

Мрочек А.Г., Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Воробьев А.П., Мельникова О.П., Гуль Л.М., Сидоренко И.В., Боровкова Л.В.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА

*Республиканский научно-практический центр  
«Кардиология»  
г. Минск, Беларусь*

---

Mrochek A.G., Vaikhanskaya T.G., Frolov A.V., Vorobiev A.P., Melnikova, O.P., Guel L.M., Sidorenko I.V., Borovkova L.V.

## IDENTIFICATION OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF THE MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY

---

### РЕЗЮМЕ

Целью работы является разработка и клиническая апробация компьютерной программы для идентификации комплекса прогностических маркеров внезапной сердечной смерти: альтернации Т-зубца, длительности и дисперсии интервала QT, турбулентности сердечного ритма (HRT). Материал и методы: 79 больных с кардиомиопатиями и жизнеопасными желудочковыми аритмиями и 30 пациентов без нарушений ритма. Использовали прецизионные цифровые методы обработки ЭКГ-сигнала. Результаты: получены достоверно высокие значения альтернации Т, дисперсии QT и турбулентности ритма у больных с желудочковыми аритмиями ( $p < 0,01$ ). Заключение: выявление комплекса предикторов внезапной сердечной смерти необходимо для своевременной стратификации риска желудочковых тахиаритмий и выбора оптимальной лечебной тактики у пациентов с кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** альтернация Т-зубца, дисперсия QT, программа, турбулентность сердечного ритма, электрокардиография.

### SUMMARY

The aim is to develop and clinical test of the novel computer program for the identification of the prognostic markers for sudden cardiac death. Among them are T-wave alternans, duration and dispersion of the interval QT, heart rate turbulence. Material and methods: 79 pts with cardiomyopathy and life-threatening ventricular arrhythmias and 30 pts without arrhythmias. The methods of the precision digital processing of the ECG signal are used. Results: The significantly higher values of T-wave alternans, QT dispersion and heart rate turbulence in pts with ventricular arrhythmias were obtained ( $p < 0,01$ ). Conclusion: The identification of the predictors of sudden cardiac death is necessary for timely risk stratification and choosing the treatment strategy in pts with cardiomyopathy.

**Keywords:** dispersion of the QT interval, electrocardiography, heart rate turbulence, T-wave alternans.

## Контактная информация:

### Кафедра госпитальной терапии №1 МГМСУ, г Москва

<b>Мрочек Александр Геннадьевич</b>	– академик, директор РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 208 72 66
<b>Вайханская Татьяна Геннадьевна</b>	– к.м.н., с.н.с. РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 286 19 56
<b>Фролов Александр Владимирович</b>	– д.б.н., завлаб. РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 286 19 56
<b>Воробьев Анатолий Павлович</b>	– с.н.с. РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 256 05 23
<b>Мельникова Ольга Петровна</b>	– с.н.с. РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 256 05 23
<b>Гуль Людмила Михайловна</b>	– н.с. РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 256 05 23
<b>Сидоренко Ирина Владимировна</b>	– врач РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 207 37 62
<b>Боровкова Людмила Васильевна</b>	– зав.оперблоком РНПЦ “Кардиология”, тел.(017) 208 57 61
<b>Республиканский научно-практический центр “Кардиология”</b>	220036 г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110
<b>Отв. за переписку: Фролов А.В.</b>	220036 г. Минск, ул.Р.Люксембург,110, факс. (017) 256 05 23 E-mail:Frolov.Minsk@gmail.com

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) остается одной из актуальных в современной кардиологии и оценка риска ее развития – чрезвычайно сложная задача в медицине, интерес к которой со временем только возрастает. Несмотря на последние достижения в диагностике и лечении болезней сердца, доля ВСС по причине фатальных желудочковых аритмий остается высокой и достигает 11% в общей структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Поэтому активно продолжают изучение и поиск новых прогностических факторов риска ВСС. Основными пусковыми механизмами ВСС являются жизнеопасные желудочковые аритмии (ЖЖА): желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), в основе патофизиологии которых лежит электрическая нестабильность миокарда, которая на клеточном уровне проявляется в форме нарушения проводимости кальциевых каналов мембран кардиомиоцитов [2,3]. В течение последнего десятилетия в клинических исследованиях и в эксперименте активно изучаются процессы изменений реполяризации (как на клеточном уровне, так и в миокарде в целом), потенциально являющиеся причиной ЖЖА: пространственная дисперсия реполяризации, альтернация клеточного потенциала действия, изменения в ионных токах. С помощью математического моделирования было продемонстрировано, что в определенных ситуациях кардиомиоциты могут находиться в устойчивом или мультистабильном

