся характер, а окружающий шум, наоборот, хаотичен и никак не связан с интересующим сигналом.

После перенесенного инфаркта миокарда между сформировавшимися фиброзными волокнами зачастую остается живой миокард, чаще всего это отдельные пучки, утратившие свою правильную параллельную ориентацию. Эти участки замедляют процесс возбуждения желудочков. Такая замедленная активация миокарда может быть выявлена при ЭКГ ВР в конце комплекса *QRS* в виде низкоамплитудных сигналов, называемых *поздними желудочковыми потенциалами*, и служить субстратом для формирования reentry. В результате программной обработки ЭКГ-сигнала трех ортогональных отведе-

ний получается изображение результирующего фильтрованного комплекса *QRS*, по данным которого можно рассчитать длительность фильтрованного интервала *QRS* (*QRSf*), длительность низкоамплитудных (<40 мВ) сигналов в конце комплекса (*HFLA* – *high frequency low amplitude signal*), среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса *QRS* (*RMS* – *root mean square voltage*) (рис. 2). Нормальные значения для каждого из этих показателей нередко определяются отдельно для каждого клинического исследования. Однако наиболее часто патологическими считаются *QRSf* > 114 мс, *HFLA* > 38 мс, *RMS* < 20 мкВ [33]. При соблюдении хотя бы двух из этих условий можно говорить о наличии у пациента поздних желудочковых потенциалов.

Способность поздних потенциалов прогнозировать внезапную сердечную смерть изучается уже несколько десятилетий. За это время было опубликовано несколько сотен статей, посвященных применению ЭКГ ВР для стратификации риска у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда в те или иные сроки. Наиболее функциональным параметром

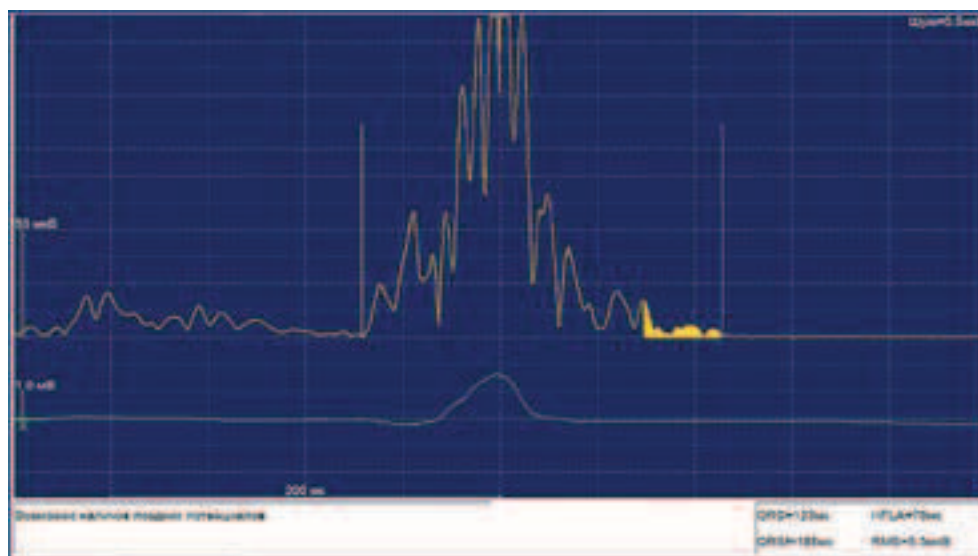


Рис. 2. Фильтранный результирующий вектор с рассчитанными показателями поздних потенциалов: *QRSf* – длительность фильтрованного интервала *QRS*; *HFLA* – длительность низкоамплитудных сигналов (<40 мВ); *RMS* – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса *QRS* (заштрихованная область)

(Данные отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (рук. – чл.-корр. РАМН Е. З. Голухова) ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.)

в этом отношении, по-видимому, является длительность фильтрованного интервала *QRS*. По данным целого ряда исследований положительная прогностическая ценность показателей ЭКГ ВР в отношении внезапной сердечной смерти невелика — от 7 до 40% (7 и 17% в наиболее крупных исследованиях). При этом отрицательная прогностическая ценность превышает 95% [20]. По данным исследования MUSTT, в которое были включены 1268 пациентов с ФВ ЛЖ < 40% и неустойчивой ЖТ, не имеющих блокад ножек пучка Гиса, длительность *fQRS* > 114 мс ассоциировалась с 28% риском аритмических событий в течение 5 лет наблюдения (по сравнению с 17% риском у остальных пациентов) [21]. В исследовании CABG-Patch Trial 900 пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВ < 36%) и исходно аномальной ЭКГ ВР после аортокоронарного шунтирования были рандомизированы в отношении установки ИКВД для первичной профилактики аритмической смерти. После 32 ± 16 мес наблюдения аритмическая смертность в группе ИКВД оказалась на 45% ниже, чем в контрольной. Однако большинство летальных исходов (71%) были обусловлены не аритмическими причинами, поэтому различий в общей смертности не наблюдалось [7]. В более позднем исследовании, опубликованном A. Ваег и соавт., у 968 обследованных пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей чрескожной реваскуляризацией, поздние желудочковые потенциалы не обладали прогностической значимостью в отношении внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий [6].

