

АЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА Т: СПОСОБНА ЛИ ПРЕДСКАЗЫВАТЬ НЕПРЕДСКАЗУЕМОЕ?  
 ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий»,  
 Санкт-Петербург

*Рассматриваются современные представления о микровольтной альтернации зубца Т, методах ее количественной оценки, представлены данные клинических исследований, проводившихся с применением данной методики у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне ишемической и неишемической кардиомиопатии, а также в остром периоде инфаркта миокарда, при синдроме Бругада, широких комплексах QRS.*

**Ключевые слова:** микровольтная альтернация зубца Т, спектральный анализ, риск-предикторы, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, внезапная сердечная смерть.

*The current concepts regarding the microvolt T wave alternation, methods of its quantitative evaluation are considered; the data of clinical studies, which have been performed using the given technique in patients with both the depressed and intact left ventricular ejection fraction at the background of both ischemic and non ischemic cardiomyopathies, as well as in the acute period of myocardial infarction, the Brugada syndrome, and wide QRS complexes were given.*

**Key words:** T wave alternation, spectral analysis, risk predictors, implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death.

Одной из самых актуальных проблем в медицине была и остается внезапная сердечная смерть (ВСС). Принимая во внимание данные статистики американской ассоциации сердца на 2008 год, она составляет около 13% всех смертельных случаев и приблизительно 50% от всех кардиоваскулярных смертей [1]. В США ВСС регистрируется в среднем с частотой 1-2 случая на 1000 человек (0,1-0,2%) в течение 1 года наблюдения, а по данным авторов разных стран этот показатель варьирует от 0,36 до 1,28 на 1000 человек [2]. Выживаемость после ВСС варьирует от 5 до 60%. Это зависит от возраста пациента, характера имеющейся патологии, а также интервала времени, прошедшего между началом реанимационных мероприятий и дефибрилляцией. Очевидно, что борьба с ВСС должна проводиться в нескольких направлениях, и одним из них является ее профилактика. Поэтому, несмотря на развитие терапевтических и профилактических возможностей в отношении проблемы ВСС, например, разработка и совершенствование имплантируемых и внешних кардиовертеров-дефибрилляторов (КД), не теряет свое значение идентификация пациентов высокого риска ВСС. Активно продолжается поиск, разработка и изучение новых риск-предикторов, а также сравнение их с уже известными маркерами риска, имеющими свои плюсы и минусы. Так как преимущественными механизмами ВСС являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [3], то огромное количество научных работ направлено на изучение вероятности развития именно жизнеопасных желудочковых аритмий (ЖА) при помощи риск-стратифицирующих методик. Самым распространенным неинвазивным методом для скринингового определения аритмического риска является рутинное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ с акцентом на выявление желудочковых нарушений ритма, оценкой их числа и морфологии. Кроме того, анализируя суточную запись ЭКГ, возможно обнаружение поздних потенциалов желудочков (ППЖ), определение длительности и дис-

персии интервала QT, оценка variability (BCP) и турбулентности сердечного ритма (ТСР), восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после физической нагрузки. Кроме ХМЭКГ к неинвазивным методам относится и эхокардиография с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). По данным большого числа проведенных исследований систолическая дисфункция ЛЖ считается самым лучшим доступным предиктором ВСС. Однако эпидемиологические наблюдения показывают, что только у трети пациентов из группы риска с ФВ ЛЖ менее 30% развиваются первичные аритмические события [4, 5].

В соответствии с результатами больших многоцентровых исследований MADIT и MUSTT было выдвинуто предположение, что данные, полученные в ходе эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) обладают высокой предсказательной информацией для идентификации пациентов, у которых имплантация КД будет эффективна [6, 7]. Но в то же время исследование MUSTT наводило на мысль, что само по себе ЭФИ - недостаточно чувствительный метод для идентификации широких групп пациентов с риском ВСС [7].

Помимо маркеров риска, определяемых в ходе инструментальных методов обследования, конечно, принимаются во внимание и другие факторы, указывающие на высокий потенциальный риск ВСС. К ним относятся гипертрофия ЛЖ, нарушения внутрисердечного проведения, курение, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и внезапной смерти [4], однако специфичностью в отношении ЖА они не обладают.

К сожалению, такие неинвазивные маркеры риска, как ФВ ЛЖ, частая желудочковая эктопия и ППЖ, при достаточной чувствительности страдают низкой специфичностью и прогностической ценностью (ПЦ) положительного результата [8, 9]. Оценка BCP, особенно в комбинации с ФВ ЛЖ, желудочковой эктопической ак-

тивностью и ППЖ, значительно улучшает риск-предикцию, но ПЦ положительного результата все же остается низкой [9]. ТСР при высокой специфичности (90%) имеет относительно низкую чувствительность (43%).

В 2001 году R.Meyburg [10] проанализировал принцип отбора пациентов, участвующих в крупных исследованиях по оценке эффективности имплантации КД для первичной и вторичной профилактики ВСС. Им было установлено, что современный подход к выделению групп высокого риска, основанный на результатах таких исследований как AVID, MADIT-I, MADIT-II, CASH, недостаточен и охватывает меньше половины пациентов, которые, в конечном счете, умирают внезапно. У основной же категории больных, умерших внезапно, факторы риска не выявлялись (см. рис. 1).

В противовес вышеизложенному согласно данным исследования SCD-HeFT [11] у 70-75% пациентов из группы высокого риска, определенной в соответствии с риск-стратифицирующими маркерами, имплантированный КД ни разу не выполнил свое предназначение. Большое количество неразрешенных вопросов и недостатки имеющихся предиктивных методик создают предпосылки для непрерывных больших популяционных исследований с целью дальнейшего изучения причин ВСС и поиска новых риск-стратифицирующих маркеров с высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической точностью.

Так около 2-х десятилетий назад исследователи обратили внимание на появление в определенных случаях на ЭКГ альтернации реполяризации (альтернации зубца Т - АЗТ), и предположили, что она может служить предиктором злокачественных ЖА [12-14]. Различают макро и микровольтную АЗТ. Макроальтернация зубца Т представляет собой изменения морфологии (формы, амплитуды, длительности или полярности) зубца Т, заметные невооруженным глазом на поверхностной ЭКГ. Едва уловимые изменения зубца Т на микроскопическом, или микровольтном, уровне (микровольтная АЗТ - мВАЗТ) обычно не очевидны на ЭКГ, но отражают весьма важные аномалии реполяризации. Отличие в морфологии волны Т может составлять всего лишь несколько микровольт в амплитуде, что останется незамеченным при визуальном контроле на поверхностной ЭКГ. Поэтому были разработаны сложные сигналпреобразующие методики для выявления и анализа АЗТ на уровне микровольт [15-17]. Далее в нашем обзоре речь пойдет преимущественно о мВАЗТ, или в иностранной литературе - MTWA.