равновесии, а при некоторых условиях - в неустойчивом состоянии [4,5]. При неадекватном изменении концентрации ионов  $Ca^{2+}$  происходит изменение длительности потенциала действия (ДПД) и периода рефрактерности. Если в соседних отделах миокарда изменения ДПД происходят в противофазе, возникает пространственная гетерогенность рефрактерного периода и формируются благоприятные условия для запуска механизма reentry. Явление гетерогенности ДПД отражается на ЭКГ в форме временной альтернации морфологии Т-зубца и пространственной дисперсии интервала QT.

Таким образом, электрическая нестабильность миокарда представляет собой пространственно-временное явление, сопряженное с феноменом электрической неустойчивости. Неустойчивые возбудимые среды в работах Л.Ландау и В.Гинзбурга трактуются с позиций нелинейной динамики. Этим объясняется, что в случае физиологической нормы пространственная волна возбуждения распространяется по миокарду без препятствий. Если же в миокарде имеются участки гетерогенности, могут возникать спиральные высокочастотные волны, аннигилирующие основную волну возбуждения, имеющую более низкую частоту. При этом создаются динамические волновые условия для пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [2,3]. Кроме того, в нестабильных средах образуются точки бифуркации, в которых происходят резкие

переходы, например, коэффициент передачи электрического импульса из режима 1:1 может скачкообразно перейти в режимы 1:2, 2:1, 4:3 и т.д. В совокупности все эти исследования создали основу для выявления маркеров электрической нестабильности миокарда – альтернации зубца Т и дисперсии интервала QT.

Самым распространенным неинвазивным методом для скринингового определения аритмического риска является холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Изучение изменений на ЭКГ, сопряженных с желудочковой эктопией, анализ их взаимосвязи с вегетативной регуляцией создает предпосылки для разработки новых способов диагностики риск-стратификационных маркеров. Так, в настоящее время одним из способов прогнозирования ВСС стала оценка показателей турбулентности сердечного ритма. Признаком нестабильности системы регуляции гемодинамики является патологическая турбулентность сердечного ритма (HRT - heart rate turbulence) [6]. HRT – это двухфазная физиологическая реакция синусового узла на желудочковую экстрасистолу (ЖЭС). Она состоит из короткого начального ускорения с последующим замедлением сердечного ритма. Патологическая HRT свидетельствует о дисфункции барорецепторного контроля и обладает выраженной прогностической значимостью. Так, по данным Е.В. Шляхто с соавт. 2-х летняя смертность у больных ИМ с патологической HRT в 3,5 раз выше, чем у таких же больных с нормальной HRT [7].

К независимым предикторам ВСС относят также синдром удлинённого QT и высокую дисперсию интервала QT (dispQT), которые считаются электрофизиологическим субстратом желудочковой тахикардии по типу “пируэт” [8, 9].

Таким образом, анализ параметров ЭКГ позволяет выявить ряд риск-стратификационных предикторов ВСС, объединённых в общее понятие “электрическая нестабильность”, которая отражает временную и пространственную гетерогенность процессов реполяризации миокарда. Электрические процессы, связанные с гетерогенностью, проявляются на ЭКГ в виде альтернации Т-зубцов и дисперсии интервала QT, а барорецепторная дисфункция оценивается параметрами турбулентности HRT. Использование вышеперечисленных прогностических маркеров сердечной смерти имеет важное практическое значение, так как позволяет своевременно стратифицировать пациентов и выбирать оптимальную лечебную стратегию. Однако, внедрение этих методов оценки ЭКГ в нашей республике сдерживается от-

сутствием специализированного программного обеспечения.

Целью работы является создание и клиническая апробация компьютерной программы для идентификации комплекса прогностических маркеров ВСС: альтернации Т-зубца, длительности и дисперсии интервала QT, турбулентности сердечного ритма (HRT) и изучение возможностей комбинированной оценки состояния автономной нервной системы для выявления электрической нестабильности миокарда у пациентов с кардиомиопатией (дилатационной, ишемической и гипертрофической) и риском развития желудочковых тахикардий.

