

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.3.007>

Прогностические показатели электрокардиограммы и электрическая гетерогенность миокарда желудочков

МУРОМЦЕВА Г.А., КОНСТАНТИНОВ В.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, 10/3, Петроверигский переулок, Москва, 101990, РФ

Резюме

Основываясь на механизмах электрической гетерогенности миокарда желудочков, рассмотрены наиболее вероятные показатели ЭКГ, отражающие этот процесс. К их числу относят длительности комплекса QRS, электрической систолы (интервал QT и его скорректированные формы, QTc и QTa) интервалы конечной части желудочкового комплекса (QTpa, TpTe), а также угловые характеристики периода реполяризации (углы Tp-Tref, Tinit-Tterm) и, главное, желудочковый градиент, пространственный и фронтальный углы QRS-T. В клинических и эпидемиологических исследованиях показаны высокие прогностические возможности этих показателей по выявлению фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. Обзор нацелен на активизацию интереса врачей, исследователей и разработчиков программ компьютерного анализа ЭКГ к прогностически значимым показателям, которые последние десятилетия широко обсуждаются в зарубежной литературе, но не используются отечественными специалистами.

Ключевые слова: прогностические показатели ЭКГ, электрическая гетерогенность миокарда, желудочковый градиент, угол QRS-T.

Prognostic parameters of the electrocardiogram and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium

MUROMTSEVA G.A., KONSTANTINOV V.V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow; 10/3, Petroverigsky Lane, 101990 Moscow, Russian Federation

Summary

The most likely ECG indicators predicting of electrical heterogeneity of the ventricular myocardium are considered. These include the durations of the QRS complex, the electrical systole (QT interval and its corrected forms, QTc and QTa), the intervals of the final part of the ventricular complex (QTpa, TpTe), as well as the angular characteristics of the repolarization period (Tp-Tref, Tinit-Tterm angles), the ventricular gradient, spatial and frontal angles of QRS-T. Clinical and epidemiological studies have shown high predictive capabilities of these indicators for detecting fatal and non-fatal cardiovascular events and sudden cardiac death. The review is aimed for activation of the interest of doctors, researchers and developers of computer ECG analysis programs to these prognostic indicators, which have been widely discussed in foreign literature for the past decades, but most of them not use in national routine medical practice yet.

Keywords: prognostic ECG indicators, electrical heterogeneity of the myocardium, ventricular gradient, QRS-T angle.

Сведения об авторах:

Муромцева Галина Аркадьевна — к. б. н., в. н. с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ терапии и профилактической медицины, , ORCID: 0000-0002-0240-3941

Константинов Владимир Васильевич — д. м. н., в. н. с., профессор, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2590-9144

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой не только в России, но и во многих странах мира [1]. Поэтому одной из основных задач современной медицины является поиск общедоступных способов выявления маркеров высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти. Электрокардиография (ЭКГ), являясь широко распространенным методом, позволяет выявлять многие патологические изменения в сердце, случаи нарушения ритма, включая жизнеугрожающие аритмии. Некоторые показатели ЭКГ используют для раннего выявления очагов аритмогенности в сердце, а также для установления лиц с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). В последние десятилетия в научной литературе появились публикации о новых и забытых старых показателях ЭКГ, обладающих высокими прогностическими возможностями по раннему выявлению лиц повышенного риска. К сожалению, в нашей стране многие из этих показателей в рутинной практике не используются. Возможно, это происходит из-за трудности расчета этих показателей вручную и малой доступности компьютерных программ, позволяющих получать их наряду с традиционно предоставляемыми показателями для анализа, такими как длительности интервалов RR, PQ, QRS, QT и QTc, и другими, или с отсутствием убедительных отечественных исследований с их использованием. Отчасти это может быть связано и с недостаточной осведомленностью врача о возможностях этих ЭКГ-показателей [2].