Рис. 1. Распространенность ВСС (объяснение в тексте).

В 2005 году данная методика наравне с сигнал-усредненной ЭКГ, была одобрена FDA [18], а в 2006 году в руководстве ACC/AHA/ESC по ведению пациентов с ЖА и профилактике ВСС в разделе электрофизиологических методик рекомендации в отношении АЗТ для прогнозирования риска развития жизнеугрожающих ЖА были представлены на уровне IIa класса (уровень доказательности B) [2].

В медицинской литературе уже опубликованы результаты большого количества исследований, изучающих мВАЗТ с позиции прогнозирования желудочковых тахикардий и ВСС. Международные исследования оценивали мВАЗТ у пациентов с разнообразной патологией: ИБС и кардиомиопатии (КМП), осложненные хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальная гипертензия, синдром Бругада. Большинство из них - проспективные исследования, некоторые - контролируемые; в нескольких использовалось ЭФИ как «золотой» стандарт для определения риска ЖА.

### МЕТОДЫ РАСЧЕТА АЛЬТЕРНАЦИИ ЗУБЦА Т

Одной из особенностей анализа мВАЗТ является ее оценка в определенных границах частоты сердечных сокращений (ЧСС): преимущественно в ходе нагрузочных проб (ВЭМ или тредмилл-теста), а при необходимости в условиях фармакологических стресс-тестов или электрокардиостимуляции. Тест на мВАЗТ может проводиться как самостоятельным исследованием, так и в одном протоколе ЭФИ или нагрузочной пробы.

Существует несколько методов по определению мВАЗТ. Некоторые из них направлены на описание частоты встречаемости АЗТ в различных клинических группах, другие помогают в дальнейшем пролить свет на ее механизмы, третьи распространяют анализ мВАЗТ на новые клинические протоколы и методы обследования (например, ХМ ЭКГ). Более 10 методов удачно применяются для оценки мВАЗТ, но лишь 2 имеют мировое распространение в коммерческих доступных системах - спектральный (англ. Spectral Method, SM, [15, 19]) и модифицированный метод скользящего среднего (англ. Modified Moving Average, MMA, [20]).

Спектральный анализ мВАЗТ производится по последовательно идущим 128 QRST комплексам [19, 21]. Для каждой из точек Т волны строится последовательность из 128 разниц между значениями в этой точке у соседних комплексов. Каждая такая последовательность подвергается преобразованию Фурье после умножения на окно Хэмминга, после чего считается энергетический спектр (то есть модуль спектра в квадрате). Затем усредненный спектр определяется как среднее арифметическое спектров для каждой из точек Т волны. Наличие выраженного пика в последней точке усредненного спектра (соответствующей нормированной частоте 0,5 - компоненте исходной последовательности с периодом в две точки, т.е. два QRS комплекса) говорит о присутствующей АЗТ (рис. 2).

МВАЗТ характеризуется двумя количественными параметрами: амплитудой альтернации (Valt) и коэффициентом альтернации (k). Величина Valt определяется как квадратный корень из разницы между значением

усредненного энергетического спектра, соответствующего нормированной частоте 0,5 (т.е. последнее значение спектра), и средним значением спектрального шума. Коэффициент  $k$  (в англ.  $k$ -score) - это отношение вышеупомянутой разницы к среднему стандартному отклонению шума. Он свидетельствует о том, статистически значимо ли пик альтернации выделяется на уровне шума. За участок спектрального шума принимается интервал 0,40-0,46 (нормированные частоты).

Критерии по интерпретации полученных расчетов при спектральном анализе мвАЗТ были предложены D.M.Bloomfield and R.J.Cohen [22]. Были выделены 3 варианта результата теста на мвАЗТ: положительный, отрицательный и сомнительный/неопределенный тест.

#### **Критерии положительного теста на мвАЗТ:**

- регистрируется устойчивая мвАЗТ
- в течение более 1 минуты
- с  $V_{Alt} \geq 1,9$  мкВ ( $\mu V$ )
- $k > 3$
- в любом из ортогональных отведений (X, Y, Z) или двух прекардиальных отведениях,
- при условии, что АЗТ начинает регистрироваться при ЧСС < 110 ударов в минуту.

При этом необходимо учитывать, что непригодных для анализа QRST комплексов не должно быть >10%, а уровень спектрального шума - не >2 мкВ ( $\mu V$ ).

#### **Критерии отрицательного теста на мвАЗТ**

- отсутствие мвАЗТ до тех пор, пока не будет достигнута ЧСС >105 ударов в минуту («максимально отрицательная ЧСС»).

#### **Критерии сомнительного/неопределенного теста на мвАЗТ**

Отсутствие достижения критериев положительного или отрицательного теста по

- ЧСС,
- $V_{Alt}$ ,
- $k$
- длительности,
- отведениям,
- наличие большого количества артефактов и других причин, по которым невозможно корректно оценить АЗТ.

Модифицированный метод скользящего среднего (ММА) основан на временном анализе мвАЗТ [20, 23]. В ММА методе комплексы разбиваются на две группы - четные и нечетные. В каждой группе скользящее среднее в какой-либо точке Т волны определяется для каждого QRS комплекса как значение среднего для предыдущего комплекса, скорректированное в зависимости от его соотношения с текущим комплексом: увеличенного, если разница между текущим и средним в этой точке положительна, и уменьшенного, если эта разница отрицательна. Значение, на которое корректируется среднее, пропорционально разнице между текущим и средним, если эта разница не превосходит некоторого порога или в противном случае равно этому порогу. Значение альтернации для текущего комплекса определяется как максимум разности между средними для четных и нечетных комплексов для каждой точки Т волны. Далее выбирается максимальное значение альтернации на протяжении 15 секунд. Однако, принимая

во внимание большие величины  $V_{Alt}$  (в десятки раз) при ММА, чем при спектральном методе, требуются проспективные исследования с целью сравнения эквивалентности этих методов.