## МЕТОДЫ

Маркеры электрической нестабильности (HRT и TWA) определялись по данным анализа цифровой ЭКГ в 12 отведениях с длительностью записи 5 минут с помощью цифрового электрокардиографического комплекса «Интекард-7» (Минск). Предварительно проводилась адаптивная цифровая фильтрация сетевых, высокочастотных помех и дрейфа изолинии. Далее запись ЭКГ делилась на отрезки по 15 сек., в каждом из которых выполнялась оценка альтернации зубца Т (TWA). Нами реализован алгоритм оценки TWA по методу бегущей средней с модификацией зоны поиска вероятной альтернации [10]. В зону поиска включали временной отрезок от точки J до точки, расположенной через 30 мс после максимума Т. В каждом кардиобите выделялся Т-зубец. Входной поток Т-зубцов разделили на четный и нечетный в каждом из которых выполняли процедуру выравнивания Т зубцов по максимумам. После чего подобные по форме Т-зубцы с коэффициентом корреляции  $>0,8$  включали в анализ, остальные отбраковывали. По первым кардиобитам строили начальные усредненные четный и нечетный кардиобиты. Далее усредненные комплексы корректировались по алгоритму минимизации разности между ними путем прибавления или вычитания инкремента к текущему усредненному кардиобиту. Модифицированная бегущая средняя постоянно пересчитывалась по всему массиву. В итоге получали четный и нечетный усредненные кардиобиты. За локальную TWA принимали максимальную разность между ними. В качестве итоговой оценки TWA принимался абсолютный максимум из всех оценок, полученных в каждом из локальных 15-ти секундных с отрезков. Дополнительно рассчитывали  $C_v$  - коэффициенты вариации амплитуды и длительности TWA, вы-

**Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов основной группы с жизнеопасными желудочковыми аритмиями**

Сердечно-сосудистое заболевание	Количество пациентов (n=79)	Средний возраст (лет)	ХСН по NYHA (ФК)	Количество пароксизмов ЖТ по данным ХМ
Ишемическая кардиомиопатия	19	58,9±8,7	2,9±0,9	1,20±0,92
Дилатационная кардиомиопатия	33	48,8±9,3	3,0±0,5	2,30±1,67
Гипертрофическая кардиомиопатия	27	45,9±8,9	1,9±0,8	2,40±1,96

раженные в процентах. Низкой альтернции соответствовал  $Cv < 15\%$ , умеренной -  $15 < Cv < 30\%$ , высокая (патологическая) альтернция устанавливалась при  $Cv > 30\%$ .

Дисперсию QT в мс измеряли как разность между самым длинным и самым коротким интервалами QT в 10-ти последовательных комплексах ЭКГ-12 с усреднением показателя. Синдром высокой (патологической) дисперсии QT фиксировался при  $dispQT > 70$  мс.

Турбулентность сердечного ритма HRT в соответствии с международным стандартом оценивалась двумя параметрами: HRT0 - начало турбулентности в % и HRTS - наклон турбулентности в мс/RR [6]. Физиологические значения нормы этих параметров соответствуют  $HRT0 < 0\%$  и  $HRTS > 2,5$  мс/RR. Выделяли ситуации с одним или двумя патологическими параметрами HRT. Оценка HRT выполнялась, если в записи ЭКГ содержалась хотя бы одна желудочковая экстрасистола (ЖЭС) и 20 последующих синусовых сокращений сердца. При нарушении этих условий запись ЭКГ повторялась.

Последовательность работы компьютерной программы включала ввод идентификатора пациента, содержащего его семейный анамнез (синкопе, ИМ, АГ, сердечная недостаточность и)

