



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.2.001>
УДК 616.12-008-004.9



Фролов А.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Информационное обеспечение первичной профилактики внезапной сердечной смерти

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 16.02.2022

Принята: 11.04.2022

Контакты: frolov.minsk@gmail.com

Резюме

Введение. Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС), основанная на популяционных факторах риска, имеет низкую степень персонализации и недостаточную предиктивную точность 51,3–66,7%.

Цель. Разработка информационной технологии первичной профилактики ВСС на основе ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), ориентированной на поликлиническое звено, где сконцентрирован основной поток кардиологических пациентов.

Материалы и методы. Выполнен анализ ЭКГ высокого разрешения 1014 пациентов с коронарными и некоронарогенными заболеваниями, средний возраст $49,9 \pm 5,9$ года. Первичные конечные точки: желудочковая тахикардия, успешная сердечно-легочная реанимация, разряды ИКД или ВСС. Период наблюдения 5,0 (2,1; 5,9) года. Контролировали ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ и ЭКГ-маркеры ЭНМ: фрагментация QRS, угол QRS-T, длительность и дисперсия QRS, альтернация Т-волны, длительность и дисперсия QT, Tpeak-Tend, турбулентность и замедление сердечного ритма. Использовалась компьютерная программа «Интекард 7.3».

Результаты. Среди ЭКГ-маркеров ЭНМ в фазе деполяризации наибольшей прогностической мощностью обладают фрагментация QRS – относительный риск (ОР) 4,3, 95% ДИ (3,5–6,3), $p < 0,001$ и пространственный угол QRS-T – ОР=2,2, 95% ДИ (1,5–2,5), $p < 0,001$. В фазе реполяризации наиболее высокие значения ОР имеют альтернация Т-волны – ОР=4,1, 95% ДИ (2,2–6,2), $p < 0,001$ и дисперсия интервала QT – ОР=2,7, 95% ДИ (1,3–5,4), $p < 0,001$. Маркеры дисфункции вегетативной регуляции турбулентность и замедление сердечного ритма имели ОР, равные 1,7, 95% ДИ (1,0–5,5) и 1,4, 95% ДИ (1,1–5,9) соответственно, $p < 0,05$. Разработан персонализированный алгоритм первичной профилактики ВСС на основе оценки ФВ, ХМ-ЭКГ и ЭКГ-маркеров ЭНМ. Риск стратифицируется на низкий, средний, высокий и критический. В соответствии с уровнем риска пациентам рекомендуется имплантация ритм-поддерживающих систем, медикаментозная терапия или мониторинг. При клинической апробации алгоритма у 52% пациентов зафиксирован низкий риск, у 42% – средний и у 6% – высокий риск ВСС.

Заключение. Предложенная стратегия управления кардиоваскулярными рисками направлена на снижение преждевременной смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний. Неинвазивность, персонификация и высокая пропускная способность создают предпосылки для широкого внедрения программы первичной профилактики ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, прогнозирование, профилактика, электрическая нестабильность миокарда, электрокардиография высокого разрешения

Frolov A.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Information Support for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 16.02.2022

Accepted: 11.04.2022

Contacts: frolov.minsk@gmail.com

Abstract

Introduction. Prevention of sudden cardiac death (SCD) based on population risk factors has a low degree of personalization and, as a result, an insufficient predictive accuracy of 51.3–66.7%.

Purpose. Development of information technology for primary prevention of SCD based on ECG-markers of electrical myocardial instability (EMI), focused on the polyclinics, where the main stream of cardiological patients is concentrated.

Materials and methods. High-resolution ECG analysis was performed in 1014 patients with coronary and non-coronary heart diseases, mean age 49.9 ± 5.9 years. Primary endpoints: ventricular tachycardia, successful cardiopulmonary resuscitation, ICD shocks or SCD. Follow-up period was 5.0 (2.1; 5.9) years. Controlled echoCG, HM-ECG and ECG-markers of the EMI: QRS fragmentation, QRS-T angle, QRS duration and dispersion, T-wave alternans, QT duration and dispersion, Tpeak-Tend, turbulence and deceleration of heart rate. The "Intecard 7.3" computer program was used.