Таким образом, методика ЭКГ ВР обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, что может быть полезно для идентификации пациентов с низким риском. Требуется дополнительные проспективные исследования для уточнения возможного применения ЭКГ ВР в комбинации с другими факторами риска для отбора кандидатов для имплантации ИКВД.

Анализ интервала *Q–T*

Интервал *Q–T* служит отражением электрической систолы желудочков, то есть времени, необходимого для завершения обоих процессов реполяризации и деполяризации. Давно доказано, что удлинение интервала *Q–T* крайне опасно в отношении возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий и чаще всего обусловлено врожденными аномалиями ионных каналов или приемом медикаментозных препаратов, удлиняющих потенциал действия кардиомиоцитов. Отмечено, что удлинение *Q–T* у больных ИБС также связано с повышенным риском развития злокачественных аритмий. В когортном исследовании S. S. Chugh и соавт. увеличение продолжительности скорректированного *Q–T*, не зависящее от приема препаратов, повышало риск ВСС у больных ИБС почти в 5 раз [11]. К сожалению, использование продолжительности интервала *Q–T* в качестве прогностического маркера усложняется проблемой стандартизации измерений.

Одним из направлений в области анализа интервала *Q–T* является вычисление его дисперсии — максимальной разницы значений *Q–T* между отведениями стандартной поверхностной ЭКГ. Описанная впервые в 1990 г. Cambell и соавт. методика призвана оценивать гетерогенность процесса реполяризации миокарда левого желудочка как отражение повышенной готовности к аритмическим событиям. Однако в дальнейшем было показано, что дисперсия интервала *Q–T* является лишь упрощенным и приблизительным отражением нарушений реполяризации, поскольку сильно зависит от неспецифических изменений морфологии зубца *T*. К настоящему времени опубликовано множество статей, где описана значимость длительности и дисперсии интервала *Q–T* у различных категорий пациентов. Результаты оказались неоднозначными: в некоторых исследованиях был продемонстрирован высокий риск аритмических событий

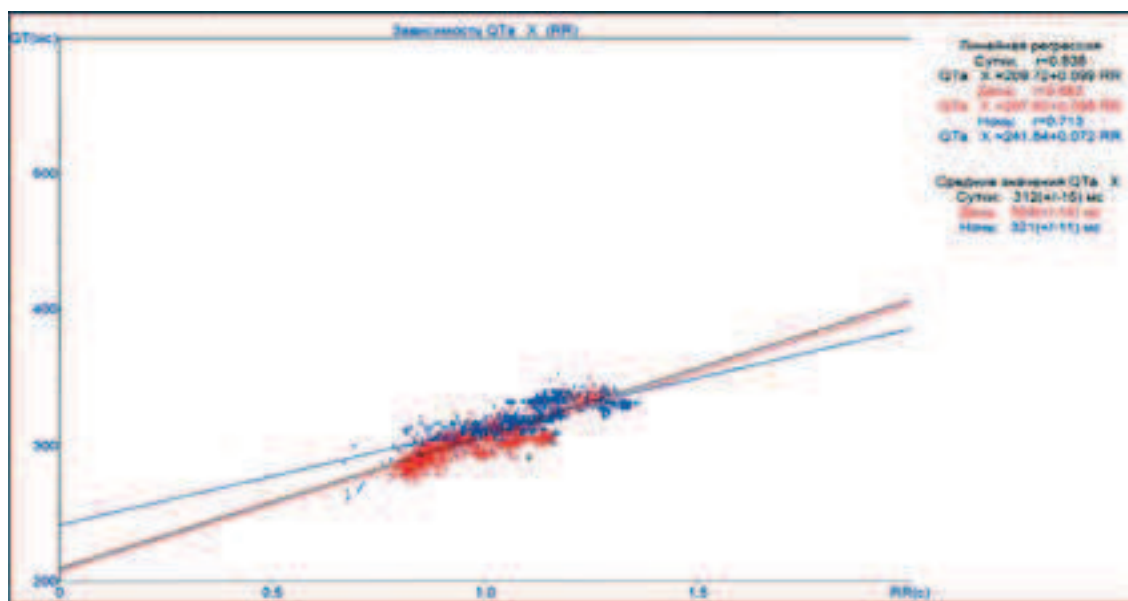


Рис. 3. Динамика интервала $Q-T$: график линейной регрессии $Q-T/R-R$ в течение суток (Данные отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (рук. – чл.-корр. РАМН Е. З. Голухова) НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.)

