

## ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Вайханская Т. Г.<sup>1</sup>, Сивицкая Л. Н.<sup>2</sup>, Курушко Т. В.<sup>1</sup>, Даниленко Н. Г.<sup>2</sup>, Мельникова О. П.<sup>1</sup>, Фролов А. В.<sup>1</sup>

Поиск эффективных методов стратификации риска для выявления пациентов с высоким риском жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА) и внезапной аритмической смерти является актуальной задачей практического здравоохранения и приоритетным научным направлением.

**Цель.** Целью исследования явилась разработка математической модели и алгоритма индивидуализированной оценки риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

**Материал и методы.** В исследование включили 165 пациентов с верифицированной ДКМП (средний возраст 49,2±11,5 лет; 135/81,8% мужчин; ФК NYHA 2,67±0,45; фракция выброса ЛЖ 26,7±10,1%; период наблюдения 46,7±12,5 месяцев). С помощью оригинальной компьютерной программы "Интекард 7" по данным 7-мин регистрации ЭКГ-12 оценивали маркеры электрической нестабильности миокарда — микровольтовую альтернацию Т волны (МАТВ), турбулентность сердечного ритма (ТСР), дисперсию интервалов QT и JT, ускорение и замедление сердечного ритма. В качестве первичных конечных точек для многофакторного анализа Кокса были приняты: устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков, шоковые разряды имплантированных устройств и документированная ВСС. Анализовали клинические, электрокардиографические, эхокардиографические данные и результаты молекулярно-генетического исследования гена ламина А/С (*LMNA*).

**Результаты.** В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены 2 кумулятивных независимых предиктора (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9;  $p=0,013$ ) жизнеугрожающих ЖТА событий у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $\geq 5$  желудочковых комплексов с ЧСС  $\geq 150$  уд./мин) и изменения гена *LMNA* (миссенс мутации и полиморфизм 10 экзона rs4641). С помощью бинарного логит-регрессионного анализа независимых факторов риска (ЖЭС, нЖТ, МАТВ, ТСР, JTd и GLS ЛЖ) построена модель бинарной регрессии ( $F=31,2$ ;  $\chi^2=143,2$ ;  $p=0,0000$ ) и разработан алгоритм оценки риска ВСС, позволяющие с высокой прогностической значимостью (OR 470; чувствительность 80,8%, специфичность 99,1%) корректно классифицировать до 93,9% случаев ДКМП.

**Заключение.** Предложенный алгоритм оценки риска ВСС является неинвазивной, индивидуализированной, доступной в выполнении и в интерпретации технологией, позволяющей стратифицировать пациентов с высоким риском жизнеопасных ЖТА с помощью стандартных клинико-инструментальных методов исследований (ЭКГ, Эхо-КГ и ХМ ЭКГ). Применение оригинальной модели риск-стратификации позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с ДКМП и стратегию выбора потенциальных кандидатов для имплантации кардиовертер-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС.

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 27–35  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-27-35

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, дилатационная кардиомиопатия, маркеры электрической нестабильности миокарда, мутации гена ламина А/С, риск-стратификация.

<sup>1</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр Кардиология, Минск; <sup>2</sup>ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.\* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, Мельникова О. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, Фролов А. В. — профессор, д.б.н., к.тех.н., зав. лабораторией медицинских информационных технологий.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat\_vaihk@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, DC/AC — торможение/ускорение сердечного ритма, QTd — дисперсия интервала QT, JTd — дисперсия интервала JT, GLS — глобальная продольная деформация, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МАТВ — микровольтовая альтернация Т волны, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ТСР — турбулентность сердечного ритма, ТО — начало турбулентности (Turbulence Onset), TS — наклон турбулентности (Turbulence Slope), ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.09.2016

Рецензия получена 28.09.2016

Принята к публикации 05.10.2016

## AN INDIVIDUALIZED RISK ASSESSMENT OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN DILATION CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Vaykhanskaya T. G.<sup>1</sup>, Sivitskaya L. N.<sup>2</sup>, Kurushko T. V.<sup>1</sup>, Danilenko N. G.<sup>2</sup>, Melnikova O. P.<sup>1</sup>, Frolov A. V.<sup>1</sup>

Search for effective methods of risk stratification in patients with higher risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTA) and sudden cardiac death is important task for applied healthcare and a priority scientific field.

**Aim.** To invent a mathematic model and algorithm of individualized risk assessment for sudden cardiac death (SCD) in dilation cardiomyopathy patients (DCMP).

**Material and methods.** Totally, 165 patients included, with verified DCMP (mean age 49,2±11,5 y; 135/81,8% males; NYHA class 2,67±0,45; LVEjection fraction 26,7±10,1%; follow-up 46,7±12,5 months). With an original software "Intecard 7", with the data of 7-minute ECG-12 registration, we evaluated markers of electrical instability of myocardium — microvoltage alternans of T-waves (mATW), turbulence of cardiac rhythm (TCR), intervals QT and JT dispersion, acceleration and deceleration of cardiac rhythm. As primary endpoints for multifactorial Cox-analysis we used sustained ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation, shocks of implanted devices and documented SCD. We analyzed clinical, electrocardiographic, echocardiographic data and results of molecular-genetic study of lamin A/C gene (*LMNA*).

**Results.** As result of multifactor regression analysis we found 2 cumulative independent predictors (HR 5,23; 95% CI 1,45-16,9;  $p=0,013$ ) of life-threatening VTA events in DCMP patients: paroxysms of non-sustained VT ( $\geq 5$  ventricular complexes with HR  $\geq 150$  bpm) and changes in *LMNA* gene (missense mutations and polymorphism of 10 exon of rs4641). With binary logit-regression analysis of independent risk factors (VES, sVT, mATW, TCR, JTd and GLS LV) we built-up a model of binary regression ( $F=31,2$ ;  $\chi^2=143,2$ ;  $p=0,0000$ ) and developed an algorithm of SCD risk evaluation that make it to classify with high prediction power up to 93,9%, cases of DCMP (OR 470; sensitivity 80,8%, specificity 99,1%).