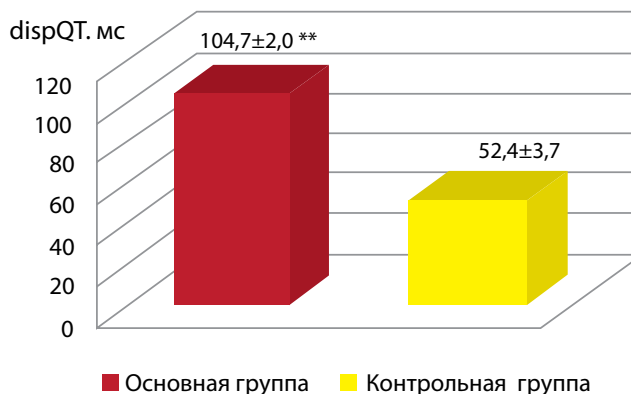


**Рисунок 1 – Алгоритм программной оценки комплекса кардиологических маркеров электрической нестабильности миокарда**

или ВСС у родителей или ближайших родственников) и запись ЭКГ-сигнала, оцифрованного с частотой 1000 Гц, длительностью 5-7 минут. Далее по разработанным алгоритмам оценивался весь комплекс параметров электрической нестабильности миокарда, на базе которых основана риск-классификация ВСС (Рис.1). Все результаты заносились в динамический архив. Разработанная программа ориентирована на использование PC-компьютера и цифрового электрокардиографа "Интекард-7". Комплексное обследование пациентов также включало: эхокардиографию по общепринятой методике на ультразвуковом сканере Vivid 7 (GE, США), ХМ-ЭКГ на аппаратах «OXFORD Medilog Optima» (Великобритания) и «Phillips ZIMED» (Германия) на фоне базовой терапии.

## МАТЕРИАЛ

Разработанная информационная технология апробирована в двух клинических группах исследуемых. Основная группа включала 79 пациентов (средний возраст  $51,2 \pm 10,1$  лет, 36,7% женщин) с выявленными при 24-часовом ХМ-ЭКГ жизнеопасными желудочковыми аритмиями (ЖЖА): пароксизмами устойчивой и неустой-



**Рисунок 2 - Результаты оценки дисперсии интервала QTс в мс у больных с жизнеопасными желудочковыми аритмиями (основная группа, n=39) и у больных без нарушений сердечного ритма (контрольная группа, n=30), \*\* - достоверность различий  $p < 0,001$**



**Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов контрольной группы без желудочковых аритмий**

Сердечно-сосудистое заболевание	Количество пациентов (n=30)	Средний возраст (лет)	ХСН по NYHA (ФК)	Количество пароксизмов ЖТ по данным ХМ
Дилатационная кардиомиопатия	15	51,2±10,1	2,9±0,5	0
Гипертрофическая кардиомиопатия	15	49,2±11,3	1,5±0,9	0

чивой желудочковой тахикардии (ЖТ). В контрольную группу включили 30 пациентов с КМП (средний возраст 50,7±9,8 лет, 33,3% женщин), не имеющих желудочковой аритмии в анамнезе и при ХМ-ЭКГ. Клинические характеристики больных основной и контрольной группы представлены в таблицах 1 и 2.

Оценку желудочковой эктопической активности, анализ вариабельности и турбулентности сердечного ритма (HRT), альтернации Т-зубца и дисперсии интервала QT параллельно проводили по данным ХМ-ЭКГ и 5-минутной ЭКГ-12.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования выявили достоверные различия показателей турбулентности сердечного ритма, дисперсии QT и альтернации зубца Т (при отсутствии значимых отличий показателей ВСР) у больных с ЖЖА по сравнению с группой пациентов без клинически значимых аритмий. В основной группе среднее значение dispQT составило 104,7±2,0 мс, а в контрольной группе пациентов без значимых нарушений ритма dispQTс была достоверно ниже 52,4±3,7 мс (p<0,001). На рис. 2 представлены результаты оценки дисперсии интервала QTс в основной и контрольной группе. По оси ординат значения Cv, %

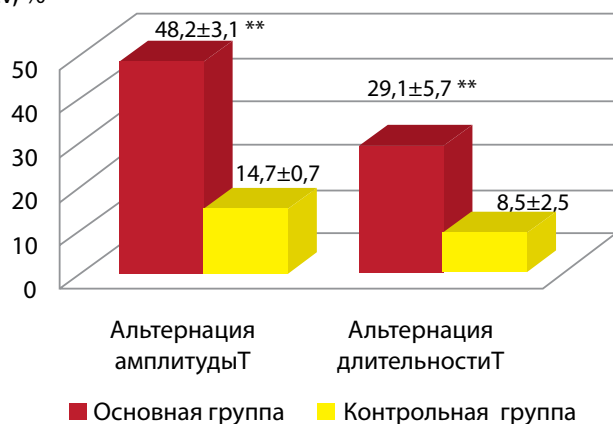


Рисунок 3 – Коэффициенты вариации альтернации Т-зубца по амплитуде и длительности в % у больных в основной (n=39) и контрольной группе (n=30), \*\* - достоверность различий p<0,001

дисперсии в мс. В основной группе dispQTс значительно превышает порог нормы (>70 мс), а в контрольной группе больных без зарегистрированных нарушений ритма dispQTс была достоверно ниже порога. Это свидетельствует о том, что у больных с ЖЖА (n=39) пространственная неоднородность процессов реполяризации миокарда достоверно выше нормы и отличается от контрольной группы.