Цель настоящей работы — оценить, какие показатели ЭКГ отражают электрическую гетерогенность миокарда и их прогностические возможности фатальных и нефатальных состояний.

Механизмы электрической гетерогенности миокарда

Большинство исследователей сходятся во мнении, что аритмогенный субстрат в миокарде возникает с появлением в нем электрической гетерогенности [3]. Изучение механизма возникновения гетерогенности в миокарде и ее проявление в ЭКГ-характеристиках может служить направляющей нитью при выборе предикторов неблагоприятного исхода из числа многочисленных ЭКГ-показателей. В литературе описано несколько таких механизмов.

1. Механизм связан с ишемией миокарда при хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Ишемия миокарда, чаще всего локализованная в области перфузии левой передней нисходящей коронарной артерии, укорачивает длительность потенциала действия в этой области и тем самым изменяет последовательность реполяризации в боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) в начальные моменты этого периода. Такое изменение последовательности развития процесса приводит к ротации вектора реполяризации, называемого в электрокардиографии вектором Т, вперед и вправо, что, как показано в Cardiovascular Health Study [4], у мужчин и женщин без

ССЗ является причиной увеличения пространственного угла между векторами процессов де- и реполяризации желудочков, угол QRS-T, других углов периода реполяризации, а именно углов между максимальным вектором Т (Tpeak, или Tr) и референсным вектором в норме (Tref), угол Tr-Tref, между начальным и конечным векторами Т, угол Tinit-Tterm. Изменение ориентации вектора Т в пространстве неизбежно приводит к изменению его проекции на плоскости отведений, что объясняет появление изменений в амплитудах вплоть до инверсии зубцов Т в отведениях aVR, aVL, V1 и V6.

2. Механизм связан с перегрузкой левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией. Ранее показано, что при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) вследствие увеличения массы и ремоделирования миокарда ЛЖ увеличивается длина пути и замедляется скорость движения волны деполяризации по миокарду [5]. Это приводит к увеличению времени деполяризации эпикарда желудочков и, как следствие, изменению времени реполяризации эпикарда. Таким образом, у больных с ГЛЖ логично ожидать удлинения всех интервалов, соответствующих периодам де- и реполяризации: длительности комплекса QRS (период деполяризации миокарда), интервалов QT и QTc (период электрической систолы желудочков, охватывающий периоды де- и реполяризации), Tpeak-Tend (или TrTe, продолжительность конечной части периода реполяризации, измеряемая от вершины зубца Т до его окончания) — а также расхождения электрических осей векторов де- и реполяризации, то есть увеличения тех же пространственных углов, что и при действии механизма 1 (углов QRS-T, Tr-Tref, Tinit-Tterm). Изменение при ГЛЖ последовательности реполяризации от преимущественно инвертированной до преимущественно конкордантной относительно последовательности деполяризации и генерирует морфологическую картину (ST-T-паттерн), так называемой перегрузки левого желудочка. Кроме того, повышенная при ГЛЖ диссинхрония деполяризации желудочков [6] и, как следствие, диссинхрония их реполяризации неизбежно ведут к ухудшению диастолической функции ЛЖ [7], нарушению, за которым следует развитие ИБС и сердечной недостаточности. Таким образом, развитие диастолической дисфункции ЛЖ, приводящей к развитию этих ССЗ, и указанные изменения ЭКГ (увеличение пространственных углов и ST-T-паттерн «перегрузки ЛЖ») имеют один и тот же патофизиологический механизм [5]. Причем положение векторов, описываемых их пространственными углами, является первичным по отношению к амплитудным характеристикам ЭКГ.