и кардиальной летальности при повышении дисперсии интервала $Q-T$, тогда как в других связи между интервалом $Q-T$ и прогнозом не выявлено [20].

Относительно новым показателем оценки интервала $Q-T$ является его *суточная динамика*. При помощи компьютерной обработки 24-часовой записи ЭКГ вычисляются следующие параметры: $Q-T$ -slope – наклон линии регрессии $Q-T/R-R$ в течение суток (рис. 3) и средний скорректированный интервал $Q-T$. Относительно возможного применения этого показателя для прогноза у ишемических больных пока нет данных. Однако М. Iacoviello и соавт. обнаружили значимость суточной динамики $Q-T$ для прогнозирования «больших» аритмических событий у 179 больных неишемической дилатационной кардиомиопатией [25].

Вегетативная регуляция сердечного ритма

Данные о том, что отсутствие дыхательной аритмии имеет клиническое значение, были впервые опубликованы более

30 лет назад [33]. С тех пор выполнено множество научных исследований, подтвердивших, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих сердечную недостаточность, чаще наблюдается снижение степени физиологических колебаний сердечных циклов, обусловленных нормальным парасимпатическим влиянием. Оказалось, что такая рефрактерность к вегетативным стимулам связана с повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий у этой категории больных. В ряде экспериментальных работ было показано, что этот феномен, вероятно, обусловлен частичной дегенерацией симпатических и парасимпатических нервных окончаний в результате некроза и/или ремоделирования сердечной мышцы. Это приводит к неравномерной иннервации миокарда желудочков и, как следствие, к различной рефрактерности, что и служит субстратом для развития аритмии [40].

Для исследования вегетативной регуляции сердечной деятельности используют ряд параметров. Наибольшее распространение получил расчет *вариативности*

сердечного ритма (BCP). Для изучения автономной реактивности сердечного ритма наиболее информативно суточное мониторирование ЭКГ с записью ночного и дневного ритма с последующим временным анализом интервалов $N-N$. «Золотым стандартом» для временного анализа служат следующие показатели: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех интервалов $N-N$, SDANN (мс) – стандартное отклонение $N-N$ -интервалов, усредненное за каждые 5-минутные интервалы, RMSSD (мс) – среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий и pNN50 (%) – доля $N-N$ -интервалов, которые отличаются от предшествующего интервала более чем на 50 мс.

Барорефлекторная чувствительность (БРЧ) отражает изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания артериального давления. Для расчета применяют различные способы управляемого снижения или повышения АД: медикаментозный (чаще всего используется мезатон), а также неинвазивный (при помощи приемов Вальсальвы или механического воздействия на каротидные барорецепторы в области шеи посредством специальной пневматической камеры). Считается, что у здоровых лиц $R-R$ -интервалы увеличиваются на 10 мс в ответ на повышение АД на 1 мм рт. ст. [33]. Существует также способ расчета барорефлекторной чувствительности, минуя опасные для ишемических пациентов эксперименты с мезатоном и воздействием на сонные артерии. Проще всего определить степень изменения интервалов $R-R$ в ответ на спонтанное повышение или снижение АД при одновременной их записи в течение сколько-нибудь продолжительного времени.

Наибольшим недостатком всех способов расчета БРЧ является низкая воспроизводимость методики и отсутствие стандартизованных условий проведения теста (например, по частоте дыхания), что приводит к значимым различиям между группами пациентов.