У лиц без нарушений ритма альтернация амплитуды зубца Т по оценке коэффициента вариации составила 14,7%, а длительности – 8,5%, что указывает на качественную однородность совокупности признака. Напротив, у больных с ЖЖА альтернация амплитуды Т составила 48,2% (высокий коэффициент альтернации), а длительности Т – 29,1%, что отражает выраженную гетерогенность процессов реполяризации и электрическую нестабильность миокарда. Достоверность отличий с контрольной группой p<0,001. На рис. 3 представлены результаты оценки альтернации Т в основной и контрольной группах. По оси ординат отложены значения коэффициента вариации альтернации амплитуды и длительности зубца Т в %. Полученные нами результаты оценки TWA согласуются с данными авторов исследования [3].

В основной группе пациентов с КМП и желудочковыми тахиаритмиями выявлены патологические значения TCP (HRT0= 0,98±0,51% и HRTS=1,30±0,17 мс/RR), достоверно отличающиеся от показателей TCP в контрольной группе пациентов без клинически значимых желудочковых аритмий (HRT0= - 3,2±0,27% и HRTS=2,9±0,98 мс/RR, p<0,001). Патологический показатель «начало турбулентности»- HRT0- на 46,5% чаще выявлялся в группе пациентов с ГКМП по сравнению с группой больных с ДКМП, где больше на 38,4% идентифицировался «наклон турбулентности»- HRTS.

В таблице 3 систематизированы результаты сопоставления выявленных маркеров нестабильности TWA, dispQTс и HRT в основной и контрольной группах обследуемых.

**Таблица 3 - Патологические изменения ЭКГ при ХМ-ЭКГ (Oxford) и 5-минутной ЭКГ (Интекард-7) в основной и контрольной группе пациентов**

Сравниваемые группы	Количество пациентов	Дисперсия QTинтервала (мс)	Альтернация Т-зубца -TWA (Cv%)	Турбулентность сердечного ритма (HRT) (%)	
				HRTO	HRTS (мс/RR)
Основная	79	104,7±2,03	48,2±3,12	0,98±0,51	1,3±0,17
Контрольная	30	52,4±3,71	14,7±0,71	-0,32±0,27	2,9±0,98
Достоверность, p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

## ОБСУЖДЕНИЕ

TWA – показатель изменений формы, амплитуды, длительности или полярности зубца Т, электрокардиографический маркер уязвимости к ЖЖА, тесно связан с аритмогенезом и отражает изменения в электрофизиологических процессах сердца (так называемое электрическое ремоделирование). Полученные нами оценки TWA согласуются с Рекомендациями математической статистики [11]. Так у лиц без нарушений ритма альтернация амплитуды зубца Т составила 14,7%, а длительности – 8,5%, что указывает на качественную однородность совокупности признака. Можно считать, что процессы реполяризации в данном случае носят гомогенный, стабильный характер. Напротив, у больных с ЖЖА альтернация амплитуды Т составила 48,2%, а длительности Т – 29,1%. Если коэффициент вариации Cv превышает 30%, говорят о неоднородности и сильной вариации признака. Следовательно, в изученной нами группе больных с КМП и нарушениями ритма процессы реполяризации миокарда имеют выраженный гетерогенный характер, поэтому риск ВСС у таких больных существенно выше. Полученные нами данные на когорте пациентов (n=15) с ИКД, нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении возможности применения и оптимизации теста TWA с выявлением специфического порога (количественного и качественного) для отбора пациентов, нуждающихся в профилактической ИКД-терапии. Применение этой методики особенно необходимо для пациентов КМП не только с высоким риском ВСС, но и без выявления предшествующих эпизодов ЖЖА. Установлен интересный для практического применения факт: 4-ем пациентам с ГКМП и 11-и больным из основной группы по клиническим показаниям (класс показаний I) были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (ICD) или ресинхро-низирующие устройства с функцией дефибриллятора (CRT-D). При ретроспективной оценке результатов TWA в этой группе

пациентов выявлена высокая патологическая альтернация зубца Т (n=15, Cv=65,3±7,12%), достоверно (p<0,001) отличающаяся от таковой в остальной группе (ДКМП+ГКМП) с ЖЖА (n=60, Cv= 33,5±8,52%), имеющих также патологические значения этого показателя.