3. Механизм связан с нарушением динамики ионных токов через мембранные каналы в результате возможных неблагоприятных действий кардиоактивных препаратов и многих других факторов, вызывающих диффузное общее удлинение электрической систолы (удлиненный интервал QT) или локальное удлинение составляющих QT-интервала: увеличенные скорректированные QTpeak-интервал (QTpa), TrTe-интервал и продолжительность реполяризации эпикарда желудочков. Удлиненный QT-интервал, как известно, ассоциирован с по-

вышенным риском смерти от ИБС, включая ВСС [8, 9]. Удлинение времени реполяризации относительно продолжительности деполяризации приведет к изменению ориентации векторов двух этих процессов относительно друг друга. Другими словами, и при действии данного механизма логично ожидать не только удлинения электрической систолы и интервалов периода реполяризации желудочков, но и патологического изменения угловых характеристик, описывающих электрическое поле сердца.

Таким образом, во всех перечисленных ситуациях на роль предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого события, включая ВСС или смерть от ССЗ, могут претендовать угловые показатели и длительности интервалов, относящихся к де- и реполяризации миокарда желудочков. Прогностические возможности многих из этих показателей начали изучать уже в конце прошлого века. В последние годы, когда появились результаты больших эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, интерес к поиску предикторов, или ранних маркеров, аритмогенности миокарда ощутимо возрос.

Прогностическое значение ЭКГ-показателей электрической гетерогенности миокарда

Уширенный комплекс QRS. По результатам изучения аритмий у больных с острым инфарктом миокарда [10] к предикторам фатальных и нефатальных случаев отнесли уширенный комплекс QRS. В проекте Multiple Risk Factor Arrhythmia Trial длительность QRS ≥ 120 мс была названа предиктором ВСС с относительным риском (hazard ratio, HR) 1,7 и предиктором аритмических явлений с HR 2,2 [11]. В Финляндии в популяции мужчин риск ВСС, ассоциированный с длительностью QRS ≥ 110 мс, был выше в 2,5 раза по сравнению с теми, кто имел длительность QRS в самой низкой квинтиле [12]. 20-летний период наблюдения за финской популяцией показал, что даже за исключением случаев внутрижелудочковых блокад продолжительность деполяризации желудочков (QRS) в пределах 110–119 мс по сравнению с QRS < 110 мс также была значимым предиктором ВСС [13], а, по мнению Aro A. и Huikuri H. (2013) [14], также общей и сердечно-сосудистой смертности. У женщин без ССЗ уширение комплекса QRS даже более 100 мс повышало риск смерти от ИБС на 64%, а у женщин с ССЗ — на 45%, практически не изменяясь после коррекции на множественные факторы риска [15]. У мужчин же с уширенным комплексом QRS риск ВСС и после коррекции на другие факторы оставался увеличенным в 3 раза [14].

Удлинение электрической систолы. Из числа показателей ЭКГ, называемых предикторами ССЗ или смертности, наиболее изучен удлиненный QT-интервал. Его возможности проверены и в клинических группах с ССЗ, и в общей популяции [9, 16]. Удлиненный QT-интервал связывают с повышенным риском желудочковых аритмий, синкопальными состояниями и ВСС. Критериями удлинения считают QTc > 450 мс для мужчин и > 460 мс для женщин [17]. QT-интервал зависит от многих факторов, он удлиняется даже у курильщиков [18], но кли-

нически важными причинами его удлинения являются влияние QT-удлиняющих лекарственных препаратов и генетически обусловленный синдром удлиненного QT (LQTS). LQTS является аритмогенным нарушением в структурно нормальном сердце. Однако и в когорте без LQTS удлинение интервала QTc было ассоциировано с более чем двукратным риском ВСС [8]. В группе пожилых > 60 лет независимо от пола, принимаемых лекарств и сопутствующих ССЗ величина QTc-интервала была выше, чем в остальных возрастных группах ($p < 0,001$) [19]. По результатам исследования [20], у лиц после 55 лет, имеющих QTc > 440 мс за 6,7 года наблюдения, риск смерти от ССЗ при коррекции на пол и возраст составил HR 1,7 (95% ДИ 1,4–2,2), оставаясь высоким и после коррекции на факторы риска — HR 1,5 95% ДИ 1,2–1,9). Причем наличие на одной ЭКГ удлиненного QT и ГЛЖ несет более высокий риск, чем любой из этих предикторов в отдельности [21]. Следует отметить, что, по данным Rautaharju PM et al. (2006), в отличие от пространственного угла QRS-T увеличения ни QT-интервала, ни QT-дисперсии не попали в число основных предикторов ИБС или смерти от этого заболевания у женщин [22]. В этом же исследовании другой интервал, измеряемый от начала Q до вершины зубца T, QTa ≥ 360 мс, у женщин без ССЗ повышал риск смерти от ИБС на 49%. А интервал QTa являлся независимым предиктором смерти от ИБС у мужчин, но не у женщин [15].