**Conclusion.** The invented algorithm of SCD risk is non-invasive, individualized, easily applicable and interpretable technology that makes it to stratify patients with higher risk of life-threatening VTA with standard clinical and instrumental methods of investigation (ECG, EchoCG, Holter ECG). Implementation of the original risk-stratification model makes it to optimize tactics of DCMP patients treatment and

strategy of selection of potential candidates for cardioverter-defibrillator implanting for primary SCD prevention.

**Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 27–35**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-27-35>

Актуальность проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС) обусловлена тем, что несмотря на прогрессивное развитие новых технологий диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается тенденция роста ВСС в структуре общей смертности. Максимальная доля ВСС регистрируется у лиц молодого возраста (35-44 лет), составляющих социально активный слой населения [1].

Известно, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) в настоящее время является достоверно эффективным методом профилактики ВСС у пациентов с высоким риском жизнеопасных тахикардий. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали значимую эффективность имплантации КВД у пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией (УЖТ) и фибрилляцией желудочков (ФЖ) [2-5]. Так, в результате анализа одного из масштабных исследований MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II), было установлено снижение смертности от всех причин на 31% у пациентов с имплантированными КВД по сравнению с контрольной группой. Показатели были так существенны, что исследование остановили уже через 20 мес. наблюдения за выжившей группой пациентов с имплантированными КВД. Позже, в результате субанализа данных MADIT-II, было установлено, что для сохранения одной жизни понадобилось имплантировать 15 КВД, а с учетом позитивности теста микровольтной альтернации Т волны (МАТВ) — 7 КВД [5]. Таким образом, при решении важной проблемы профилактики ВСС возникли другие, не менее важные концептуальные вопросы: 1) можно ли выявить потенциально аритмогенный статус пациента до первого эпизода устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТА); 2) для какой группы пациентов, потенциальных кандидатов, будет наиболее эффективным применение имплантируемого КВД; 3) как оптимизировать стратификацию риска ВСС? Традиционные показания (высокий класс сердечной недостаточности и снижение фракции выброса левого желудочка <40-35%) для первичной профилактики ВСС предполагают проведение превентивной имплантации КВД у значительного числа пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). С практической точки зрения, как продемонстрировали исследования MADIT-II и SCD-HeFT, этот подход требует больших экономических затрат, так как у 70-90% пациентов с ДКМП при обследовании (в т.ч. и на фоне оптимальной медикаментозной терапии) определяется ФВЛЖ

**Key words:** sudden cardiac death, dilation cardiomyopathy, markers of electrical instability of myocardium, lamin A/C genes mutation, risk stratification.

<sup>1</sup>SI Republic Scientific-Practical Center of Cardiology, Minsk; <sup>2</sup>SSI Institute of Genetics and Cytology of National Science Academy of Belarus, Minsk, Belarus.

<35-40% и ФК II-III по NYHA; однако для большинства из них необходимость имплантации КВД является сомнительной [3, 6].

Поэтому поиск новых неинвазивных маркеров жизнеопасных тахикардий у данной категории пациентов является актуальной и важной задачей. Генетические, электрокардиографические и другие (лучевые методы, тканевое доплеровское картирование, магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием) предикторы опасных для жизни ЖТА активно изучаются в большинстве стран мира. Но из-за отсутствия общепринятых четких критериев “аритмогенности” у пациентов с ДКМП (в особенности при отсутствии семейного анамнеза внезапной смерти и признаков сердечной недостаточности или значимой систолической дисфункции ЛЖ), у клиницистов возникают немалые трудности при отборе кандидатов для первичной профилактики ВСС.

Уже более двух десятилетий выраженная дисфункция ЛЖ используется как критерий и основной прогностический маркер ВСС во множестве проспективных РКИ. Достаточно хорошо изучены и электрокардиографические (ЭКГ) предикторы ВСС, отражающие электрическую нестабильность миокарда, дисфункцию автономной вегетативной регуляции и изменение реполяризации. Среди них микровольтная альтернация Т волны, дисперсия интервалов QT/QTc, турбулентность сердечного ритма, фрагментированный комплекс QRS, индексы ускорения и замедления сердечного ритма (AC/DC). Эти показатели ассоциируются с каскадом пусковых аритмогенных механизмов — от гетерогенности электрических процессов деполяризации и реполяризации миокарда до автономной вегетативной дисфункции и нарушения барорецепторной чувствительности.

Нередко диагностируется клиницистами и ламинный фенотип ДКМП, обусловленный мутациями в гене ламина А/С (*LMNA*), который ассоциируется с ранними жизнеопасными аритмиями и очень высоким риском ВСС даже при умеренной или незначительной дилатации желудочков при отсутствии тяжелой систолической дисфункции [7]. Так, в период трёхлетнего наблюдения у носителей ламинных мутаций, пациентов с брадиаритмиями, несмотря на наличие пейсмекеров, выявлено 46% случаев ВСС. В исследовании Pasotti M, et al. больше чем у половины пациентов с ламин-ассоциированной формой ДКМП наблюдались жизнеопасные ЖТА (55,1%),

в 24,5% случаев были имплантированы КВД, а у 32,7% носителей мутаций была документирована ВСС [8].

Поэтому исследования прогностических факторов, позволяющих оптимально идентифицировать не только пациентов с высоким риском фатальных аритмий, но и пациентов с ДКМП, которые не получают пользу от имплантации КВД, являются сегодня актуальными и востребованными.

Целью настоящего исследования явилась разработка метода индивидуализированной оценки риска ВСС у пациентов с ДКМП на основе комбинированного применения неинвазивных предикторов электрической нестабильности миокарда (микровольтная альтернатива Т волны, турбулентность сердечного ритма, клинически значимая желудочковая эктопия) и генетических маркеров потенциальной аритмогенности (молекулярно-генетическое исследование гена *LMNA*).