В отношении дисперсии QT ситуация такова. У больных с нарушениями ритма среднее значение dispQT превысила пороговое значение “норма-патология” на 49,6 %, а у больных без нарушений сердечного ритма среднее dispQT оказалось ниже порога на 25,1%. Полученные данные подтверждают возможность использования и ценность показателя дисперсии интервала QTс в качестве предиктора ЖЖА.

ТРС отражает эффективность барорефлекторных механизмов автономной регуляции ритма к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических дисфункций, вызванных желудочковыми аритмиями. При нарушенном автономном контроле ритма сердца эта реакция ослаблена или полностью отсутствует, что подтверждается нашими исследованиями. Взаимосвязи показателей HRTO и HRTS не отмечалось, но чаще патологический показатель «начало турбулентности» ТСП встречался у пациентов с ГКМП, а «наклон турбулентности» ТСП – у больных с ДКМП.

## ВЫВОДЫ

Выполненное исследование свидетельствует о том, что в клинической практике для скрининговой процедуры выявления предикторов жизнеопасных желудочковых аритмий (альтернация зубца Т, длительность и дисперсия интервалов QTс, турбулентность сердечного ритма) может быть использован программно-алгоритмический комплекс “Интекард-7”. Полученные результаты исследования продемонстрировали достоверные различия показателей турбулентности сердечного ритма, дисперсии QTс, TWA-альтернации зубца Т у больных с КМП и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма по сравнению

с группой пациентов без клинически значимых аритмий. Нами установлено, что у пациентов с ЖЖА альтернация амплитуды Т зубца в 3,3 раза превышает этот показатель в группе без аритмий, турбулентность сердечного ритма (HRTO) в 3 раза, а дисперсия QTc в 2 раза выше, чем аналогичные показатели в контрольной группе пациентов без клинически значимых нарушений сердечного ритма.

Таким образом, полученные данные подтверждают возможность использования электрокардиографических критериев: TSP, альтернации Т зубца и дисперсии QTc в качестве предикторов ВСС с целью своевременной стратификации риска желудочковых тахикардий и выбора оптимальной лечебной тактики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radoi N., Pescariu S., Ivanica G. et al. Microvolt T-wave alternans: a new method to evaluate the risk of sudden cardiac death. *Timisoara medical J.* 2004; 2: 179-183.
2. Karma A., Gilmour R. Nonlinear dynamics of heart rate disorders. *Physics Today* 2007; 3: 51-57.
3. Zheng I., Colleen E. L-type Ca<sup>2+</sup> channel mutation and T-wave alternans: a model study. *American J. of Physiology* 2007; 292: 66-75.
4. Суровяткина Е.Д. Методы нелинейного анализа в динамике электрической активности сердечной клетки человека. В: Назиров Р.Р. (ред.). Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: физические подходы и клиническая практика. Вып.2. М: КДУ, 2010: 206 с.
5. Janse M. Is there chaos in cardiology? *British Heart J.* 1992; 67:3-4.
6. Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Amer. Coll. Cardiology* 2008; 52: 1353-56.
7. Шляхто Е.В., Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В. и др. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смертности. *Вестник аритмологии* 2005; 38: 49-55.
8. Мрочек А.Г., Гончарик Д.Б., Часнойть А.Р. и др. Синдром удлиненного QT. *Кардиология в Беларуси* 2010; 3: 28-23.
9. Kautzer J., Malic M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pac. Clin. Electrophysiol.* 1997; 20(10): 2625-2640.
10. Khaustov A., Nemati S., Clifford G. An open-source standard T-wave alternans detector for benchmarking. *Computers in Cardiology* 2008; 52: 509-512.
11. Лыпчук В.В., Лысюк О.В. Методические рекомендации из статистики. – Львов: ЛДАУ, 2009. - 93 с.