Results. Among the ECG-markers of EMI in the depolarization phase, QRS fragmentation has the highest predictive power – relative risk (RR)=4.3 95% CI (3.5–6.3), $p < 0.001$ and QRS–T angle – RR=2.2 95% CI (1.5–2.5), $p < 0.001$. In the repolarization phase, the highest RR values have T wave alternans – RR=4.1 95% CI (2.2–6.2), $p < 0.001$ and QT interval dispersion – RR=2.7 95% CI (1.3–5.4), $p < 0.001$. Autonomic regulation dysfunction markers heart rhythm turbulence and deceleration rate had RRs of 1.7 95% CI (1.0–5.5) and 1.4 95% CI (1.1–5.9), respectively, $p < 0.05$.

The personalized algorithm for the primary prevention of SCD based on the assessment of EF, HM-ECG and ECG-markers of EMI has been developed. The risk is stratified into low, medium, high and critical. According to the level of risk, implantation of rhythm-support systems, drug therapy or monitoring is recommended. In clinical testing of the algorithm, 52% of patients had a low risk, 42% – an average risk, and 6% – a high risk of SCD.



Conclusion. The proposed strategy for managing cardiovascular risks is aimed at reducing premature mortality from cardiovascular diseases. Non-invasiveness, personalization and high throughput create the prerequisites for the widespread introduction of the SCD primary prevention program.

Keywords: sudden cardiac death, prediction, prevention, myocardial electrical instability, high-resolution electrocardiography

■ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с международной дефиницией внезапной сердечной смертью (ВСС) является ненасильственная смерть, обусловленная сердечными причинами, при этом это драматическое событие наступает мгновенно или в течение 1 часа после манифестации симптоматики [1]. В развитых странах частота ВСС составляет 6,9/100 000 среди мужчин и 1,4/100 000 среди женщин в год, а в структуре общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний доля ВСС занимает не менее 40% и зависит от уровня развития здравоохранения в стране [2]. Нередко ВСС – это первая и последняя манифестация патологии. Например, в Дании с ее высоким уровнем медицинской помощи в 2010 г. у 49% умерших вследствие ВСС даже не было прижизненного кардиологического диагноза [3]. Таким образом, около одной четверти всех человеческих потерь пока остается за пределами внимания клинической медицины.

Доминирующим механизмом ВСС в 80–85% случаев являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [3]. В свою очередь в основе механизмов аритмогенеза лежит феномен гетерогенности деполяризации и реполяризации миокарда. Гетерогенность биоэлектрических процессов в миокарде тесно ассоциируется с пространственными блокадами, ре-ентри и дефрагментацией волны возбуждения, которые считаются предвестниками ВСС [4, 5]. Приведенные факты придают высший приоритет задаче первичной профилактики ВСС, целью которой является идентификация пациентов высокого риска ЖТ/ФЖ/ВСС в общей когорте кардиологических пациентов.

В настоящее время для стратификации риска ВСС используются классификаторы, интегрирующие клинические факторы риска, такие как сердечный арест или инфаркт миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка, синкопальные состояния, ишемия, дилатация миокарда, высокий уровень холестерина низкой плотности и др. [6–9]. Среди популяционных классификаторов шкалы риска Euroscore, Euroscore II, Timi, Seattle Heart Failure Model, Oasis и др. К недостаткам упомянутых прогностических классификаторов относятся крайне низкая степень персонализации, линейный подход и игнорирование синергичности биоэлектрических процессов, протекающих в миокарде. Вследствие этого точность популяционных шкал стратификации риска ВСС невысокая и находится в пределах 51,3–66,7% [10]. В свою очередь это приводит к большой доле ложноположительных и ложноотрицательных решений при прогнозе ВСС.

В последнее десятилетие прогрессивным трендом является включение в модели прогноза риск-факторов, функционально сопряженных с ЖТ/ФЖ. Подразумевается феномен электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) в фазах де- и реполяризации. Для выявления электрической нестабильности разработан ряд информативных

маркеров по данным ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Данные ЭКГ-маркеры успешно применяются при прогнозировании аритмогенной ВСС среди пациентов с коронарной и некоронарной патологией [11–14]. Тем не менее, несмотря на убедительную доказательную базу о предиктивной способности ЭКГ-маркеров ЭНМ, их применение ограничивается исследовательскими целями без использования в программах профилактики ВСС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка информационной технологии первичной профилактики ВСС на основе ЭКГ-маркеров ЭНМ, ориентированной на поликлиническое звено здравоохранения, где сконцентрирован основной поток пациентов кардиологического профиля.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ базы данных, включающей 1087 ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) пациентов кардиологического профиля. Из них 73 записи были исключены по причине наличия шумов, артефактов и низкой амплитуды сигнала. Для разработки алгоритма первичной профилактики ВСС в обучающую выборку включили 1014 ЭКГ ВР пациентов с коронарными (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ИБС в сочетании с АГ) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатия, каналопатия), средний возраст $49,9 \pm 15,4$ года, из них 607 (59,9%) мужчин. Период наблюдения составил 5,0 (2,1; 5,9) года. Когорта пациентов была разделена на 3 группы в зависимости от выявления кардиоваскулярных событий:

- 1) 644 пациента без желудочковых аритмических событий, средний возраст $51,7 \pm 16,1$ года;
- 2) 280 пациентов, средний возраст $46,7 \pm 14,0$ года, с клинически значимыми желудочковыми аритмиями: ЖЭС $>1500/24$ час., парные ЖЭС $>50/24$ час. или пароксизмы неустойчивой ЖТ;
- 3) 90 пациентов, средний возраст $46,8 \pm 12,7$ года, с кардиоваскулярными событиями: пароксизмы устойчивой ЖТ, успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР), обоснованные разряды имплантированных кардиовертер-дефибрилляторов (ICD) или ВСС.

Сформированную выборку, интегрирующую коронарные и некоронарогенные заболевания, можно рассматривать как типичный «популяционный срез» пациентов кардиологического профиля в первичных звеньях здравоохранения.

Клиническая апробация алгоритма первичной профилактики ВСС проведена в условиях поликлинического отделения РНПЦ «Кардиология» (зав. Н.В. Манкевич). Обследовано 74 пациента, средний возраст $55,3 \pm 13,6$ года, из них 38 (51,3%) мужчин. В их числе 31 пациент с коронарными заболеваниями (ИБС, постинфарктный кардиосклероз), 36 пациентов с некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, пороки сердца, нарушения ритма и проводимости) и 7 пациентов с ранее не установленными диагнозами. У всех испытуемых брали информированное согласие. Протокол обследования одобрен местным этическим комитетом. Граф-дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для оценки комплекса ЭКГ-маркеров ЭНМ использовалась созданная в РНПЦ «Кардиология» компьютерная программа «Интекард 7.3». Входной информацией служила 3–5 мин. запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оцифрованная с частотой