### Материал и методы

В исследование включили 165 пациентов с верифицированной ДКМП (семейная форма — 20; идиопатическая форма — 145; средний возраст  $49,2 \pm 11,5$  лет; 135/81,8% мужчин; ФК NYHA  $2,67 \pm 0,45$ ; фракция выброса ЛЖ  $26,7 \pm 10,1\%$ ). Всем пациентам проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза и построением генеалогических древ; нейромышечное исследование; определение уровней сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ); 24 часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ); 6-минутный тест ходьбы (6-МТХ); кардиореспираторный тест (Спиро-ВЭП); 7 мин регистрацию ЭКГ в 12-и отведениях (Интекард-7, Беларусь) — при физической нагрузке (25 Ватт) 2 мин и 5 мин отдыха с идентификацией турбулентности сердечного ритма (ТСР), дисперсии интервала QT (QTd), дисперсии интервала JT (JTd), микровольтной альтернативы Т-волны (МАТВ), индексов замедления (DC — deceleration capacity) и ускорения (AC — acceleration capacity) сердечного ритма. Интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью рентгенконтрастной селективной коронароангиографии у 80% пациентов старше 35 лет. Всем пациентам (с предварительным письменным информированным согласием) проведено молекулярно-генетическое исследование; поиск мутаций в гене *LMNA* осуществляли с использованием метода SSCP и последующего секвенирования 1, 3, 5, 8-10 экзонов и интронных регионов для определения типа мутаций. Исследование одобрено местным этическим комитетом.

Клинико-инструментальная и морфо-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Клинико-инструментальная характеристика включенных в исследование 165 пациентов с ДКМП

Клинико-инструментальные параметры	M±sd, n (%)
Возраст, годы	49,2±11,5
ФК по NYHA, класс	2,67±0,45
Пол (муж), n (%)	135 (81,8%)
Тест 6-минутной ходьбы, м	397±121
Фибрилляция предсердий, n (%)	54 (32,7%)
Атриовентрикулярная блокада 1-3 ст., n (%)	29 (17,6%)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	70 (42,4%)
Имплантированные устройства (ЭКС, СРТ, КВД), n (%)	51 (30,9%)
Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) в сутки, количество ЖЭС/сут.	1597±3013
Максимальная длительность QRS комплекса в отв. V1-V3, мс	136±25,9
Желудочковые куплеты, триплеты и ЖТ (уЖТ и нЖТ) по данным ХМ-ЭКГ и телеметрии устройств, n (%)	95 (57,6%)
Длительность интервала PR, мс	218±48,2
Дисперсия интервала QT, мс	75,3±11,2
Дисперсия интервала JT, мс	70,3±31,3
Индекс замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC)	12,8±11,5
Индекс ускорения сердечного ритма (acceleration capacity, AC)	11,1±10,3
Турбулентность сердечного ритма ("начало" — TO), %	17,4±25,2
Турбулентность сердечного ритма ("наклон" — TS), мс/RR	35,1±29,0
Микровольтная альтернатива Т волны (МАТВ), ср. знач., мкВ	52,1±41,4
Микровольтная альтернатива Т волны (МАТВ), макс. знач., мкВ	78,3±69,5
Патологический тест альтернативы Т волны (МАТВ ≥45 мкВ), %	27,9±25,1
Глобальная продольная деформация ЛЖ ср.зн. (LVGLS mean), %	-14,1±3,41
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	26,7±10,1
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	201±79,3
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	270±87,8
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	72,7±9,87
Глобальная продольная деформация ПЖ ср.зн. (RVGLS mean), %	-12,7±3,44
Фракция выброса ПЖ в В-режиме, %	43,6± 9,18
Давление в легочной артерии среднее (ДЛАср), мм рт.ст.	36,4±11,2
Кардиореспираторный тест (пик VO2), мл.кг.мин.	15,8±5,83
Уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), МЕ/мл	137±185
Аномалии гена <i>LMNA</i> (SNPs и миссенс мутации), количество нуклеотидных замен/пациентов, %	81/45 (27,3%)

Период наблюдения составил  $46,7 \pm 12,5$  месяцев.

Анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием компьютерных программ Statistica для Windows (версия 8.0) и SPSS для Windows (версия 20.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, однофакторного и многофакторного регрессионного анализа, непараметрических методов определения доверительных интерва-

Таблица 2

Нуклеотидные замены, идентифицированные в гене *LMNA* у пациентов с ДКМП

Полиморфный локус	Нуклеотидная замена с указанием кодона	Локализация в гене	Замена аминокислотного остатка в белке ламина А/С	Число носителей (хромосом)
rs397517894	c.150 C>T	Экзон 1	Arg50Arg	1 (1)
rs267607571	c.569G>C	Экзон 3	Arg190Pro*	1 (1)*
rs12117552	c.612G>A	Экзон 3	Leu204Leu	2 (2)
rs11264442	c.639+56G>T	Интрон между экзонами 3 и 4	-	5 (5)
rs11264443	c.639+73C>T	Интрон между экзонами 3 и 4	-	5 (5)
rs538089	c.861 T>C	Экзон 5	Ala287Ala	16 (18)
rs553016	c.1489-41C>T	Интрон между экзонами 8 и 9	-	16 (18)
rs267607557	c.1558T>C	Экзон 9	Thr520Arg	2 (2)
rs57629361	c.1583C>G	Экзон 9	Thr528Arg	2 (2)
rs4641	c.1698C>T	Экзон 10	His566His**	25 (27)**

Примечание: \* — новая мутация, \*\* — гетерозиготное носительство замены c.1698C>T выявлено у 25 пациентов, у 2 — гомозиготное носительство.

лов, ROC анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели распределения совокупностей), линейной и нелинейной корреляции.

Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M) ± среднеквадратичное отклонение среднего (sd). Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Shapiro-Wilk’s W. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия данных и корреляцию между данными при p<0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. При выполнении основной задачи сравнения двух независимых групп по одному качественному признаку были использованы методы непараметрической статистики (точный критерий Фишера, классический критерий χ<sup>2</sup> по Пирсону). При сравнении относительных частот в двух группах применяли процедуру “различия между двумя пропорциями”. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни). С помощью однофакторного анализа выделены признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития неблагоприятного события. Выявленные признаки по критерию значимости p<0,05 далее для определения независимых прогностических предикторов неблагоприятных событий (первичные конечные точки) анализировались с помощью однофакторного и многофакторного анализа в регрессионной модели Кокса. Для построения математической модели стратификации риска разви-

тия ВСС применили анализ бинарной логистической регрессии. Для оценки качества прогностической модели стратификации риска использовали следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, отношение несогласия, анализ регрессионных остатков.

Результаты

В период 46,7±12,5 месяцев динамического наблюдения эпизоды ЖТА (неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ/уЖТ); желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) ≥1500/24 ч; желудочковые куплеты ≥50/сут. выявлены у 95 (57,6%) пациентов. Пароксизмы устойчивой ЖТ, в т.ч. с синкопе и успешной легочно-сердечной реанимацией (ЛСР), зарегистрированы у 20 (12,1%) пациентов; в 8 (4,84%) случаях документирована ВСС. Ортопическая трансплантация сердца (ОТС) выполнена 32 (19,4%) пациентам с резистентностью СН к медикаментозной терапии. У 45 (27,3%) пациентов в гене *LMNA* выявлены нуклеотидные замены (SNPs и миссенс-мутации, n=81), представленные в таблице 2. В том числе 16 (9,69%) носителей имели множественные изменения в гене *LMNA* (две и более нуклеотидные замены). У 5 пациентов (3 пробанда, двое родственников), наряду с ДКМП, выявлены скелетно-мышечные расстройства различной степени выраженности — от субклинической формы до тяжелой опорно-двигательной дисфункции (конечностно-поясная мышечная дистрофия Эрба-Рота и мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса).

В результате проведенного корреляционного анализа выявлены значимые положительные корреляции между ламин-позитивным генотипом и клиническими фенотипическими признаками ДКМП: дефекты *LMNA* (миссенс-мутации 1, 3, 5 и 9 экзонов) коррелировали с положительным тестом мАТВ (коэффициент корреляции Спирмена r=0,58; p=0,005), повышенным уровнем КФК (r=0,63;

Таблица 3

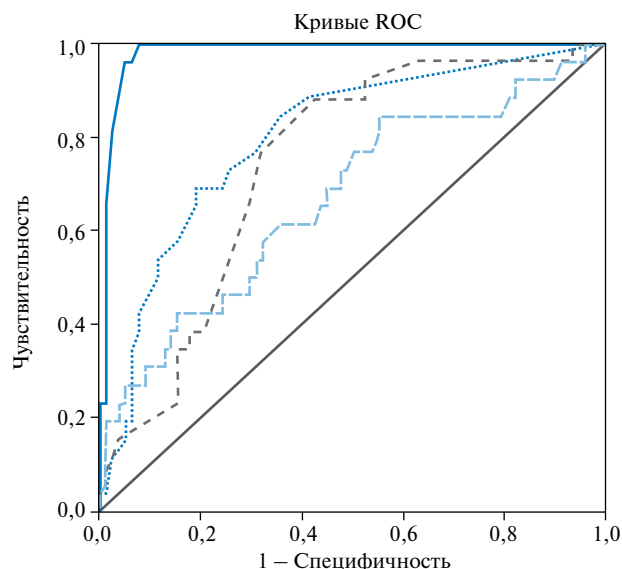
## Результаты ROC анализа фенотипических признаков ламин-позитивной ДКМП

Показатели (фенотипические предикторы)	Площадь под кривой (AUC)	Пороговое значение предиктора	Значимость (p)	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Интервал PR, мс	0,987	≥220 мс	0,0001	0,973	0,999
Патологическая (MATB ≥45 мкВ), %	0,775	≥25%	0,0001	0,701	0,848
Ширина комплекса QRS, мс	0,773	≥122 мс	0,0001	0,689	0,857
Уровень КФК, МЕ/мл	0,671	≥118 МЕ/мл	0,009	0,548	0,793
Продольная деформация ЛЖ (GLS), %	-0,645	-	-0,092	-0,457	-0,803

$p < 0,001$ ) и синдромом Фредерика (АВ-блокада 3 ст., фибрилляция предсердий) —  $r = 0,59$ ;  $p < 0,004$ . ЖТА (устойчивые и нЖТ) с  $r = 0,52$  ( $p < 0,005$ ) коррелировали с патологической ТСР (начало турбулентности, “turbulence onset — TO”) и положительным тестом MATB ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,005$ ). Положительная корреляция выявлена также между гипертрабекулярным строением ЛЖ и устойчивыми пароксизмами ЖТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), а также с изменениями в 10 экзоне гена ламина — нуклеотидными заменами с.1698С >Т (rs4641С/Т:  $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). Различия по частоте выявления АВ-блокады (1-3 ст.), пароксизмальной ЖТ, гипертрабекулярного строения миокарда и скелетно-мышечных нарушений в группе LMNA-позитивных ( $n = 45$ ) и в группе ламин-негативных пациентов ( $n = 120$ ) были статистически достоверны по скорректированному критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,013$ ) и по точному одностороннему методу Фишера ( $p < 0,017$ ).

Для определения независимых клинических предикторов ламин-позитивной ДКМП проведен многофакторный ROC анализ количественных фенотипических признаков с построением ROC (receiver-operating characteristic curve) кривых. Результаты оценки площади под ROC кривыми (AUC — area under curve), с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели построения, представлены в таблице 3, а характеристические ROC кривые изображены на рисунке 1.