## **АЛЬТЕРНАЦИЯ ЗУБЦА Т В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ**

Многие исследователи предполагают, что тест на мвАЗТ способен стать одним из лучших предикторов для стратификации риска ВСС у пациентов с ИБС, сниженной ФВ ЛЖ и ХСН [6, 11, 24-26]. Высокая отрицательная прогностическая точность теста в этих группах идентифицирует пациентов с очень низкой вероятностью развития ЖА, тем самым предрасполагая к тому, что тест на мвАЗТ, возможно, в будущем обязательно будет учитываться при определении показаний к имплантации КД [27]. Рассмотрим результаты проведенных исследований, в которых были выявлены особенности значимости теста на мвАЗТ в определенных нозологических группах пациентов.

#### **МвАЗТ у пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ ≤ 30%**

Исследование MADIT-II показало, что пациентам с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (давность перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) не менее 40 дней) и ФВ ЛЖ ≤ 30% целесообразна эмпирическая имплантация КД [26, 28]. Однако достаточно высока вероятность того, что прибор выполнит свое предназначение лишь у небольшого процента пациентов. Возможно, именно отрицательный тест на мвАЗТ сможет идентифицировать среди таких пациентов группу низкого риска аритмических событий [29].



**Рис. 2.** Пример усредненного спектра мощности колебаний морфологии Т волны от комплекса к комплексу QRST (фрагмент оценки мвАЗТ при ХМЭКГ, программное обеспечение - KT Result2, «ИНКАРТ», Санкт-Петербург).

Так, если для сохранения 1 жизни по исследованию MADIT-II требуется 18 ИКД [26], то положительный тест на АЗТ снизит это число до 7 [30]. Таким образом, у пациентов, удовлетворяющих критериям MADIT-II (напомним, это пациенты с ИБС, ИМ давностью более 4-х недель, ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ ), дополнительная информация в виде теста на мВАЗТ может внести вклад в более рациональный отбор пациентов для имплантации КД. При этом комбинация показателей ФВ ЛЖ и мВАЗТ обладает большей прогностической силой, чем они в отдельности, при первичной и вторичной профилактике ВСС [24].

Целью исследования Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of post-MI patients (MASTER-I) (2003-2007 гг.) было доказательство того, что если у пациента со сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 30\%$ ) наблюдается отрицательный тест на мВАЗТ, то развитие жизнеопасных аритмий у него маловероятно. В таком случае данный тест позволил бы в будущем дифференцированно подходить к имплантации КД. Однако результаты разочаровали исследователей: во-первых, первичная конечная точка (устойчивая ЖТ/ФЖ) значительно не различалась между пациентами с отрицательным и неотрицательным тестом (уровень риска = 1,26 (0,76-2,09,  $p=0,37$ )); во-вторых, патологический тест на мВАЗТ указывал на больший риск смерти от всех событий, а не развития жизнеугрожающих ЖА. Исходя из этого, исследователи сделали вывод, что тест на мВАЗТ не вправе использоваться для отказа от ИКД у пациентов, удовлетворяющим MADIT-II критериям, а биологические причины и доказательства преобладания общей смертности у пациентов с патологическим тестом на мВАЗТ требуют дальнейшего изучения [31].

В мультицентровом проспективном когортном исследовании T.Chow и соавт. [32] изучалось, является ли мВАЗТ независимым предиктором смертности пациентов с ишемической КМП, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  при отсутствии в анамнезе ЖА. Тест на мВАЗТ считался положительным при наличии устойчивой альтернации Т на ЧСС  $\leq 110$  уд/мин, а отрицательным - при отсутствии критериев для положительного теста при максимальной ЧСС  $\geq 105$  уд/мин. Все другие тесты классифицировались как сомнительные/неопределенные. В ходе статистического анализа сомнительные и положительные тесты были объединены как неотрицательные (наблюдались у 67% пациентов). Последние были связаны с более высоким риском смерти от всех причин и аритмической смертности.

В следующем проспективном когортном нерандомизированном исследовании T.Chow и соавт. [33] оценивали, сохраняет ли имплантированный КД свое значение в профилактике ВСС среди пациентов с ишемической КМП с отрицательным и неотрицательным тестом на мВАЗТ. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин и разряды КД. Средний период наблюдения составил 27 месяцев. 52% пациентов были имплантированы КД. На основании мультивариантного анализа было выявлено, что имплантация КД сопровождалась низкой смертностью от всех причин у пациентов с неотрицательным тестом в основном за счет снижения аритмической смертности.

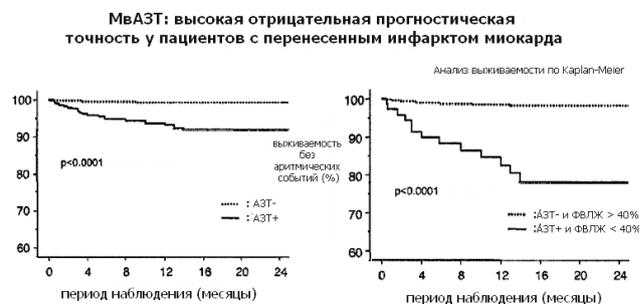
S.H.Hohnloser и соавт. [34] проанализировали объединенные данные исследований T.Klingenheben и T.Ikeda [35, 36] по мВАЗТ у пациентов с перенесенным ИМ и сниженной ФВ ЛЖ для оценки способности теста в выявлении пациентов с сомнительной целесообразностью имплантации КД. В течение 2-х летнего периода наблюдения риск ВСС был значительно ниже у пациентов с отрицательным тестом на мВАЗТ, в сравнении с пациентами с положительным или сомнительным/неопределенным тестом. Риск комбинированной конечной точки, состоящей из устойчивой ЖТ и ВСС, также был значительно ниже у пациентов с отрицательным тестом на мВАЗТ. Поэтому авторы позволили себе сделать вывод о том, что результаты теста на мВАЗТ могут играть определяющую роль в выборе кандидатов на имплантацию КД (рис. 3).

A.A.Armoundas и соавт. [37] проводили обзор проспективных клинических исследований для оценки теста на мВАЗТ как предиктора тахикардических событий у пациентов систолической дисфункцией ЛЖ, но при отсутствии в анамнезе ЖА. Оказалось, что средний ежегодный уровень фатальных и нефатальных аритмических событий среди пациентов с отрицательным тестом составил всего лишь 1%, что подтверждает высокую прогностическую значимость отрицательного результата теста. Так авторы настойчиво рекомендуют обязательную оценку АЗТ в комплексном обследовании пациентов, которые считаются кандидатами на имплантацию КД.