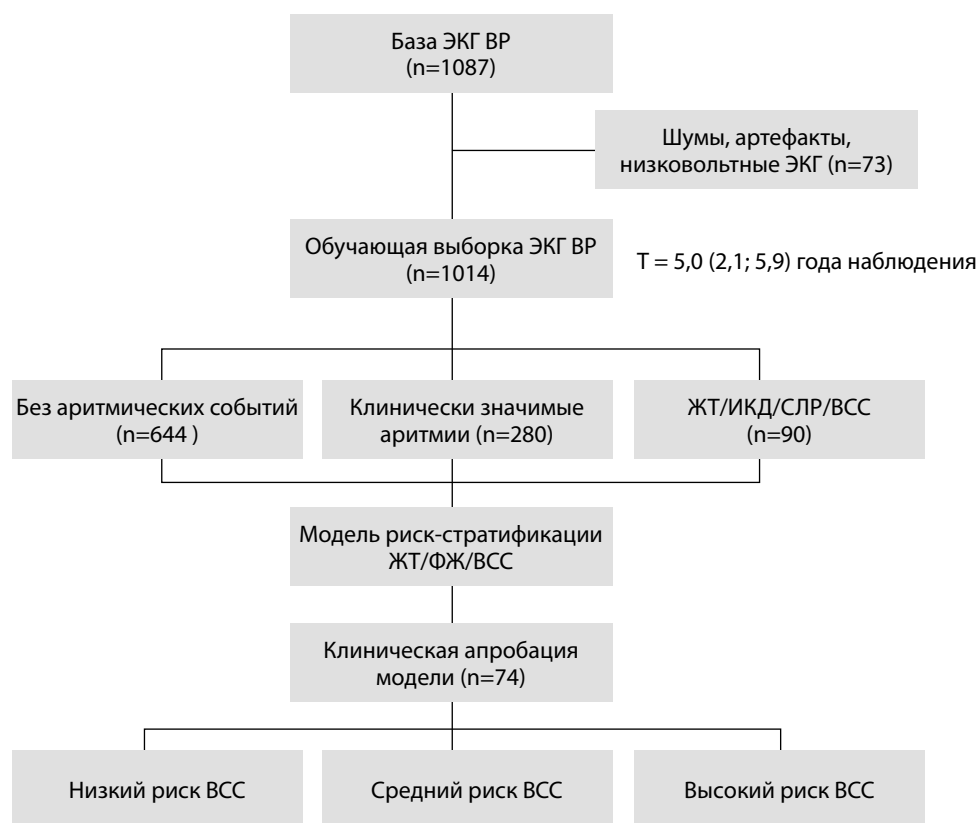


Рис. 1. Граф-схема разработки и клинической апробации алгоритма первичной профилактики внезапной сердечной смерти
Fig. 1. The graph of the synthesis and clinical approbation of the algorithm of sudden cardiac death primary prevention

Примечания: ВСС – внезапная сердечная смерть; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; СЛР – сердечно-легочная реанимация; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭКГ ВР – электрокардиография высокого разрешения.

1000 Гц, верхняя частота полосы пропускания 110 Гц, коэффициент ослабления синфазной помехи не менее 100 Дб. С помощью цифровых фильтров устранялись артефакты, сетевые и дыхательные наводки, выделяя нативную ЭКГ с четкими границами Р, Q, R, S и Т зубцов и их амплитудами. Дополнительно отбраковывали эктопические кардиобиты.

К ЭКГ-маркерам ЭНМ в фазе деполяризации относятся фрагментированный комплекс QRS в двух и более отведениях, длительность комплекса QRS >120 мс, дисперсия комплекса QRS >40 мс, а также пространственный угол QRS-T >105 градусов. ЭНМ в фазе реполяризации фиксировалась при альтернации Т-волны >45 мкВ,

интервале QTкор. >450 (460 для женщин) мс, дисперсии QT >70 мс и дисперсии Tpeak-Tend >103 мс. Одновременно диагностировали дисфункцию вегетативной нервной регуляции по патологической турбулентности сердечного ритма (начало ТО >0% и/или наклон TS <15 мс/RR) и замедлению сердечного ритма <4,5 мс. ЭхоКГ выполняли на аппарате Vivid 7.

Статистический анализ

Обработку данных провели с помощью прикладных пакетов Statistica 10.0 (Stat Soft) и SPSS Statistics 23.0 (IBM). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ или Me [Q25; Q75] в зависимости от вида распределения. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значения относительного риска определяли с учетом 95%-го доверительного интервала (ДИ). При анализе значимости различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона или U-критерий Манна – Уитни. Качество прогностической модели оценивали при помощи чувствительности, специфичности и предиктивной точности. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принималось 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 5-летнего периода наблюдения у 644 (63,5%) пациентов патология протекала по благоприятному сценарию без фатальных кардиоваскулярных событий, у 280 (27,6%) наблюдались клинически значимые желудочковые аритмии и у 90 (8,9%) зафиксированы конечные точки: ЖТ/ФЖ, успешная СЛР, адекватные шоки ICD или ВСС. Выполнили сравнение ЭКГ-маркеров ЭНМ у пациентов (n=644) без фатальных кардиоваскулярных событий (–KBC) с пациентами (n=90), у которых случились неблагоприятные кардиоваскулярные события (+KBC). Данные приведены в таблице.

Значения ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда, результаты в Me (Q25; Q75) или в %

Values of ECG-markers of electrical myocardial instability, the results in Me (Q25; Q75) or in %

ЭКГ-маркеры	Группа без KBC (n=644)	Группа с KBC (n=90)	p-уровень
ЧСС, удар/мин	68 (60; 78)	69 (61; 78)	>0,10
Фракция выброса, %	36 (27; 54)	34 (23; 58)	>0,10
Электрическая нестабильность при деполяризации			
Фрагментация QRS, %	16,8 (108/644)	72,2 (65/90)	<0,001
Угол QRS-T, градусы	80 (53; 121)	128 (101; 155)	<0,001
Дисперсия QRS, мс	37 (29; 48)	44 (33; 55)	<0,005
Электрическая нестабильность при реполяризации			
Альтернация T, мкВ	22 (10; 31)	37 (15; 62)	<0,001
Интервал QTкор., мс	404 (377; 430)	439 (412; 471)	<0,001
Дисперсия QT, мс	64 (50; 92)	76 (57; 96)	<0,005
Дисфункция вегетативной регуляции			
Турбулентность – начало, %	1 (–6; 10)	2 (–4; 6)	>0,10
Турбулентность – наклон, мс/RR	31 (12; 57)	20 (12; 46)	>0,10
Замедление ритма, мс	11 (6; 24)	9 (4; 17)	<0,05