ЭКГ параметры (удлинение интервала PR: AUC 0,987, 95% ДИ 0,973-0,999,  $p = 0,0001$ , чувствительность 95%, специфичность 95%; процент патологического теста MATB: AUC 0,775, 95% ДИ 0,701-0,848,  $p = 0,0001$ , чувствительность 70%, специфичность 80%; ширина комплекса QRS: AUC 0,773, 95% ДИ 0,689-0,857,  $p = 0,0001$ , чувствительность 84%, специфичность 70%) и уровень сывороточной КФК (AUC 0,671, 95% ДИ 0,548-0,793,  $p = 0,009$ ; чувствительность 65%, специфичность 70%) продемонстрировали высокую информативность и значимость в прогностической оценке LMNA-позитивного фенотипа ДКМП (рис. 1). Эхо-КГ показатели, отражающие глобальную систолическую и контрактильную функции желудочков, не подтвердили прогностическую значимость ( $p > 0,092$ ) в качестве потенциальных предикторов ламин-позитивного



Источники кривых:

- ..... Процент патологической MATB
- Интервал PR (AV блокада)
- - Ширина QRS комплекса
- · - Уровень сывороточной КФК
- Диагональная опорная линия  
(диагональные сегменты формируются совпадениями)

Рис. 1. Характеристические ROC кривые.

фенотипа ДКМП (глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ — GLS: AUC 0,645, 95% ДИ 0,548-0,793,  $p = 0,092$ ; фракция выброса ЛЖ: AUC 0,473,  $p = 0,75$ ; фракция выброса правого желудочка (ПЖ): AUC 0,587,  $p = 0,091$ ).

Таким образом, нарушение АВ проводимости (удлинение PR интервала с пороговым значением PR ≥220 мс) как специфический предиктор ламин-позитивного фенотипа ДКМП, продемонстрировал самую высокую прогностическую значимость и информативность (AUC 0,987; 95% ДИ 0,973-0,999;  $p < 0,0001$ ; чувствительность 95%; специфичность 95%).

Для регрессионного анализа Кокса в качестве первичных конечных точек были приняты следующие аритмические события: внезапная сердечная смерть, устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ (по данным ХМ-ЭКГ и телеметрии имплантированных устройств)

Таблица 4

Результаты анализа первичных конечных точек в регрессионной Кокс-модели

Параметры	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Неустойчивые ЖТ (≥5 комплексов с ЧСС ≥150 уд./мин)	5,88	2,82-13,9	0,001	3,24	1,29-9,25	0,007
Патологический тест МАТВ (25% МАТВ ≥45 мкВ)	2,76	1,26-6,08	0,011	1,79	1,06-4,89	0,011
ТСР, показатель ТО ≥0, %	2,67	1,19-5,16	0,017	1,13	0,85-1,61	0,051
Продольная деформация ЛЖ (GLS ≥-6,5%)	2,43	1,21-5,02	0,020	1,32	1,01-3,03	0,045
≥1500 ЖЭС/24 ч ХМ	1,91	1,10-3,98	0,032	1,93	1,03-3,12	0,045
Мутации гена <i>LMNA</i> , миссенс	1,99	1,05-3,13	0,029	2,01	1,02-4,32	0,032
Дисперсия JT (JTd ≥70 мс)	2,99	1,57-5,73	0,018	1,79	1,25-3,57	0,033
Неустойчивые ЖТ (<5 компл. с ЧСС <150 уд./мин)	2,11	1,00-4,45	0,047	2,28	0,99-3,68	0,051
Ширина QRS >122 мс в одном из грудных отведений V1-V3	1,73	0,94-3,96	0,046	1,54	0,74-3,01	0,053
Замедление ритма, DC <4,5 мс	1,63	0,84-2,31	0,051	-	-	-
Дисперсия QT (QTd ≥70 мс)	0,51	0,70-3,78	0,502	-	-	-

Таблица 5

Оценка модели бинарной логистической регрессии

Параметры	Константа ( $b_0$ )	GLS ЛЖ ≥-6,5% ( $b_1$ )	ЖЭС >1500/сут. ( $b_2$ )	нЖТ* ( $b_3$ )	JTd ≥70 мс ( $b_4$ )	ТСР** ( $b_5$ )	МАТВ*** ( $b_6$ )
Оценка (коэффициенты $b_0$ - $b_6$ )	7,25	-0,38	-0,76	-4,35	-1,46	-4,28	-5,03
Отношение шансов (ед. изм. $\chi^2$ )	1414,5	0,68	0,47	0,01	0,23	0,01	0,01

Примечание: \* — нЖТ при условии ≥ 5 комплексов в ЖТ с ЧСС ≥150 уд./мин, \*\* — ТО ≥0% или TS <2,5 мс/RR, \*\*\* — ≥25% патологического теста МАТВ >45 мкВ.

и эпизоды терапии ЖТА устройствами (СРТ-Д, КВД) в виде шокового разряда. Регрессионная модель Кокса с предположением пропорциональности рисков была верифицирована с помощью теста Grambsch-Therneau [9]. В результате однофакторного анализа Кокса выявлены прогностические признаки, имеющие наибольшее влияние на риск развития анализируемых конечных точек (ВСС/уЖТ/ФЖ): пароксизмальная неустойчивая быстрая ЖТ (≥5 комплексов с ЧСС ≥150 уд./мин; p=0,001), позитивный тест МАТВ (25% патологического теста МАТВ ≥45 мкВ; p=0,011), показатель ТО-ТСР (ТО ≥0%; p=0,017), параметр глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS ≥-6,5%; p=0,02), патологическое количество желудочковой эктопии по данным 24 ч ХМ-ЭКГ (≥1500 ЖЭС/сут.; p=0,032), дисперсия интервала JT (JTd ≥70 мс; p=0,018), миссенс мутации гена *LMNA* (p=0,029). Параметры с прогностической значимостью p≤0,047 включили в многофакторный анализ Кокса для определения независимых предикторов риска ВСС. Результаты регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 4.