Удлиненный интервал TrTe является относительно новым ЭКГ-показателем электрической гетерогенности миокарда. Результаты работы [23] указывают на связь удлинения этого интервала как отражения замедления конечного периода реполяризации желудочков с желудочковыми тахикардиями и сердечно-сосудистой смертностью. Удлинение интервала TrTe зарегистрировано и у пациентов с заболеванием Фабри еще на стадии до развития ГЛЖ [24]. В группе людей старше 60 лет независимо от пола, принимаемых лекарств и сопутствующих ССЗ продолжительность интервала TrTe была выше, чем в остальных возрастных группах ($p < 0,001$), как и у умерших по сравнению с выжившими за 2 года наблюдения (117 ± 15 vs 93 ± 21 мс, $p < 0,05$). По мнению авторов, у людей этой возрастной группы удлиненный интервал TrTe можно рассматривать даже как маркер общей смертности. Роль этого показателя считают настолько весомой, что TrTe > 89 мс включили в состав балльной системы оценки электрического риска (electrical risk score, ERS) [25]. А у лиц после 65 лет удлиненный интервал TrTe был признан единственным показателем из ERS-набора, ассоциированным с более высоким риском смерти в краткосрочной перспективе [19].

Не только удлинение интервалов реполяризации, но и угловые характеристики этого периода могут выступать предикторами неблагоприятных исходов.

Увеличенный пространственный угол Tr-Tref — аномальное отклонение максимального вектора T (Треак, или Tr) от его референсного положения в норме. По данным исследования Women's Health Initiative Study [24], в числе самых сильных предикторов смерти у женщин

исходно с и без ССЗ был пространственный угол $Tr-Tref$. Лица с увеличенным углом $Tr-Tref > 42^\circ$ в сравнении с лицами без этого отклонения имели риск смерти от ИБС более чем в 2 раза. Поскольку при организации исследования были исключены другие факторы, ассоциированные с ССЗ, то данный показатель реполяризации авторы называли изолированным независимым предиктором смерти от ИБС.

Увеличенный пространственный угол $Tinit-Tterm$ — угол между начальным (средний из квинтилей с 1 по 3) и конечным векторами периода реполяризации (средний из квинтилей с 4 по 5) — был назван вторым после угла $Tr-Tref$ пространственным углом в качестве важного независимого предиктора смерти от ИБС: у женщин без ССЗ угол $Tinit-Tterm > 30^\circ$ повышал риск смерти от ИБС на 49% [15]. Угол $Tinit-Tterm$ отражает увеличенное расхождение пространственных начального и конечного векторов реполяризации и, следовательно, напрямую связан с изменением формы петли Т (ее уширением и ротацией). Таким образом, заключение о прогностическом значении данного пространственного угла не противоречит выводу других исследователей о том, что усложнение морфологии петли Т при ишемии также считается индикатором доклинической ишемии миокарда у асимптомных взрослых [26]. Это еще раз подтверждает значимость данной угловой характеристики ЭКГ.