Примечания: KBC – кардиоваскулярные события, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Из результатов следует, что у пациентов с неблагоприятными КВС ЭКГ-маркеры ЭНМ как в фазе деполяризации ($p<0,001$ и $p<0,05$), так и в фазе реполяризации ($p<0,001$ и $p<0,05$) оказались значимо выше, чем в группе без неблагоприятных КВС при сопоставимых значениях ЧСС и ФВ левого желудочка ($p>0,10$). Кроме того, в группе с неблагоприятными КВС значимо уменьшилось замедление сердечного ритма ($p<0,05$), указывающее на снижение активности вагусного отдела нервной регуляции сердечного ритма. Полученные статистические различия были использованы при оценке значений относительного риска (ОР) для каждого из анализируемых ЭКГ-маркеров ЭНМ (рис. 2).

Среди ЭКГ-маркеров ЭНМ при деполяризации наибольшей прогностической мощностью обладают фрагментация комплекса QRS – ОР=4,3, 95% ДИ (3,5–6,3), $p<0,001$ и пространственный угол QRS-T – ОР=2,2, 95% ДИ (1,5–2,5), $p<0,001$. В фазе реполяризации наиболее высокие значения относительного риска оказались у альтернации T-волны – ОР=4,1, 95% ДИ (2,2–6,2), $p<0,001$ и дисперсии интервала QT – ОР=2,7, 95% ДИ (1,3–5,4), $p<0,001$. Маркеры дисфункции вегетативной регуляции – турбулентность и замедление сердечного ритма – имели относительный риск 1,7, 95% ДИ (1,0–5,5) и 1,4, 95% ДИ (1,1–5,9) соответственно, $p<0,05$.

Таким образом, получены достоверные данные, доказывающие информативную ценность комплекса ЭКГ-маркеров ЭНМ при прогнозе неблагоприятных КВС, в том числе ВСС у пациентов как с коронарной, так и с некоронарогенной патологией сердца.

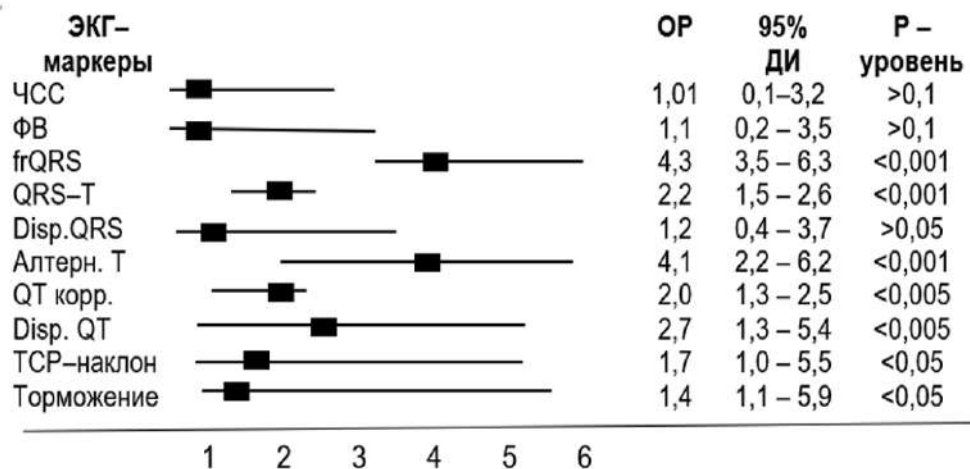


Рис. 2. Значения относительного риска для ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда

Fig. 2. The values of the relative risk for ECG-markers of the electrical myocardial instability

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, TCP – турбулентность сердечного ритма, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, Disp.QRS – дисперсия комплекса QRS, Disp. QT – дисперсия интервала QT, frQRS – фрагментированный комплекс QRS, QRS-T – угол между векторами QRS и T.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетной задачей первичной профилактики является идентификация пациентов высокого риска, у которых имеется анатомический и электрофизиологический субстрат ВСС [15]. Наше исследование показало, что прогностической значимостью обладают все анализируемые ЭКГ-маркеры ЭНМ. Причем сочетание нескольких ЭКГ-маркеров свидетельствует о глобальной гетерогенности миокарда (global heterogeneity) [16]. Глобальная гетерогенность с позиции динамики сложных, нелинейных объектов, к которым относится сердечно-сосудистая система, предполагает высокую вероятность перехода объекта в состояние неустойчивости, при котором даже малое внешнее воздействие (физическое, психоэмоциональное) может привести к фатальному исходу. Следуя этому принципу, разработана многопараметрическая модель риск-стратификации, основанная на данных ФВ левого желудочка, ХМ-ЭКГ и ЭКГ-маркеров ЭНМ. Алгоритм первичной профилактики ВСС на основе инструментальных методов ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ и ЭКГ ВР представлен на рис. 3.