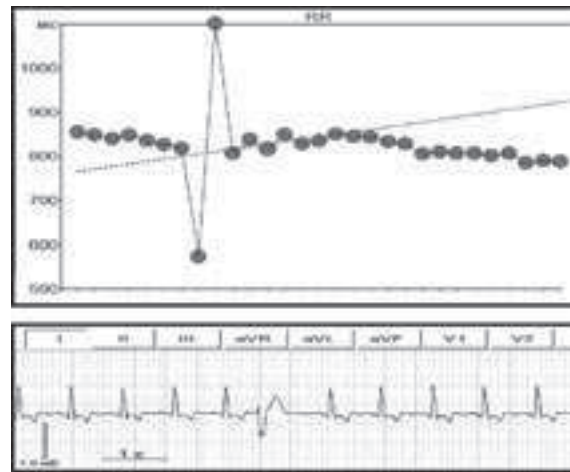


Рис. 4. Расчет турбулентности сердечного ритма: вверху – график колебаний интервалов $R-R$ в ответ на желудочковую экстрасистолу, внизу – соответствующий отрезок ЭКГ

(Данные отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (рук. – чл.-корр. РАМН Е. З. Голухова) НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.)

Турбулентность ритма сердца (ТРС) фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности. Расчет выполняется на основании колебаний длительности интервалов $R-R$ после единичного эктопического желудочкового комплекса. В норме желудочковая экстрасистола сопровождается резким укорочением интервалов $R-R$ (первые 2–4 комплекса после экстрасистолы) с последующим постепенным их удлинением (за 5–20 сердечных циклов) (рис. 4) [33]. В качестве математического эквивалента ТРС применяются два показателя: *turbulence onset* (TO), или начальное учащение ритма, и *turbulence slope* (TS) – линия постепенного возвращения частоты ритма к исходным величинам в течение 20 следующих за ЖЭ циклов. Этот феномен связывают с некоторым снижением АД в ответ на эктопический комплекс и рефлекторным учащением сердечного ритма.

Особенности автономной регуляции сердечного ритма у разных групп кардиологических больных активно изучались в течение последних десятилетий, и интерес к ним не ослабевает. В многоцентровом

проспективном исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) было продемонстрировано, что снижение показателей вегетативного тонуса (ВРС и БРЧ) в ранние сроки после инфаркта миокарда имеет важное прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистой летальности, независимо от ФВ ЛЖ и желудочковых нарушений ритма [29]. Дальнейшие исследования подчеркивают большую прогностическую значимость замедленного восстановления вегетативного тонуса в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда, чем снижение его в первые недели. Сниженные показатели вариабельности ритма сердца и барорефлекторной чувствительности через 21 мес после ИМ, по данным М. Т. La Rovere и соавт., и через 10–14 нед, по данным исследования REFINE, свидетельствуют о высоком риске жизнеугрожающих аритмий, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [15, 30]. По результатам ретроспективного исследования Н. V. Huikuri и соавт. замедленное восстановление турбулентности ритма сердца после перенесенного ИМ ($\Delta\text{TS} < 2 \text{ мс}/R-R$) повышает риск фатальных аритмий в 9 раз согласно CARISMA и в 7 раз согласно REFINE [24]. В исследовании ISAR-Risk по изучению 5-летней выживаемости у 2343 постинфарктных пациентов с сохранной ФВ ЛЖ было выявлено, что выраженная вегетативная дисфункция в ранние сроки после инфаркта миокарда в сочетании с сохранной ФВ ЛЖ обладает прогностическим значением, схожим с таковым ФВ ЛЖ менее 30% [5]. В то же время при ретроспективном анализе данных MADIT II изменения турбулентности сердечного ритма (правда, полученные из 10-минутной записи ЭКГ) не обладали значимым влиянием на прогноз.

Таким образом, несмотря на очевидную перспективность, прогностическая способность показателей вегетативного

тонуса в отношении риска аритмических событий имеет недостаточно доказательств в рандомизированных испытаниях для применения в клинической практике. Вероятно, основная проблема состоит в недостаточной стандартизации методик.

Современные методы визуализации

В отношении предсказания аритмических событий наиболее продвинутым методом является *магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием*. Используемое при МРТ контрастное вещество (гадолиний) способно накапливаться в зоне постинфарктных рубцов различной давности, что позволяет точно рассчитать площадь пораженного миокарда. Метод *позднего накопления гадолиния (late gadolinium enhancement – LGE)* позволяет выявить недиагностированные ранее, неразличимые при эхокардиографическом исследовании рубцы, в том числе субэндокардиальные [4, 28]. Исходя из экспериментальных данных, такой «невидимый» субстрат, создавая электрофизиологическую гетерогенность миокарда, способен привести к стойким желудочковым аритмиям.

Согласно результатам исследования R. Y. Kwong и соавт., объем рубцового поражения миокарда по данным контрастной МРТ у 195 постинфарктных больных оказался независимым предиктором больших кардиальных событий в течение 16 мес наблюдения [28].