#### *мВАЗТ у пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ 31-40%*

В этой категории пациентов вопрос риск-стратификации в отношении ВСС еще менее определен. В исследование MUSTT (критерий включения - ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , но в среднем ФВ ЛЖ составила 30% [25]) и в MADIT-I (критерий включения - ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , а средняя ФВ ЛЖ - 26% [6]) также были включены пациенты с ФВ ЛЖ  $< 30\%$ . При этом в MUSTT пациенты с ФВ ЛЖ 31-40% с меньшим риском определялись по отсутствию индуцируемых ЖА при ЭФИ. Однако тот факт, что при отрицательном результате ЭФИ аритмический риск все же сохраняется, мотивирует поиск новых риск-предикторов [38].

По данным исследования M.R.Gold и соавт. [39] было продемонстрировано, что мВАЗТ прогнозировала



**Рис. 3. Анализ выживаемости пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на основе оценки АЗТ и ФВ ЛЖ. Очевидна высокая ПЦ отрицательного результата теста и резкое снижение выживаемости при комбинации положительного теста на мВАЗТ и сниженной ФВ ЛЖ (из [36] с изменениями)..**

аритмическую смертность и смертность от всех причин лучше, чем ЭФИ и СУ ЭКГ: при положительном тесте на мВАЗТ уровень риска для ЖТ/ФЖ составил 10,9 против 7,1 - по результатам ЭФИ и 4,5 - по СУ ЭКГ. В другом исследовании из 248 пациентов мВАЗТ прогнозировала ЖТ, ФЖ и смертность от всех причин у 50% пациентов с различной структурной патологией сердца [40]. К сожалению, одним из слабых мест вышеописанных исследований является гетерогенность группы включенных пациентов.

При наблюдении более однородной группы из 59 пациентов с ИБС и слабо или средне выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $38 \pm 15\%$ ), но без пароксизмов ЖТ или ФЖ в анамнезе S.M.Narayan с коллегами [41] подтвердили, что мВАЗТ лучше прогнозирует ЖТ и ФЖ и общую смертность, чем результаты ЭФИ или показатель массы миокарда ЛЖ в течение  $36 \pm 12$  месяцев, а отсутствие мВАЗТ прогнозирует одностороннюю выживаемость свыше 90%.

Таким образом, при ИБС и средне сниженной ФВ ЛЖ отрицательный тест на мВАЗТ также способен выделить пациентов, у которых эмпирическая имплантация КД может быть менее целесообразна. При этом оптимальным подходом к риск-стратификации служит комбинация теста на мВАЗТ с результатами ЭФИ или с другими показателями [24]. Судя по данным исследования Alternans Before Cardioverter Defibrillator study (ABCD-trial) (2001-2006 гг.) [42], включающего пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  и неустойчивой ЖТ, которым имплантировали КД, исходя из результатов положительного ЭФИ или теста на мВАЗТ, оказалось, что положительные и отрицательные результаты как ЭФИ, так и АЗТ теста были схожи. При комбинации двух методов частота аритмических событий составила 12,6% (при 2-х положительных тестах), что значительно ниже, чем при нормальных результатах (2,3%) и при несовпадении результатов тестов (5% - при положительном АЗТ тесте и 7,5% при положительном ЭФИ).

#### ***мВАЗТ у пациентов с ИБС и сохраненной ФВ ЛЖ***

В мультицентровом когортном исследовании T.Keda и соавт. [43] оценивалась предиктивная сила мВАЗТ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ после ИМ. Существует совсем небольшой объем информации о прогностическом значении риск-стратифицирующих маркеров в этой группе пациентов. В исследование был включен 1041 пациент с перенесенным ИМ и ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$  ( $55 \pm 10\%$ ). Тест на мВАЗТ проводился в среднем через 48 дней после ИМ. Помимо этого также оценивались и 10 других маркеров риска. В качестве конечных точек были выбраны ВСС или жизнеугрожающие аритмические события. Тест на мВАЗТ оказался положительным у 169 пациентов (17%), отрицателен - у 747 (74%), сомнителен - у 87 (9%). По результатам одно- и мультивариантного анализа предикторами аритмических событий стали положительный тест на мВАЗТ, неустойчивая ЖТ и ППЖ. Необходимо отметить, что у пациентов с сохраненной сердечной функцией встречаемость сомнительных результатов теста мВАЗТ низка, а положительный результат четко связан с аритмическими событиями. Таким образом, мВАЗТ также может ис-

пользоваться как риск-предиктор в группе пациентов низкого риска: при мультивариантном анализе мВАЗТ была самым значительным предиктором с отношением риска - 19,7 ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, у нее оказалась самая высокая чувствительность и ПЦ отрицательного результата. К сожалению, в данном исследовании не учитывалось влияние терапии ИМ, в особенности применение бета-блокаторов. В Западных странах бета-блокаторы считаются оплотом постинфарктной терапии с высоким положительным влиянием на прогноз. Замечено, что у японских пациентов в 3 раза выше встречаемость коронарного спазма после введения ацетилхолина, чем у пациентов европейской этнической группы. Именно поэтому японские рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний утверждают, что врачи могут не использовать бета-блокаторы, когда коронарный спазм является основной подозреваемой причиной острого коронарного синдрома. Авторы исследования подчеркивают, что их результаты могут и не распространяться на пациентов с перенесенным ИМ в западных странах.

#### ***мВАЗТ в острой стадии инфаркта миокарда***

Риск-стратификация ВСС при текущем ИМ до сих пор остается одной из самых трудных задач. Исследование DINAMIT [28] показало, что имплантация КД в течение 6-40 дней после ИМ не снижает смертность у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  (при сопутствующей синусовой тахикардии или сниженной ВСП).

Показано, что тест на мВАЗТ может участвовать в оценке прогноза, если исследуется более, чем через 30 дней после ИМ, хотя постинфарктная риск-стратификация - сама по себе нелегкая задача у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ и, соответственно, низким риском аритмических событий. При обследовании 834 пациентов T.Keda с коллегами показали, что положительный тест на мВАЗТ, проведенный через  $2,7 \pm 1,4$  месяца после ИМ, способен прогнозировать ФЖ и ВСС [36]. Однако в исследовании J.M.Tapanainen [44] мВАЗТ оценивалась раньше (на 8-й день после ИМ) и теряла свое прогностическое значение. Схожие результаты были получены и J.Schwab [45] для мВАЗТ, изучаемой через  $15 \pm 6$  дней после ИМ. Исследователи The Alternans Cardiac Electrical Stability Study [46], наблюдавшие 448 пациентов с ФВ ЛЖ  $48 \pm 11\%$  после ИМ, отметили, что АЗТ эволюционирует от ранних (5-21 день) к более поздним срокам (28-56 день) с 67% согласованностью.