Желудочковый градиент (ЖГ). Среди показателей ЭКГ, использованных для выявления нарушений процесса реполяризации желудочков, наиболее старым, известным с начала XX века является желудочковый градиент (ЖГ) [27]. ЖГ представляет собой сумму всех электрических процессов, создаваемых де- и реполяризацией в миокарде желудочков, другими словами, сумму площадей комплекса QRS и зубца Т на ЭКГ, или площадей петель QRS и Т на векторкардиограмме. Являясь обобщенным показателем различий в длительности и морфологии потенциалов действия в разных участках миокарда, ЖГ характеризует степень его электрической гетерогенности. Теоретически этот показатель должен иметь высокую прогностическую значимость. Однако исследований, подтверждающих это ожидание, не так много [2]. Этот показатель требует сложного расчета с привлечением компьютерных программ и пока малодоступен для рутинной клинической практики.

Угол QRS-T основан на концепции желудочкового градиента и, как показали исследования последних 20 лет, обладает многими его диагностическими качествами. Его величина рассчитывается как разница между максимальными векторами де- и реполяризации желудочков, отражая, как и ЖГ, изменения в длительности и морфологии потенциалов действия миокарда желудочков. Это позволяет использовать оба этих показателя для выявления уязвимости к аритмиям. В основе ЖГ и пространственного угла QRS-T лежат общие электрофизиологические механизмы, потому эти показатели следует рассматривать как взаимосвязанные и взаимодополняющие. Используя оба показателя вместе, можно выявить не только нарушение процесса реполяризации в сердце, но и его природу, первичное на-

рушение реполяризации (по изменению величины ЖГ) или вторичное, являющееся следствием изменений в деполяризации (по увеличенному углу QRS-T) [28].

Увеличенный пространственный угол QRS-T у лиц без верифицированной ИБС может быть показателем доклинических изменений, поскольку указывает на наличие нарушений в последовательности реполяризации желудочков [4]. За 9,2 года наблюдения за популяцией женщин показано, что самыми значимыми предикторами нефатальных событий, связанных с ИБС, были пространственный угол QRS-T и ЭКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда, а риска смерти от ИБС — те же два показателя плюс отдельные амплитудные характеристики QRS и сниженная вариабельность ЧСС [22]. Увеличенный пространственный угол QRS-T называют показателем не только высокого риска возникновения ССЗ и смерти от ССС, но также ВСС. Это подтверждено при обследовании финской общей популяции — угол $QRS-T \geq 100^\circ$ ассоциирован с более чем двукратным риском ВСС [29]; а также в другом проекте — угол $QRS-T > 50^\circ$ включен в число отобранных маркеров аритмий [11]. Еще в одном финском популяционном исследовании исходно увеличенный угол QRS-T у мужчин указывал на более высокий (в 3 раза) риск ВСС через 20 лет наблюдения [13]. В роттердамском исследовании впервые показано, что аномальный пространственный угол QRS-T у мужчин и женщин старше 55 лет создает значительно более высокий относительный риск для всех конечных точек, достигая с коррекцией на пол и возраст HR 5,2 в случае смерти от ССЗ; 5,6 — в случае ВСС; 2,2 — в случае смерти от несердечных причин; 2,3 — смерти от всех причин. После коррекции на факторы риска ассоциации с фатальными событиями остались высокими: HR 3,7 или 2,8 — в случае смерти от ССЗ; 4,4 или 3,3 — в случае ВСС, соответственно для двух разных моделей. Ни один из традиционных факторов риска или ЭКГ-показателей, по мнению авторов, не имел более высокого относительного риска, чем увеличенный угол QRS-T. Выявленные ассоциации этого ЭКГ-показателя были независимы от других факторов риска [20]. Женщины в период менопаузы с пограничным или аномальным углом QRS-T имели в 2,0 раза (95% ДИ 1,0–4,1) чаще кальциноз коронарных артерий, чем женщины с нормальным значением этого показателя [30]. Несколько меньшие значения относительного риска показали результаты метаанализа, включающего 22 исследования ($n = 164171$): с увеличением пространственного угла QRS-T было связано увеличение общей смертности (HR 1,40; 95% ДИ 1,32–1,48) и смертности от ССЗ (HR 1,71; 95% ДИ 1,54–1,90) [31]. По заключению de Bie M.K. et al (2013), у больных на хроническом диализе увеличенный пространственный угол QRS-T был ассоциирован с повышенной смертностью от всех причин (HR 2,33; 95% ДИ 1,46–3,70) и особенно от ВСС (HR 2,99; 95% ДИ 1,04–8,60). Кроме того, авторы рекомендуют использовать данный показатель для выявления среди пациентов, направленных на диализ, лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода в краткосрочной перспективе [32].