Помимо простого расчета площади рубцового поражения описана методика количественного анализа зоны рубца [45]. При помощи специальной компьютерной полуавтоматической обработки изображения общая площадь фиброзной ткани согласно интенсивности сигнала разделяется на «ядро» (infarct core) и периинфарктную («серую») зону (peri-infarct gray zone). Обычно за ядро рубцовой ткани принимаются участки с интенсивностью сигнала 50% или более от максимальной, тогда как участки с интенсивностью 35% или более,

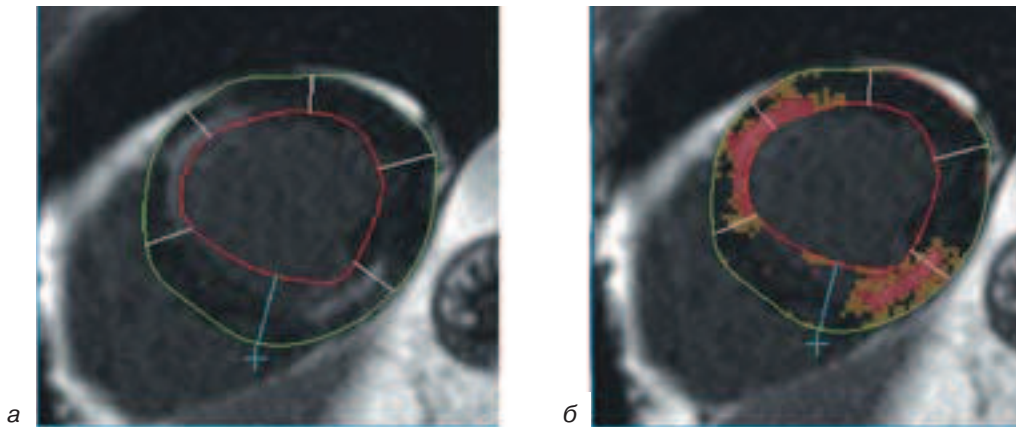


Рис. 5. Вычисление гетерогенности рубцовой зоны:

a – изображения по короткой оси при контрастном МР-исследовании в отсроченную фазу накопления контрастного вещества у пациента, перенесшего ранее инфаркты миокарда передней и задней локализации; *б* – «ядро» рубцовой ткани определяется как зона с интенсивностью сигнала 50% или более от максимальной (отмечено красным цветом), «серая» зона миокарда – с интенсивностью сигнала 35% или более, но менее 50% (отмечено желтым цветом)

(Данные отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии (рук. – проф. В. Н. Макаренко) НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.)

но менее 50% относят к «серой» зоне (рис. 5) [38].

В настоящее время наблюдается рост числа клинических исследований, изучающих прогностическое значение гетерогенности постинфарктной ткани. Расчет площади «серой» зоны рубца оказался перспективным показателем в отношении прогнозирования общей и сердечно-сосудистой летальности при обследовании 144 постинфарктных больных [45]. У пациентов с дисфункцией левого желудочка размер «серой» зоны тесно коррелировал с индукцией мономорфной желудочковой тахикардии при электрофизиологическом исследовании [42], а также оказался независимым предиктором срабатываний ИКВД у пациентов, которым дефибриллятор был имплантирован для первичной профилактики внезапной смерти [38].

Подобные обнадеживающие практические результаты оправдываются теоретическими знаниями. Более слабое накопление контраста в периферической зоне рубца свидетельствует о повышенной скорости его вымывания. То есть разная контрастность при МРТ обусловлена разницей в перфузии и, возможно, жизнеспособности миокарда, что является суб-

стратом для формирования кругов reentry и объясняет аритмогенность.

Возможность четко визуализировать возможный субстрат фатальной аритмии, очевидно, важна для прогноза. Тем не менее для того, чтобы применить этот метод для обследования кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, первые успешные результаты необходимо подтвердить в рандомизированных испытаниях.

Пациентам с противопоказаниями к МРТ (например, при наличии имплантированных устройств) или при ее недоступности может быть выполнена *мульти-спиральная компьютерная томография* (МСКТ) с контрастированием. Лучшее всего миокардиальный рубец выявляется в отсроченную фазу контрастирования. Йодсодержащий контраст накапливается в зоне рубца в сроки от 5 до 15 мин после внутривенного введения. Затруднения при получении качественного изображения при МСКТ обусловлены быстрым вымыванием контраста из зоны поражения. Четкий протокол исследования в этой области пока не разработан. Кроме того, контрастность между участком фиброза и кровью на КТ-изображениях менее

выражена, чем при позднем накоплении гадолиния.