#### ***мВАЗТ у пациентов с неишемической КМП***

Исследование The Sudden Cardiac Death in Heart Failure trial (SCD in HF trial) показало, что у пациентов с неишемической КМП, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  и ХСН II-III функционального класса (NYHA) выживаемость при эмпирической имплантации КД повышается в течение 5 летнего периода наблюдения [11]. На основе недавних исследований были выдвинуты предположения, что проведение теста на мВАЗТ может улучшить риск-стратификацию и в этой группе пациентов [24].

В работе S.H.Hohnloser с коллегами [47] отрицательный тест на мВАЗТ указывал на низкий риск аритмических событий у пациентов с неишемической КМП (ФВ ЛЖ -  $29 \pm 11\%$ ). Это также было подтверждено в

исследовании Н.Kitamura [48], включающем 104 пациента с неишемической КМП (ФВ ЛЖ -  $37 \pm 13\%$ ), у которых анализ мВАЗТ проводился со 100 (а не 110) ударов в минуту. При этом ПЦ отрицательного результата теста в отношении аритмических событий оказалась очень высокой.

Однако клиническое значение мВАЗТ у пациентов с неишемической КМП остается все же спорным моментом. В Marburg Cardiomyopathy study (MACAS) [49] ни мВАЗТ, ни другие неинвазивные тесты не спрогнозировали аритмическую или не требующую трансплантации сердца выживаемость, в отличие от ФВ ЛЖ и адекватности терапии бета-блокаторами. Отметим, что бета-блокаторы отменялись накануне проведения теста на мВАЗТ и, хотя сомнительный/неопределенный тест на мВАЗТ при одновариантном анализе был предиктором аритмической смертности, причины неопределенности теста не были уточнены. Целесообразно обратить внимание на исследования TAW in CHF и ALPNA study, изучающих прогностическое значение мВАЗТ и аритмический риск у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Исследование ALPNA проводилось с целью определения прогностической значимости мВАЗТ у пациентов с неишемической КМП и ФВ ЛЖ  $< 40\%$ . В результате оказалось, что среди пациентов с ХСН II-III функционального класса (NYHA) патологический тест на мВАЗТ ассоциирован с 4-х разовым увеличением риска жизнеугрожающих аритмий и сердечной смерти. Пациенты с отрицательным тестом на мВАЗТ имеют благоприятный прогноз и минимальную рациональность имплантации КД (негативная прогностическая точность составила  $97,3-98,6\%$ ) [50].

В исследовании TAW in CHF на основе анализа мВАЗТ в ходе ЭФИ оценивался аритмический риск у пациентов преимущественно с ИБС ( $76\%$ ) с синкопе и/или неустойчивой ЖТ в анамнезе, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . При мультивариантном анализе тест на АЗТ был значительным предиктором первичной конечной точки с уровнем риска 2,37, тогда как ЭФИ было менее эффективным предиктором выживаемости без аритмических событий и общей смертности. Комбинация данных ЭФИ и теста на мВАЗТ дополняла ПЦ отрицательного результата, которая составляла  $85\%$  в течение 2-х лет у пациентов как с отрицательным результатом ЭФИ и теста на мВАЗТ. Однако снова заметим, что прогностическая точность теста чрезвычайно зависит от группы пациентов и ее гомогенности и будет активно продолжаться изучаться в дальнейшем [51].

D.M.Bloomfield и соавт. [52] проводили большое проспективное, мультицентровое исследование с целью проверки гипотезы, о том, что ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  при ишемической и неишемической КМП в сочетании с положительным тестом на мВАЗТ является прямым указанием на повышенный риск сердечной смерти и нефатальных аритмических событий. Период наблюдения составил 2 года. Первичными конечными точками были нефатальная устойчивая ЖТ или смертность от всех причин. В группе с положительным тестом ( $n=162$ ) 2-х летний уровень событий составил  $12,3\%$ , а с сомнительным/неопределенным тестом ( $n=198$ ) -  $17,5\%$ . Для пациентов с дисфункцией ЛЖ и отрица-

тельным тестом на мВАЗТ уровень выживаемости достиг  $97,5\%$ . Основываясь на полученных данных о вероятности развития устойчивой ЖА или смертельного случая в течение 2-х и более лет у пациентов с заболеванием сердца и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , авторы сделали вывод о том, что мВАЗТ может идентифицировать группы как высокого, так и низкого риска.

T.Klingenheben и соавт. [53] рассматривали предположение о том, что количественное определение амплитуды мВАЗТ может дать дополнительную патофизиологическую и прогностическую информацию. Из 204 пациентов с ХСН (у 67 пациентов с ишемической КМП и 137 - с неишемической КМП), у которых проводилась оценка альтернации Т, в половине случаев тест на мВАЗТ оказался положительным. Между группами сравнивались количественные величины мВАЗТ. Результаты этой работы свидетельствовали о том, «что пациенты с неишемической КМП и тахиаритмическими осложнениями имеют большую по величине альтернацию зубца Т, возможно, отражающую распространенное миокардиальное повреждение и более высокую подверженность нарушениям ритма». Однако авторы полагают, что прежде, чем будут даны рекомендации в отношении особенностей количественного анализа, результаты нуждаются в подтверждении в проспективном исследовании.

#### ***мВАЗТ при гипертрофической КМП (ГКМП)***

При ГКМП было обнаружено, что мВАЗТ обладает преимуществом по сравнению с ЭФИ как предиктор аритмических событий [54]. В небольшом исследовании Y.Kon-No и соавт. [55] показали, что тест на мВАЗТ с большей вероятностью будет положительным у пациентов с ГКМП, чем при «простой» гипертрофии ЛЖ со схожей массой ЛЖ, вероятно, тем самым отражая распространенную дезорганизацию миокардиальных волокон (феномен disarray). N.Kuroda и соавт. [56] выявили преобладание неустойчивой ЖТ в группе пациентов с ГКМП с положительным тестом на мВАЗТ по сравнению с пациентами с отрицательным тестом. При данной патологии тест на мВАЗТ в предикции аритмий был более чувствителен, чем патологическая дисперсия интервала QT или ППЖ. Более того, при изучении эндомикардиальных биоптатов показано, что у пациентов с положительным тестом на мВАЗТ чаще обнаруживались гистопатологические признаки повреждения миокарда желудочков.