Фронтальный угол QRS-T. Относительно простран-

ственного аналога фронтальный угол QRS-T более прост для расчета. Прогностические возможности этого показателя также неоднократно изучались. Фронтальный угол QRS-T был признан важным предиктором смертности от всех причин и ВСС в общей популяции [29], аритмий у больных со сниженной функцией ЛЖ [33], сниженной выживаемостью при хронической сердечной недостаточности [34] или с миокардитом [35]. У больных амилоидозом фронтальный угол QRS-T $>102^\circ$ был важным независимым предиктором повышенной смертности, судя по анализу выживаемости Kaplan-Meier ($71,6 \pm 11,1\%$ vs $45,7 \pm 11,1\%$, $p = 0,02$) и регрессионному анализу Cox (HR 3,00, 95% ДИ 1,01–8,89; $p < 0,05$) [36]. Фронтальный угол QRS-T, имея широкую вариабельность нормы в зависимости от возраста и пола, по ряду возможностей уступает пространственному углу, однако является допустимым клиническим заменителем своего пространственного аналога для оценки риска [14].

Перечень известных в настоящее время предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не исчерпывается перечисленными в данном обзоре. Опираясь на механизмы формирования электрической гетерогенности, возникающей при ИБС, артериальной гипертензии и (или) ГЛЖ, а также при каналопатиях, в настоящем обзоре рассмотрены прогностические возможности лишь показателей, описывающих длительность основных комплексов и интервалов, выделяемых в период электрической систолы, и угловые характеристики ЭКГ.

Заключение

Проведенный анализ продемонстрировал существование ряда высокоинформативных ЭКГ-показателей, незаслуженно игнорируемых в клинической практике и эпидемиологических исследованиях. В настоящее время к числу наиболее прогностически важных показателей относят длительности комплекса QRS и интервалов, описывающих де- и реполяризацию желудочков: интервал QT и его скорректированные формы (QTc и QTa),

интервалы QTa, TpTe, а также угловые характеристики главным образом периода реполяризации (углы Tp-Tref, Tinit-Tterm) и, главное, ЖГ, пространственный и фронтальный углы QRS-T. Справедливости ради следует отметить, что некоторые современные автоматизированные ЭКГ-системы измеряют величину пространственного угла QRS-T. Однако данный показатель пока не является общедоступным ни в клинической практике, ни в эпидемиологических или экспериментальных исследованиях. Кроме того, пространственный угол QRS-T и ЖГ являются взаимодополняющими показателями. Их совместное использование могло бы повысить возможности оценки электрической гетерогенности миокарда и, соответственно, стратификации риска желудочковых аритмий и ВСС. Перечисленные в обзоре ЭКГ-показатели заслуживают особого внимания, их высокие прогностические возможности обсуждаются в зарубежной литературе уже более 20 лет, но для российского здравоохранения, к сожалению, по-прежнему практически недоступны.