Несмотря на некоторые трудности получения изображения при МСКТ, в нескольких исследованиях, сравнивающих позднее контрастирование миокарда при МР- и КТ-исследованиях у постинфарктных больных, была показана абсолютная схожесть результатов [31]. Тем не менее достоверных данных относительно прогностической значимости миокардиальных рубцов, выявляемых при МСКТ, пока не получено.

Современные эхокардиографические методики – *тканевый доплер, показатель деформации (strain) и скорости деформации миокарда (strain rate)* – позволяют с высокой точностью оценить глобальную и региональную сократимость миокарда левого и правого желудочков [2]. С их помощью можно обнаружить даже незначительную гетерогенность и диссинхронию сократимости миокардиальных сегментов, не различимую при обычном эхокардиографическом исследовании. Вероятно, такая механическая гетерогенность соответствует и электрической гетерогенности и может являться субстратом для желудочковых аритмий.

В исследованиях К. Н. Наугаа и соавт., изучавших гетерогенность сократимости у пациентов с синдромом удлиненного *Q–T*, *механическая миокардиальная дисперсия* определялась как стандартное отклонение времени от начала зубца *Q/R* на ЭКГ до точки максимального систолического укорочения на кривой продольной деформации (strain) в 16 сегментах левого желудочка [22]. Сходные результаты можно наблюдать у пациентов после ИМ, склонных к развитию желудочковых аритмий. Авторы исследовали 85 пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора [22]. За 2,3 года наблюдения 38 пациентов пережили один или несколько приступов желудочковой аритмии, потребовавших

разряда ИКВД. Значение механической дисперсии оказалось достоверно выше у пациентов, переживших впоследствии аритмические события, тогда как ФВ ЛЖ была одинаковой у пациентов с аритмией и без нее. Кроме того, *глобальная деформация (global strain)*, рассчитываемая как среднее значение максимальных систолических укорочений в 16 сегментах, соответствовала лучшей сократимости левого желудочка у пациентов без аритмии (при ФВ > 35%). Дальнейшие рандомизированные исследования призваны подтвердить данные результаты для возможного применения этой неинвазивной методики при отборе пациентов для имплантации антиаритмических устройств.

Нейрогуморальные маркеры

Поиск некоего биохимического параметра (или параметров), способных указывать на предрасположенность больного к злокачественной аритмии, вызывает немалый интерес. Маркеры перегрузки миокарда: *мозговой натрийуретический пептид – B-type natriuretic peptide (BNP)* и его неактивный аналог – *NT-proBNP* доказали свою эффективность не только в отношении диагностики острой перегрузки сердца, но также в отношении прогноза летальности при хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка, стабильной стенокардии, а также после острого инфаркта миокарда [13]. Что касается прогноза внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий, было опубликовано несколько небольших исследований. Согласно крупному метаанализу этих работ (более 4500 пациентов), повышенный уровень BNP (или NT-proBNP) служит маркером ВСС у широкого круга больных без ИКВД и злокачественных желудочковых аритмий после установки ИКВД [41]. У пациентов без ИКВД BNP/NT-proBNP повышал риск ВСС почти в 4 раза, при имеющемся заболевании сердца риск возрастал более чем в 4,5 раза. У пациен-

тов с имплантированными антиаритмическими устройствами наблюдалось более чем двукратное увеличение риска эффективных разрядов при значениях BNP/NT-proBNP выше нормальных.

Значимость уровня NT-proBNP для прогноза внезапной сердечной смерти продемонстрировали недавно опубликованные результаты крупного популяционного исследования Cardiovascular Health Study [35]. В исследование были включены 5447 возрастных пациентов, у которых произошло 289 случаев ВСС за средний период наблюдения 12,5 года. Повышенный уровень NT-proBNP значимо коррелировал с ВСС независимо от клинических характеристик и других факторов риска.

Диагностическая и прогностическая значимость BNP и NT-proBNP, по-видимому, аналогичны. Тем не менее биологическая роль их неодинакова. В ответ на перегрузку давлением или объемом в миокарде желудочков синтезируется большая молекула pre-proBNP, которая расщепляется до proBNP, а затем и до активного BNP и неактивного аминокислотного остатка NT-proBNP [13]. Период полужизни NT-proBNP (1–2 ч) больше, чем у BNP (20 мин), что приводит к более высокой его концентрации в крови. Функция почек влияет на метаболизм обоих веществ, но NT-proBNP, видимо, находится в большей зависимости. Нормальные значения натрийуретических пептидов обладают возрастной и половой специфичностью: их уровень в крови увеличивается с возрастом, и выше он у женщин [13].