#### ***мВАЗТ при широких комплексах QRS***

Известно, что блокада левой ножки пучка Гиса является одним из предикторов высокого риска летального исхода у пациентов с дисфункцией ЛЖ [57]. В одном из исследований у  $68\%$  пациентов, удовлетворяющих критериям MADIT-II, мВАЗТ стала более строгим риск-предиктором, чем широкие комплексы QRS [30]. Однако в исследовании E.J.Rashba из 108 пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  мВАЗТ теряла прогностическую значимость при длительности комплекса QRS свыше 120 мсек [58]. Замечено, что удлинение желудочковой деполаризации, особенно при блокаде левой ножки пучка Гиса, снижает специфичность теста на мВАЗТ у пациентов с ишемической КМП ( $22\%$  против  $38\%$ ,  $p=0,007$ , в сравнении с пациентами с блокадой правой

ножки пучка Гиса и неспецифической внутрижелудочковой блокадой) [58]. Таким образом, корректность и ценность теста на мвАЗТ при широком комплексе QRS еще требует дальнейшего изучения.

С другой стороны, D.M.Bloomfield и соавт. [30] сравнивали способность мвАЗТ и длительности комплексов QRS идентифицировать группы высокого и низкого риска смерти среди пациентов с ХСН, удовлетворяющих критериям включения в исследование MADIT-II. В исследование были включены 549 пациентов, при этом 32% удовлетворяли критериям MADIT-II. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин. В группе из 177 пациентов с критериями MADIT-II у 32% была выявлена ширина комплекса QRS свыше 120 мсек, а у 68% - патологический (положительный или сомнительный/неопределенный) тест на мвАЗТ. При сравнении пациентов с патологическим тестом на мвАЗТ и с нормальным (отрицательным) тестом и пациентов с широкими и узкими QRS комплексами: отношение риска составило 4,8 ( $p=0,020$ ) и 1,5 ( $p=0,367$ ), соответственно. Регистрируемый уровень смертности был существенно ниже среди пациентов с нормальным тестом на мвАЗТ (3,8%; 95% доверительный интервал: 0-9,0), чем уровень смертности у пациентов с узкими QRS (12,0%; 95% доверительный интервал: 5,6-18,5). Уровень ложноотрицательных результатов составил 3,5% и 10,2%, соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о том, что среди пациентов, удовлетворяющих критериям MADIT-II, тест на мвАЗТ точнее, чем оценка длительности QRS в идентификации группы высокого риска, а также лучше в идентификации группы пациентов низкого риска, у которых польза от имплантированных КД маловероятна. Эти заключения совпадают с ретроспективным мета-анализом S.H.Hohnloser и соавт. [34].

#### ***АЗТ при синдроме удлиненного интервала QT (СУИ QT)***

Использование теста на АЗТ при данном синдроме не вполне ясно. Ведь явная АЗТ, отражающая трансмуральный градиент реполяризации, при СУИQT [59] является одним из компонентов диагностической схемы данного синдрома [60]. При этом мвАЗТ была описана при 1-3 типах синдрома, хотя ее прогностическое значение в отношении ЖА все еще сомнительно [61].

#### ***АЗТ при синдроме Бругада***

Использование теста на мвАЗТ при синдроме Бругада также требует дальнейших исследований. У 62 пациентов с ЭКГ картиной синдрома Бругада макроскопическая АЗТ (и ЖТ) при использовании блокаторов натриевых каналов были индуцированы чаще у пациентов с симптомами, чем без них [62]. Интересно, что стресс-индуцированная АЗТ не всегда может идентифицировать симптомных пациентов [63], возможно вследствие того, что физическая нагрузка, как известно, уменьшает проявления фенотипа Бругада.

T.Ikeda и соавт. [63, 64] сравнивали тест на мвАЗТ и два неинвазивных теста для определения аритмических событий (ППЖ и дисперсия QT) у пациентов с синдромом Бругада и в группе контроля. При мультивариантном анализе оказалось, что только ППЖ имели значительную корреляцию с встречаемостью жизнеугрожающих аритмических событий, в то время как мвАЗТ и дисперсия QT - нет.

#### ***АЗТ и динамический риск ЖА***

Согласно недавним исследованиям мвАЗТ способна идентифицировать динамические аритмические триггеры. Во-первых, замечено, что АЗТ возрастает у пациентов при приступе гнева или ментальном стрессе [65], вероятно, свидетельствуя о повышении симпатического тонуса. Во-вторых, желудочковая экстрасистолия приводит к внезапной реверсии фазы АЗТ у пациентов с риском ВСС [66], что независимо прогнозирует спонтанные аритмии [41]. Продолжающиеся исследования возможно, смогут прояснить связь между динамическими расстройствами, электрической стабильностью миокарда и ВСС.

В заключение мы бы хотели остановиться на мета-анализе «Микровольтная АЗТ для риск-стратификации желудочковых тахиаритмических событий» K.Gehi и соавт. [67], объединяющем данные по более, чем 2600 пациентам из 19 исследований. В анализируемые проспективные исследования были включены пациенты с ХСН ишемического и неишемического генеза, с постинфарктным кардиосклерозом, атлеты и здоровые субъекты. Средняя ФВ ЛЖ составляла от 23 до 71%. Большинство пациентов были мужчины. ПЦ положительного результата теста в отношении аритмических событий в течение 21 месяца наблю-

**Таблица 1.**

**Обобщение показателей ПЦ положительного и отрицательного результата, уровня относительного риска в 19 проспективных исследованиях мвАЗТ в предикции аритмических событий [67]**

| Патологические состояния  | ПЦПР, % (95% ДИ) | ПЦОР, % (95% ДИ) | Относительный риск (95% ДИ) | Средний период наблюдения, мес | Число исследований |
|---------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Все исследования          | 19,3 (17,7-21,0) | 97,2 (96,5-97,9) | 3,77 (2,39-5,94)            | 21                             | 19                 |
| ХСН                       | 25,5 (22,7-28,3) | 93,8 (92,3-95,4) | 2,51 (1,71-3,65)            | 18                             | 12                 |
| ХСН ишемического генеза   | 29,7 (23,5-35,8) | 91,6 (87,8-95,3) | 2,42 (1,30-4,50)            | 19                             | 2                  |
| ХСН неишемического генеза | 21,3 (17,8-24,7) | 95,2 (93,5-97,0) | 3,67 (1,50-8,96)            | 20                             | 7                  |
| ПИКС                      | 6,0 (4,5-7,4)    | 99,4 (98,9-99,9) | 4,74 (1,11-20,19)           | 18                             | 3                  |