В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса определены высокие прогностические значения HR (Hazard Ratio) для следующих независимых предикторов фатальных желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ (≥5 желудочковых комплексов в ЖТ с ЧСС ≥150 уд./мин; HR 3,24; 95% ДИ: 1,29-9,25; p=0,007); патологический тест МАТВ (25% МАТВ

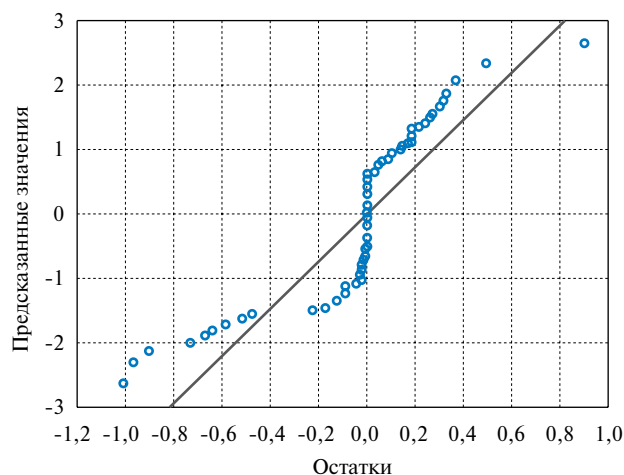
≥45 мкВ; HR 1,79; 95% ДИ: 1,06-4,89; p=0,011); миссенс мутации гена *LMNA* (HR 2,01; 95% ДИ: 1,02-4,32; p=0,032). С целью кумулятивной оценки независимых факторов был проведен регрессионный Кокс-анализ с включением последовательных комбинаций выявленных предикторов. В результате анализа был выявлен аддитивный эффект двух независимых факторов, ламино-позитивного генотипа и быстрой неустойчивой ЖТ, с многократным повышением прогностической значимости риск-стратификации (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9; p=0,013).

Для разработки метода риск-стратификации и построения модели индивидуализированной оценки риска ВСС был проведен бинарный логит-регрессионный анализ данных с включением всех независимых предикторов ЖТА событий. Математическая модель бинарной регрессии (F=31,2;  $\chi^2=143,2$ ; p=0,0000) продемонстрировала высокую прогностическую значимость классифицирующей функции, коэффициенты для независимых факторов в бинарной логит-регрессии представлены в таблице 5.

Полученные результаты позволили применить уравнение бинарной логистической регрессии для оценки вероятного риска развития ВСС в формулу расчета вероятности (P):

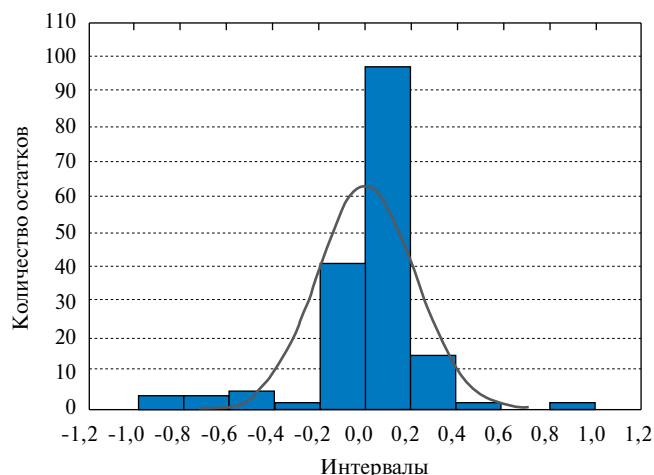
$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где e — основание натурального логарифма (e=2,71828),



— Ожидаемое нормальное распределение

**А**



**Б**

**Рис. 2 (А, Б).** Резидуальные графики регрессии: **А** — нормальный вероятностный график остатков, **Б** — частотное распределение остатков.

$Z$  — уравнение бинарной логистической регрессии:

$$Z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4 + b_5 \times X_5 + b_6 \times X_6,$$

где переменные  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$  — показатели — предикторы, принимающие значение 1 или 0 при следующих условиях:

—  $X_1$ : значение 1 — при GLS ЛЖ  $\geq -6,5\%$ , значение 0 — при при GLS ЛЖ  $< -6,5\%$ ;

—  $X_2$ : значение 1 — при ЖЭС  $\geq 1500$  в сутки, значение 0 — при ЖЭС  $< 1500$  в сутки;

—  $X_3$ : значение 1 — при наличии нЖТ из  $\geq 5$  комплексов с частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 150$  уд./мин, значение 0 — при отсутствии пароксизмов нЖТ или при наличии нЖТ из 3-4 комплексов с ЧСС  $< 150$  уд./мин;

—  $X_4$ : значение 1 — при JTd  $\geq 70$  мс, значение 0 — при JTd  $< 70$  мс;

—  $X_5$ : значение 1 — при патологических значениях показателей ТСР: TO  $\geq 0\%$  или TS  $< 2,5$  мс/RR; значение 0 — при непатологических значениях ТСР (TO  $< 0\%$  или TS  $\geq 2,5$  мс/RR) или при не определенной ТСР;

—  $X_6$ : значение 1 — при патологической МАТВ ( $\geq 25\%$  теста МАТВ  $> 45$  мкВ; значение 0 — при менее 25% патологического МАТВ теста, при непатологической или при не определенной МАТВ;

—  $b_0$ - $b_6$  коэффициенты бинарной логистической регрессии (представлены в таблице 5):

$$b_0 = 7,25; b_1 = -0,38; b_2 = -0,76; b_3 = -4,35; b_4 = -1,46; b_5 = -4,28; b_6 = -5,03.$$

Величина расчетного значения вероятности  $P \leq 0,6$  означает низкий риск прогнозируемой ВСС, величина значения  $P > 0,6$  соответствует высокому риску ВСС.