Повышение уровня предсердного натрийуретического пептида (atrial natriuretic peptide – ANP) больше связано с прогнозом «внезапной» сердечной смерти. Это можно объяснить преимущественной секрецией его миокардом предсердий, испытывающих перегрузку объемом, что сопровождается прогрессирующей сердечную недостаточность [1].

Перспективным направлением в отношении биохимических маркеров является

определение уровня *продуктов обмена коллагена*. Прогностическая значимость этих показателей была исследована не так давно греческими учеными у пациентов с неишемической кардиомиопатией. Определены следующие сывороточные маркеры фиброза: С-терминальный пропептид коллагена типа 1 (СІСР), С-терминальный телопептид коллагена типа 1 (СІТР), матриксная металлопротеиназа 1 (ММР-1), тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 (ТІМР-1) для выявления эффективных разрядов ИКВД у 70 пациентов с ДКМП [27]. Указанные маркеры отражают синтез и деградацию коллагена типа 1, наиболее распространенного типа миокардиального коллагена [32]. Согласно гипотезе авторов, уровень этих маркеров в периферической крови способен отразить степень фиброза миокарда и, соответственно, «готовность» его к злокачественным аритмиям. В результате уровень 3 из 4 маркеров – СІТР, ММР-1 и ТІМР-1 – оказался повышенным у пациентов, переживших антиаритмическую терапию (антитахикардическую стимуляцию и/или разряд ИКВД). Полученные результаты являются весьма обнадеживающими: измерение уровня биомаркеров могло бы стать важным, патофизиологически обоснованным и недорогим (в отличие от МРТ) методом стратификации риска не только для больных с кардиомиопатией, но и, возможно, для постинфарктных пациентов. Однако для подтверждения данных требуются дальнейшие испытания.

Безусловно, нейрогуморальные маркеры в прогностическом отношении следует рассматривать как дополнение к основным факторам риска неблагоприятного прогноза, в том числе внезапной сердечной смерти. Так, в популяционном исследовании (более 1000 пожилых людей) измерение каждого из показателей повреждения миокарда, дисфункции ЛЖ, почечной недостаточности и воспаления (тропонин I, NT-proBNP, цистатин С,

С-реактивный белок) улучшало стратификацию риска смерти от сердечно-сосудистых причин [46].

Заключение

На сегодняшний день известно большое число показателей, обладающих той или иной прогностической способностью относительно фатальных аритмий. Наиболее значимыми из них до сих пор являются сниженная фракция выброса левого желудочка и симптоматическая сердечная недостаточность. Именно эти параметры служат в настоящее время основанием для клинических решений согласно международным рекомендациям. В течение последних лет выполнено множество исследований, призванных определить значимость дополнительных предикторов, способных улучшить современный подход к стратификации риска внезапной сердечной смерти. Однако «идеальный» предиктор все еще не найден. В этой области остается целый ряд нерешенных вопросов, в том числе: какие сроки с момента острого инфаркта миокарда наиболее подходят для проведения тестов, нужно ли периодически повторять обследование, какие результаты тестов считать патологическими. Что касается последнего пункта, для каждого из описанных методов стратификации риска требуется дополнительная стандартизация подходов как к выполнению тестов, так и к оценке результатов. Для этой цели необходимо проведение проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, способных также доказать влияние результатов каждого из тестов в отдельности или их комбинации на прогноз. Только такой подход способен приблизить использование дополнительных маркеров риска к клинической практике, а именно отбору пациентов для имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Литература

1. *Голухова Е. З.* Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? // Креат. кардиол. 2008. №1. С. 7–24.
2. *Какучая Т. Т.* Тканевый доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике // Креат. кардиол. 2008. №1. С. 73–93.
3. *Avoort C. J., Fillion K. B., Dendukuri N., Brophy J. M.* Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis // BMC Cardiovasc. Disord. 2009. Vol. 28, № 9. P. 5.
4. *Barbier C. E., Bjermer T., Johansson L. et al.* Myocardial scars more frequent than expected. Magnetic resonance imaging detects potential risk group // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 765–771.
5. *Bauer A., Barthel P., Schneider R.* Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 576–583.
6. *Bauer A., Guzik P., Barthel P. et al.* Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 755–761.
7. *Bigger J. T. Jr, Whang W., Rottman J. N. et al.* Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 1416–1421.
8. *Bloomfield D. M., Hohnloser S. H.* Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2002. Vol. 13. P. 502–512.
9. *Bloomfield D. M., Steinman R. C., Namerow P. B. et al.* Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 1885–1889.
10. *Chow T., Kereiakes D. J., Bartone C. et al.* Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 1820–1827.
11. *Chugh S. S., Reinier K.* Determinants of prolonged Q–T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 663–670.