где, ДИ - доверительный интервал, ПЦПР и ПЦОР - прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

дения составила 19,3% (95% доверительный интервал 17,7-21%); ПЦ отрицательного результата теста – 97,2% (95% доверительный интервал 95,5-97,9%). В ходе мета-анализа было выявлено, что наличие значительной мВАЗТ прогнозирует почти 4-х кратный риск тахикардии по сравнению с отсутствием мВАЗТ. Отсутствие АЗТ несет 3% риск аритмических событий в течение периода наблюдения, а положительный тест на мВАЗТ прогнозирует ЖА у 19% субъектов в течение в среднем 21 месяца периода наблюдения. Не было обнаружено различий в прогностической ценности мВАЗТ у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза. Однако было замечено, что ПЦ положительного результата теста на мВАЗТ значительно зависит от гомогенности исследуемой популяции. При сравнении предиктивного значения патологической мВАЗТ в 8 исследованиях, в которых результат основывался на включении и исключении сомнительных/неопределенных тестов, авторы обнаружили, что не было значительной разницы в прогностическом значении положительного и сомнительного теста, хотя по их мнению это не доказывает, что неопределенный тест может считаться а priori патологическим.

Итак, ПЦ отрицательного результата составила 97%, ПЦ положительного результата теста варьировала от 0% до 51% в зависимости от особенностей пато-

логии у включенных пациентов (см. табл. 1). Основной вывод мета-анализа заключается в том, что если тест на мВАЗТ отрицателен, то пациент попадает в группу низкого риска аритмических событий, а если же тест на мВАЗТ положителен, это только укрепляет решение об имплантации КД для первичной профилактики внезапной смерти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные данные литературы, основанной на доказательной базе, свидетельствуют о том, что микровольтная АЗТ – это многообещающий, эффективный неинвазивный предиктор риска ЖА и ВСС, который несомненно в будущем займет свое место в комплексном обследовании пациентов группы риска ВСС. Тест на мВАЗТ, вероятно, может быть сравним с эндокардиальным электрофизиологическим исследованием, однако учитывая отсутствие достаточного совпадения среди результатов по предиктивной силе мВАЗТ и данных для создания четких показаний к проведению теста, он нуждается в дальнейшей оценке в крупных контролируемых клинических испытаниях. Это необходимо для того, чтобы определить, действительно ли ведение пациентов, основанное на результатах теста на мВАЗТ, улучшает выживаемость пациентов с риском жизнеугрожающих аритмий и снижает процент имплантированных КД без срабатываний в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. AHA/ACC Foundation/Heart Rhythm Society. Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death // *Circulation*. - 2008. - V.118. - P.1497-1518.
2. Zipes D.P. et al. ACC/AHA/ESC PRACTICE GUIDELINES ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // *JACC*. - 2006. - V.48(5). - P.e247-e346.
3. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 // *Circulation*. - 2001. - V.104. - P.2158-2163.
4. Ganz L.I., Traub D.M. VT, VF and SCD: the present and the future // *Heart Rhythm* 2008.
5. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P., et al. Non-invasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction. The REFINE Study // *J Am Coll Cardiol*. - 2007. - V.50. - P.2275-2284.
6. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // *N Engl J Med*. - 1996. - V.335. - P.1933.
7. Prystowsky E.N. Screening and therapy for patients with nonsustained ventricular tachycardia // *Am J Cardiol*. - 2000. - V.86. - P.K34-39.
8. Woo M.A. Use of heart rate variability in specific populations // *Futura Publishing*. - 199. - P.163-185.
9. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T., et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram // *J Am Coll Cardiol*. - 1991. - V.18. - P.687-697.
10. Myerburg R.J. Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001. - V.12. - P.369-381.
11. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N Engl J Med*. - 2005. - V.352. - P.225-237.
12. Armoundas A.A., Cohen R.J. Clinical utility of T-wave alternans // *Card Electrophysiol Rev*. - 1997. - V.1. - P.390-394.
13. Bloomfield D.M., Cohen R.J. Repolarisation alternans. London: BMJ Books. - 2001. - P. 256-265.
14. Rosenbaum D.S., Albrecht P., Cohen R.J. Predicting sudden cardiac death from T-wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls // *J Cardiovasc Electrophysiol*. - 1996. - V.7. P.1095-1111.
15. Smith J., Clancy E., Valeri C., et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability // *Circulation*. - 1988. - V.77. - P.110-121.
16. Nearing B.D., Huang A.H., Verrier R.L. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave // *Science*. - 1991. - V.252. - P.437-440.
17. Adam D.R., Powell A., Gordon H., Cohen R.J. Ventricular fibrillation and fluctuations in the magnitude of the repolarization vector // *IEEE Comput Cardiol*. - 1982. - P.241-244.
18. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Available at URL address: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/k050225.pdf>.
19. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M., et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias // *N Engl J Med*. - 1994. - V.330. - P.235-241.