Рис. 3. Алгоритм первичной профилактики ВСС на основе ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения

Fig. 3. Algorithm for primary prevention of SCD based on echocardiography, HM-ECG and high-resolution ECG

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭНМ – электрическая нестабильность миокарда; ICD – кардиовертер-дефибриллятор; CRT-D – сердечная ресинхронизирующая терапия.



В соответствии с алгоритмом первичной профилактики ВСС на первом этапе пациенты ранжируются по значению ФВ: низкая (<35%), промежуточная (35–50%) и сохраненная (>50%). Дополнительно учитываются ЭКГ-маркеры ЭНМ в фазе деполяризации (фрагментация QRS, угол QRS-T, длительность и дисперсия QRS), в фазе реполяризации (альтернация Т-волны, длительность и дисперсия QT, интервал Tpeak-Tend), а также маркеры автономной дисфункции (турбулентность и замедление сердечного ритма). Риск-стратификация дополняется данными ХМ-ЭКГ. Важное прогностическое значение имеют частая экстрасистолия (>1500 24/час.) и пароксизмы неустойчивой ЖТ. По количеству выявленных предикторов риск ВСС стратифицируется на низкий, средний, высокий и критический. Для этого ранее нами был разработан индекс электрической нестабильности миокарда [17].

При ФВ <35% и ЭНМ устанавливается критический риск и пациентам рекомендуется имплантация ICD или CRT-D. Проблемным вызовом для стратификации являются пациенты с промежуточной и сохраненной ФВ. Установлено, что в 65% ВСС случается у пациентов с промежуточной ФВ и в 50% – у пациентов с сохраненной ФВ [18]. Поэтому при ФВ 35–50% и высоком уровне риска анализ желательнее дополнить результатами МРТ и молекулярно-генетического исследования с целью принятия корректного решения о необходимости имплантации ICD/CRT-D. То же касается варианта с ФВ >50%.

Процедура риск-стратификации повышает клиническую пользу от применения дорогостоящего аппаратного лечения. Ведь до сих пор при прогнозировании клинического эффекта от имплантации ICD сохраняется существенная неопределенность [19]. В случае низкого и среднего уровня риска ВСС пациентам назначается адекватная медикаментозная терапия и дальнейший мониторинг состояния.

При апробации алгоритма первичной профилактики ВСС у 74 пациентов с коронарной и некоронарогенной патологией, прибывших на консультацию в РНПЦ «Кардиология», низкий риск ВСС был зафиксирован у 52% пациентов, средний риск – у 42% и высокий риск – у 6%, критический риск не выявлен. Известно, что кардиоваскулярные катастрофы случаются у 2–3% среди пациентов с ИБС и АГ [20]. Наша когорта пациентов, участвующих в испытаниях, отличалась более высокой тяжестью патологии, поэтому частота обнаружения высокого риска ВСС оказалась в 2 раза выше, чем в общей популяции. Таким образом, первичная профилактика позволит перейти к превентивной тактике лечения, снижая вероятность фатального события ВСС.

Эффективность массового скрининга в целях первичной профилактики ВСС на государственном уровне впервые была доказана в Финляндии, где успешно выполнено несколько программ по профилактике сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [21]. Не случайно, что из вымирающей в середине XX века вследствие сердечно-сосудистой патологии страны Финляндия к настоящему времени входит в первую двадцатку стран мира по средней продолжительности жизни (81,6 года).

Стратегия управления кардиоваскулярными рисками направлена на снижение преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Европейское отделение ВОЗ придает задаче ежегодного снижения преждевременной смертности от болезней сердца, легких, рака и диабета наивысший приоритет. Предложенный алгоритм первичной профилактики ВСС является дорожной картой в достижении поставленной цели.