12. *Costantini O., Hohnloser S. H., Kirk M. M.* et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 471–479.
13. *Daniels L. B., Maisel A. S.* Natriuretic peptides // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 2357–2368.
14. *Epstein A. E., DiMarco J. P.* American College of Cardiology/ American Heart Association/Heart Rhythm Society 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Heart Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Developed in Collaboration Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. e1–e62.
15. *Exner D. V., Kavanagh K. M., Slawnych M. P.* Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: The REFINE Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 2275–2284.
16. *Fishman G. I., Chugh S. S., DiMarco J. P.* et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop // *Circulation.* 2010. Vol. 122, № 22. P. 2335–2348.
17. *Gehi A. K., Stein R. H., Metz L. D., Gomes J. A.* Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46, № 1. P. 75–82.
18. *Gold M. R., Bloomfield D. M., Anderson K. P.* et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36, № 7. P. 2247–2253.
19. *Gold M. R., Ip J. H.* Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial Substudy // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 2022–2028.
20. *Goldberger J. J., Cain M. E., Hohnloser S. H.* et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation / Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 1179–1199.
21. *Gomes J. A., Cain M. E., Buxton A. E.* et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 436–441.
22. *Haugaa K. H., Smedsrud M. K.* Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2010. Vol. 3. P. 247–256.
23. *Hohnloser S. H., Klingenhoben T.* et al. T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997. Vol. 8. P. 987–993.
24. *Huikuri H. V., Exner D. V.* CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events // *Heart Rhythm.* 2010. Vol. 7, № 2. P. 229–235.
25. *Iacoviello M., Forleo C., Guida P.* et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 225–231.
26. *Ikeda T., Yoshino H., Sugi K.* et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 2268–2274.
27. *Kanoupakis E. M., Manios E. G., Kallergis E. M.* et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 2753–2759.
28. *Kwong R. Y., Chan A. K., Brown K. A.* et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2733–2743.
29. *La Rovere M. T., Bigger J. T. Jr, Marcus F. I.* et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* 1998. Vol. 351, № 9101. P. 478–484.
30. *La Rovere M. T., Pinna G. D.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patient of risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 2072–2077.
31. *Mahnken A. H., Koos R.* Assessment of myocardial viability reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. P. 2042–2047.
32. *Marcus G. M.* Can serologic markers of fibrosis reveal an arrhythmogenic ventricular substrate in nonischemic dilated cardiomyopathy? // *J. Am.*

- Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55, № 24 (Editorial comment.).
33. Myerburg R. J., Interian A., Simmons J., Castellanos A. Sudden cardiac death. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / Ed. D. P. Zipes. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. P. 720–731.
 34. Nieminen T., Lehtima T., Viik J. et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 2332–2337.
 35. Patton K. K., Sotoodehnia N., DeFilippi C. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8. P. 228–233.
 36. Pfeffer M. A., McMurray J. J. V., Velazquez E. J. et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1893–1906.
 37. Piccini J. P., Zhang M., Pieper K. et al. Predictors of sudden cardiac death change with time after myocardial infarction: results from the VALIANT trial // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 211–221.
 38. Roes S. D., Borleffs C. J. W. et al. Infarct tissue heterogeneity with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2009. Vol. 2. P. 183–190.
 39. Rosenbaum D. S., Jackson L. E., Smith J. M. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 235–241.
 40. Rubart M., Zipes D. P. Mechanisms of sudden cardiac death // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 2305–2315.
 41. Scott P. A., Barry J., Roberts P. R., Morgan J. M. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: A meta-analysis // Eur. J. Heart Failure. 2009. Vol. 11. P. 958–966.
 42. Schmidt A., Azevedo C. F. et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 2006–2014.
 43. Tracy C. M., Epstein A. E. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 1–17.
 44. Walker M. L., Rosenbaum D. S. Repolarisation alternans: Implications for the mechanisms and prevention of sudden cardiac death // Cardiovasc. Res. 2003. Vol. 57. P. 599–614.
 45. Yan A. T., Shayne A. J. et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 32–39.
 46. Zethelius B., Berglund L., Sundström J. et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2107–2116.
 47. Zipes D. P., Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden death // Heart Rhythm. 2006. Vol. 3. P. 108–113.

Поступила 26.12.2012