20. Nearing B. D., Verrier R. L. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy // *J. Appl. Physiol.*-2002.-V. 92.-P.541-549.
21. Narayan S.M. T-Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias // *J Am Coll Cardiol.* 2006.-V.47. -P.269-281.
22. Bloomfield D.M., Hohnloser S.H., Cohen R.J. Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests // *J Cardiovasc Electrophysiol.* -2002.-V.13.-P.502-512.
23. Verrier R.L., Nearing B.D., La Rovere M.T., et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic events // *J Cardiovasc Electrophysiol.* -2003.-V.14.-P.705-711.
24. Gehi A.K., Stein R.H., Metz L.D., Gomes J.A. Microvolt T-wave alternans for risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.*-2005.-V.46.-P.75-82.
25. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) // *N Engl J Med.*-1999.-V.341.-P.1882-1890.
26. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N Engl J Med.*-2002.-V.346.-P.877-883.
27. Center for Medicare and Medicaid Services. Medicare Announces Its Intention to Expand Coverage of Implantable Cardioverter Defibrillators, 2005. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=148>.
28. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P., et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction // *N Engl J Med.*- 2004.-V.351.-P.2481-2488.
29. Reynolds M.R., Josephson M.E. MADIT II (second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial) debaterisk stratification, costs, and public policy // *Circulation.* 2003.-V.108.-P.1779-1783.
30. 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.-V.110.-P.1885-1889.
31. Chow T. MASTER I: Disappointment for T-Wave Alternans Testing. American Heart Association 2007, Scientific Sessions, November 7, 2007 (Orlando, FL). Available at URL address <http://www.theheart.org/article/825631.do>.
32. 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.- V.47.-P.1820-1827.
33. Chow T., Kereiakes D.J., Bartone C., et al. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy // *J Am Coll Cardiol.* -2007.-V.49(1).-P.50-58.
34. Hohnloser S.H., Ikeda T., Bloomfield D.M., et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation // *Lancet.*-2003.-V.362.-P.125-126.
35. Klingenhoben T., Zabel M., D'Agostino Sr R.B., et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure // *Lancet.*-2000.-V.356.-P.651-652.
36. Ikeda T., Saito H., Tanno K., et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // *Am J Cardiol.* -2002.-V.89.-P.79-82.
37. Armondas A.A., Hohnloser S.H., Ikeda T., Cohen R.J. Can microvolt T-wave alternans testing reduce unnecessary defibrillator implantation? // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.*- 2005.- V.10.-P.522-528.
38. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E., et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease analysis of patients enrolled in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial // *Circulation.*- 2002.-V.106.-P.2466-2472.
39. 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.-V.36.-P.2247-2253.
40. Tanno K., Ryu S., Watanabe N., et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing // *Circulation.*- 2004.-V.109.-P.1854-1858.
41. Narayan S.M., Smith J.M., Schechtman K.B., et al. T-wave alternans phase following ventricular extrasystoles predicts arrhythmia-free survival // *Heart Rhythm.*-2005.-V.2.-P.234-241.
42. Costantini O., Rosenbaum D. Progress in Clinical Trials // *Clin. Cardiol.*-2007. -V.30-P. 97-100.
43. Ikeda T., Yoshino H., Sugi K., Tanno 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.V.48(11).-P.2268-74.
44. Tapanainen J.M., Still A-M, Airaksinen KEJ, Huikuri H.V. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction results of a prospective follow-up study // *J Cardiovasc Electrophysiol.*-2001.-V.12.-P.645-652.
45. Schwab J., Weber S., Schmitt H., et al. Incidence of T wave alternation after acute myocardial infarction and correlation with other prognostic parameters results of a prospective study // *Pacing Clin Electrophysiol.*-2001.-V.24.-P.957-961.
46. Hohnloser S.H., Kuikuri H., Schwartz P.J., et al. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study) // *J Am Coll Cardiol.*- 1999.V.33(Suppl A).-P.144.
47. Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Bloomfield D., et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy results from a prospective observational study // *J Am Coll Cardiol.*-2003.-V.41.-P.2220-2224.

48. Kitamura H., Ohnishi Y., Okajima K., et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.*-2002.-V.39.-P.295-300.
49. Grimm W., Christ M., Bach J., et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Marburg Cardiomyopathy Study // *Circulation.*-2003.-V.108.-P.2883-2891.
50. Salerno-Uriarte J.A., et al. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy. Results of the ALPHA Study // *J Am Coll Cardiol.*-2007.-V. 50.-P.1896-1904.
51. Klingenheben T. Microvolt T-Wave Alternans for Arrhythmia Risk Stratification in Left Ventricular Dysfunction // *J Am Coll Cardiol.*-2007.-V.50.-P.174-175.
52. Bloomfield D.M., Bigger J.T., Steinman R.C., et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol.*-2006.V.47.P.456-463.
53. Klingenheben T., Ptaszynski P., Hohnloser S.H. Quantitative assessment of microvolt T-wave alternans in patients with congestive heart failure // *J Cardiovasc Electrophysiol.*-2005.- V.16(6)P.620-624.
54. Momiyama Y., Hartikainen J., Nagayoshi H., et al. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Jpn Circ J.*-1997.-V.61.-P.650-656.
55. Kon-No Y., Watanabe J., Koseki Y., et al. Microvolt T-wave alternans in human hypertrophyelectrical instability and abnormal myocardial arrangement // *J Cardiovasc Electrophysiol.* -2001.-V.12.-P.759-763.
56. Kuroda N., Ohnishi Y., Yoshida A., et al. Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy // *Circ J.*-2002.-V.66(5).-P.457-462.
57. Zimetbaum P.J., Buxton A.E., Batsford W., et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial // *Circulation.*- 2004.-V.110.-P.766-769.
58. Rashba E.J., Osman A.F., MacMurdy K., et al. Influence of QRS duration on the prognostic value of T wave alternans // *J Cardiovasc Electrophysiol.*- 2002.-V.13.-P.770-775.
59. Cruz Filho F., Maia I., Fagundes M., et al. Electrical behavior of T-wave polarity alternans in patients with congenital long QT syndrome // *J Am Coll Cardiol.*-2000.-V.;36.-P.167.
60. Chinushi M., Restivo M., Caref E.B., El-Sherif N. Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long QT syndrometricdimensional analysis of the kinetics of cardiac repolarization // *Circ Res.*-1998.-V.83.-P.614-628.
61. Nemeč J., Ackerman M.J., Tester D.J., et al. Catecholamine-provoked microvoltage T wave alternans in genotyped long QT syndrome Pacing // *Clin Electrophysiol.*-2003.-V.26.-P.1660-1667.
62. Morita H., Morita S., Nagase S., et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol.*-2003.-V.42.-P.1624-1631.
63. Ikeda T., Sakurada H., Sakabe K., et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndromeinsight into risk stratification // *J Am Coll Cardiol.*- 2001.-V.37.-P.1628-1634.
64. Ikeda T., Takami M., Sugi K., et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest // *Ann Noninvasive Electrocardiol.*-2005.- V.10(4).-P.396-403.
65. Kop W.J., Krantz D.S., Nearing B.D., et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls // *Circulation.*-2004.-V.109.-P.1864-1869.
66. Narayan S.M., Lindsay B.D., Smith J.M. Demonstrating the pro-arrhythmic preconditioning of single premature extrastimuli using the magnitude, phase and temporal distribution of repolarization alternans // *Circulation.*-1999.-V.100.-P.1887-1893.
67. 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.- V.46.-P.75-82.