Ограничения выполненного исследования: одноцентровое, случай – контроль, нерандомизированное.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в анализ ЭКГ-маркеров придало разработанной модели риск-стратификации персонифицированный характер, так как феномен ЭНМ функционально сопряжен с жизненно опасными желудочковыми тахикардиями. Это основное отличие от диагност-ориентированных моделей риск-стратификации ВСС.

Неинвазивность, персонификация, высокая пропускная способность и приемлемая стоимость аппаратуры ЭКГ ВР создают реальные предпосылки внедрения технологии первичной профилактики ВСС в масштабах всей Беларуси.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Myerburg R. (2005) *Cardiac arrest and sudden cardiac death in heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders, 277 p.
2. Shlyakht E., Arutyunov G., Belenkov YU. (2018) *Russian guidelines for sudden cardiac death risk-assessment and prevention*. Moscow: Medpractica-M, 217 p. (In Russian).
3. Manis G., Nikolopoulos S., Arsenos F. (2013) Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death in heart failure patients using machine learning techniques. *Comput Cardiol*, vol. 40, pp. 141–144.
4. Winfree A. (1983) Sudden cardiac death: A problem of topology. *Scientific American*, vol. 248 (5), pp. 144–161.
5. Verrier R., Nearing B., D'Avila A. (2021) Spectrum of clinical applications of interlead ECG heterogeneity assessment: from myocardial ischemia detection to sudden cardiac death risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. doi: 10.1111/anec.12894.
6. Bigger J. (1984) Identification of patients of high risk of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*, vol. 54 (9), pp. 3–8.
7. Graham I. (2005) The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *The European Journal of General Practice*, vol. 12 (4), pp. 148–155. doi: 10.1080/13814780600976282.
8. Levy W., Mazaffarian D., Linker D. (2006) The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, vol. 113 (11), pp. 1424–1433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
9. Lee D., Ezekowitz J. (2014) Risk prediction in acute heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 30 (3), pp. 312–319. doi: 10.1016/j.cjca.2014.01.001.
10. Liu J., Zhang C., Kong L. (2020) Improvement in sudden cardiac death prediction by the enhanced ACC/AHA strategy in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, vol. 17 (10), pp. 1856–1883. doi: org/10.1016/j.hrthm.2020.04.017.
11. Junttila M., Castellanos A., Myerburg H. (2012) Risk markers of sudden cardiac death in standard 12-lead electrocardiograms. *Annals of Medicine*, vol. 44 (7), pp. 717–732. doi: 10.3109/07853890.2011.594807.
12. Chatterjee N., Tikkanen J., Panicker G. (2020) Simple ECG measures improve sudden arrhythmic death prediction in coronary disease. *Eur Heart J*, vol. 41, pp. 1988–1999. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa.177.
13. Goldberger J., Subacius H., Patel T. (2014) Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, pp. 1879–1889. doi: org/10.1016/j.jacc.2013.12.021.
14. Maron B., Rowin E., Maron M. (2021) Evolution of risk stratification and sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: twenty years with the implanted cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*, vol. 18, pp. 1012 – 1023. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.019.
15. Shlyakht E., Zvartau N.E., Villevalde S.R. (2019) Cardiovascular risk management: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 24, no 11, pp. 69–82. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-83. (In Russian).
16. Lipponen J., Kurl S., Laukkanen J. (2018) Global heterogeneity as a predictor of cardiovascular mortality in men and women. *Europace*, vol. 20, pp. 1841–1848. doi: 10.1093/europace/euy.113.
17. Frolov A., Vajkanskaya T., Melnikova O. (2019) Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 24, no 12, pp. 55–61. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-55-61 (In Russian).
18. Goldberger J., Baso A., Bolneau R. (2014) Risk-stratification for sudden cardiac death. A plan for the future. *Circulation*, vol. 129 (4), pp. 516–526. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007149.
19. Lee D., Hardy J., Yee R. (2015) Clinical risk score for primary prevention implantable cardioverter defibrillator. *Circulation Heart Failure*, vol. 8, pp. 927–937. doi: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.115.002414
20. Simonenko V., Shirokov E., Frolov V. (2013) *Clinical crisisology in cardioneurology: guide for doctors*. Moscow: Kvorum, 293 p. (In Russian).
21. Virtanen H., Vuolteenainen S., Kaskinen T. (2018) The Kuopio ischemic heart disease risk factors study. *Circulation Heart Failure*, vol. 11, pp. E004531. doi: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.117.004531.