Прогностическую математическую модель оценки риска испытали на массиве из 224 пациентов

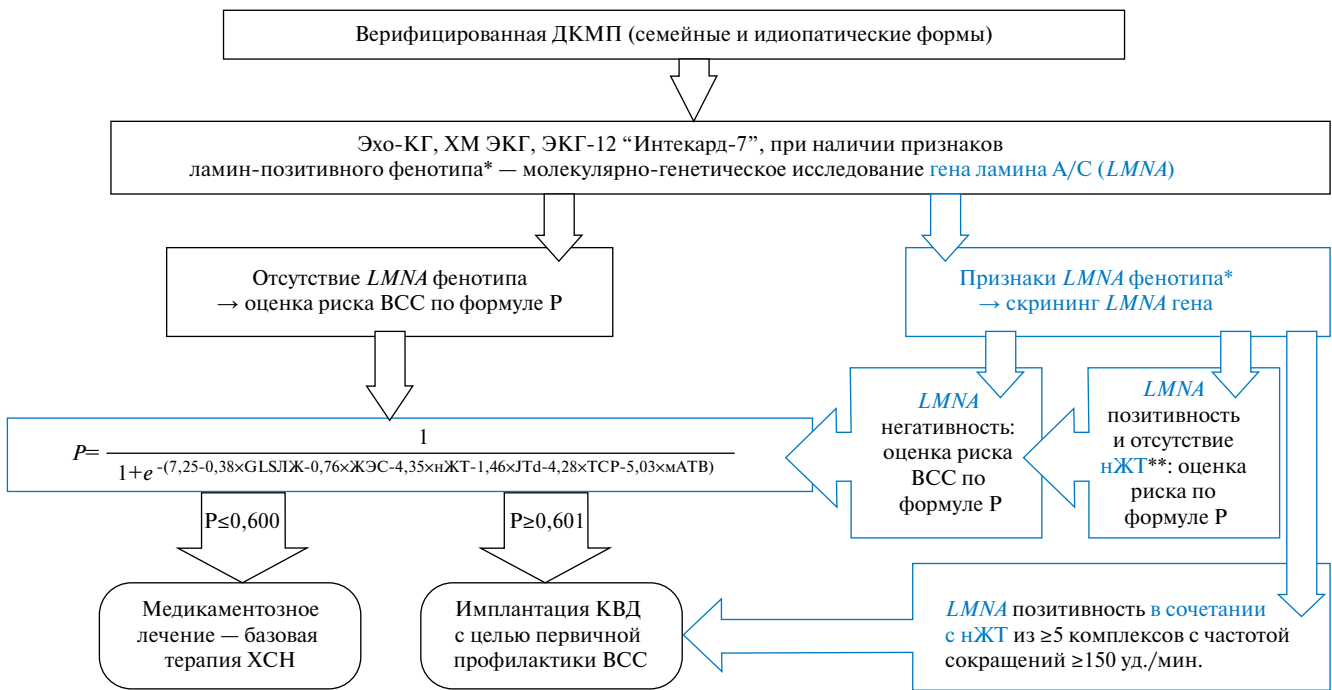
с ДКМП. В том числе в бинарную модель логит-регрессии включили данные 67 пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий, для которых показатели ТСР и МАТВ, согласно общепринятым критериям анализа, не определялись и соответствовали условию не определенного параметра ( $X_5 = 0; X_6 = 0$ ).

Диагностическую точность построенной модели оценки риска ВСС определили с помощью анализа “отношения несогласия (OR — Odds ratio)”; параметр OR (это отношение произведения чисел правильно классифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно классифицированных) в представленной модели составил 470,4. Отношение несогласия больше 1 показывает, что построенная классификация лучше проведения классификации наугад. Чувствительность классификационной матрицы составила 80,8%, специфичность — 99,1%. Таким образом, метод индивидуальной оценки риска с применением формулы бинарной логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(7,25 - 0,38 \times \text{GLSЛЖ} - 0,76 \times \text{ЖЭС} - 4,35 \times \text{нЖТ} - 1,46 \times \text{JTd} - 4,28 \times \text{ТСР} - 5,03 \times \text{МАТВ})}} \quad (1)$$

позволил корректно (верно) классифицировать 93,9% клинических случаев ДКМП. Для оценки (проверки) адекватности построенной модели логит-регрессии проведен анализ регрессионных остатков. Резидуальные графики наглядно демонстрируют корректность проведенной оценки риска аритмических событий/ВСС: скатерограмма (рис. 2А) представляет регрессионные остатки, выстроенные вдоль диагонали, а гистограмма (рис. 2Б) распределения остатков регрессионной прогностической модели приближена к нормальному виду распределения.

Таким образом, весомая доказательная база высокой прогностической значимости логит-регрессион-



**Рис. 3.** Алгоритм выбора метода первичной профилактики ВСС с использованием индивидуализированной модели стратификации риска.  
**Примечание:** \* — признаки ламин-позитивного фенотипа: удлинение интервала PR ≥220 мс, ≥25% теста патологической мАТВ >45 мкВ; ширина комплекса QRS ≥122 мс; уровень сывороточной КФК ≥118 МЕ/мл, \*\* — неустойчивая ЖТ из 5 или более желудочковых комплексов с ЧСС ≥150 уд./мин.

ной модели стратификации риска ВСС позволила включить этот метод в алгоритм выбора своевременной оптимальной лечебной стратегии у пациентов с высоким риском жизнеопасных аритмий. В представленном алгоритме (рис. 3) предусмотрен индивидуализированный подход к генетической диагностике потенциально опасных аритмогенных мутаций LMNA у пациентов с признаками “ламинового” фенотипа. При выявлении двух (из 4 прогностически значимых) клинических признаков LMNA-позитивного фенотипа (удлинение интервала PR ≥220 мс; ≥25% патологического теста мАТВ >45 мкВ; ширина комплекса QRS ≥122 мс; уровень сывороточной КФК ≥118 МЕ/мл) целесообразно проведение генетического скрининга LMNA для раннего прогнозирования неблагоприятных клинических исходов. При выявлении двух кумулятивных независимых факторов, ламин-позитивности и быстрой неустойчивой ЖТ (HR 5,23; p=0,013), предполагается рассматривать таких пациентов в качестве потенциальных кандидатов для имплантации КВД. Расчетное значение величины P > 0,6, полученное в результате математического вычисления вероятности P с применением формулы бинарной логит-регрессии (формула 1), соответствует высокому риску ВСС и предусматривает более активные лечебные мероприятия с целью первичной профилактики жизнеопасных ЖТА у пациентов с ДКМП, предпочтительно, с имплантацией КВД. Расчетное значение величины P ≤ 0,6 соот-

ветствует низкому риску ВСС, что определяет необходимость базовой (стандартная) медикаментозной терапии ХСН.

### Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с клиническими данными исследователей Grimm W, et al., которые впервые обнаружили, что неустойчивые пароксизмы ЖТ с длительностью ≥10 желудочковых комплексов были связаны с повышением риска развития желудочковых фатальных аритмий и ВСС [10, 11]. В Марбургском исследовании (343 пациента с ДКМП) наблюдение проводилось более 4 лет; в результате многофакторного анализа показатель ФВЛЖ был определен в качестве единственно значимого независимого фактора риска фатального аритмического события (снижение ФВЛЖ на 10% было ассоциировано с увеличением риска ВСС в 2,3 раза). Но позднее, в результате субанализа этих данных, немецкие ученые обнаружили, что более длительные эпизоды неустойчивой ЖТ (≥10 комплексов) были достоверно связаны с повышением риска ВСС и серьезных аритмий (без нЖТ — 2% в год; с нЖТ длительностью от 5 до 9 комплексов — 5% в год; с нЖТ ≥10 комплексов — 10%; p<0,05) [10, 11]. В нашем исследовании также не выявлено значимой ассоциации между короткими и “медленными” пароксизмами неустойчивой ЖТ (нЖТ ≥3 комплексов с частотой сердечных сокращений ≤149 уд./мин) с повышением



риска развития опасных для жизни аритмий и ВСС, в то время как более длительные и быстрые нЖТ (длительность  $\geq 5$  желудочковых комплексов с ЧСС  $\geq 150$  уд./мин) прогностически значимо (HR 3,24;  $p=0,007$ ) ассоциировались с увеличением риска жизнеугрожающих тахикардических событий.

В результате проведенного исследования нами выявлены 2 независимых кумулятивных фактора: пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $\geq 5$  желудочковых комплексов с ЧСС  $\geq 150$  уд./мин) и *LMNA*-позитивность, позволяющие оптимально проводить раннюю стратификацию риска ВСС и отбор потенциальных кандидатов для имплантации КВД. Эти выводы согласуются с полученными результатами аналогичных европейских исследований. Так, в 2012г исследователи Van Rijsingen, E. Arbustini и P. Elliott предложили четыре независимых фактора риска развития жизнеугрожающих ЖТА событий: 1) ФВ ЛЖ  $< 45\%$  при первом обращении, 2) пароксизмальная неустойчивая ЖТ, 3) мужской пол и 4) нон-миссенс мутаций гена *LMNA*. Авторами рекомендовано проведение имплантации КВД с профилактической целью при выявлении у пациентов с ДКМП двух и более вышеперечисленных факторов риска [12].

### Заключение

1. Полученные нами данные подтвердили стратегическую важность генетического исследования и поиска мутаций *LMNA* у пациентов с “ламин-позитивным” фенотипом ДКМП для раннего прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

2. В результате ROC анализа выявлены доминирующие прогностические признаки *LMNA*-позитивного фенотипа, позволяющие выделить потенциальных носителей ламиновых мутаций из популяции спорадической ДКМП для проведения генетического скрининга.

При обнаружении двух и более фенотипических предикторов, таких как: удлинение интервала PR  $\geq 220$  мс (AUC 0,987, 95% ДИ 0,973-0,999,  $p=0,0001$ ); идентификация  $\geq 25\%$  патологического теста МАТВ  $> 45$  мкВ (AUC 0,775, 95% ДИ 0,701-0,848,  $p=0,0001$ ); увеличение длительности комплекса QRS  $\geq 122$  мс (AUC 0,773, 95% ДИ 0,689-0,857,  $p=0,0001$ ) и повышенные уровни сывороточной КФК  $\geq 118$  МЕ/мл (AUC 0,671, 95% ДИ 0,548-0,793,  $p=0,009$ ), целесообразно проведение генетического исследования *LMNA*.

3. В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены 2 кумулятивных независимых предиктора (HR 5,23; 95% ДИ 1,45-16,9;  $p=0,013$ ) жизнеугрожающих ЖТА событий у пациентов с ДКМП: пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $\geq 5$  желудочковых комплексов с ЧСС  $\geq 150$  уд./мин) и изменения гена *LMNA* (миссенс мутации и полиморфизм 10 экзона rs4641).

4. С помощью бинарного логит-регрессионного анализа независимых факторов риска (ЖЭС, нЖТ, МАТВ, ТСР, JTd и GLS ЛЖ) разработана математическая модель бинарной регрессии ( $F=31,2$ ;  $\chi^2=143,2$ ;  $p=0,0000$ ), применение которой позволяет корректно классифицировать 93,9% клинических случаев ДКМП (OR 470; чувствительность 80,8%, специфичность 99,1%).

5. Предложенный метод оценки риска ВСС для пациентов с ДКМП является неинвазивной, индивидуализированной, доступной в выполнении и в интерпретации технологией, позволяющей стратифицировать пациентов с высоким риском жизнеопасных ЖТА с помощью стандартных базовых клинико-инструментальных исследований (ЭКГ, Эхо-КГ и ХМ ЭКГ).

### Литература

- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015; 116: 1887-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
- Schliamser JE, Kadish AH, Subacius H, et al. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) trial. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 838-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
- Zecchin M, Merlo M, Pivetta A, et al. How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with “SCD-HeFT criteria?” *Am J Cardiol*. 2012; 109: 729-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.033.
- Kuruwilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late Gadolinium Enhancement on CMR Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes in Non-ischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(2): 250-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.
- Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation*. 2014; 130: 94-125. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.008
- Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, 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; 110: 1885-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143160.14610.53
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 2005; 83: 79-83. DOI: 10.1007/s00109-004-0589-1
- Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250-60. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.044.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81: 515-26. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
- Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (suppl 1): S207-S210. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00035.
- Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003; 108: 2883-91. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100721.52503.85
- van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.