Данный обзор предназначен для врачей, исследователей и разработчиков программ компьютерного анализа ЭКГ. Он нацелен в первую очередь на активизацию их интереса к перечисленным прогностически значимым показателям. Включение новых важных показателей в арсенал одного из самых общедоступных функциональных методов, метода электрокардиографии, позволило бы выявлять лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода, связанного с возникновением электрической гетерогенности миокарда. Это обеспечило бы возможность своевременного устранения у таких больных аритмогенных очагов терапевтическими средствами. Предполагаем, что перечисленные ЭКГ-показатели будут полезны для скринирования как популяции, так и клинических групп на выявление лиц с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ВСС.

Кроме того, появление возможности получения этих показателей обогатило бы российскую исследовательскую базу, обеспечив возможность всесторонней проверки реальных прогностических возможностей этих показателей силами отечественных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Global Health Workforce Statistics [online database]. Health workforce. 2018 Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>). Ссылка активна на 01.04.2020.
2. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. *Кардиологический вестник*. 2017; 2: 70–75. [Sakhnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Kardiologicheskii vestnik*. 2017; 2: 70–75. (In Russ).]
3. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: e91–220.
4. Rautaharju P.M., Nelson J.C., Kronmal R.A., Zhang Z.M., Robbins J., Gottdiener J.S., Furberg C.D., Manolio T., Fried L. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease: the CHS Study. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (2): 118–123. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01604-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01604-6)
5. Bacharova L. Missing Link Between Molecular Aspects of Ventricular Arrhythmias and QRS Complex Morphology in Left Ventricular Hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21: 48. <https://doi.org/10.3390/ijms21010048>
6. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Gregg R.E., Startt-Selvester R.H. Electrocardiographic estimates of action potential durations and transmural repolarization time gradients in healthy subjects and in acute coronary syndrome patients—profound differences by sex and by presence vs absence of diagnostic ST elevation. *J. Electrocardiol.* 2011; 44 (3): 309–319. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.11.009>
7. Zhu T.G., Patel C., Martin S., Quan X., Wu Y., Burke J.F., Chernick M., Kowey P.R., Yan G.X. Ventricular transmural repolarization sequence: its relationship with ventricular relaxation and role in ventricular diastolic function. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (3): 372–380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn585>
8. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., Witteman J.C. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (2): 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>

9. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E., Dalal D., Tomaselli G.F., Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011; 22 (5): 660–670. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31825768b>
10. Chávez-González E., Rodríguez Jiménez A.E., Monero-Martínez F.L. QRS duration and dispersion for predicting ventricular arrhythmias in early stage of acute myocardial infarction. *Med. Intensiva*. 2017; 41: 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.09.008>
11. Engel G., Beckerman J.G., Froelicher V.F., Yamazaki T., Chen H.A., Richardson K., McAuley R.J., Ashley E.A., Chun S., Wang P.J. Electrocardiographic Arrhythmia Risk Testing. *Curr. Probl. Cardiol*. 2004; 29: 357–432. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2004.02.007>
12. Kurl S., Makikallio T., Rautaharju P., Kiviniemi V., Laukkanen J.A. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012; 125 (21): 2588–2594. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577>
13. Laukkanen J.A., DiAngelantonio E., Khan H., Kurl S., Ronkainen K., Rautaharju P. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113 (7): 1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.026>
14. Aro A.L., Huikuri H.V. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death from a large Finnish general population cohort. *J. Electrocardiol*. 2013; 46 (5): 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.06.016>
15. Rautaharju P.M., Zhang Z.-M., Vitolins M., Perez M., Allison M.A., Greenland P., Soliman E.Z. Electrocardiographic Repolarization-Related Variables as Predictors of Coronary Heart Disease Death in the Women's Health Initiative Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3: e001005. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001005>
16. Niemeijer M.N., van der Berg M.E., Eijgelsheim M., van Herpen G., Stricker B.H., Kors J.A., Rijnbeek P.R. Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: A systematic review. *Heart*. 2014; 100 (23): 1831–1836. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305671>
17. Струтынский А.В., Банзельюк Е.Н. Нормальная электрокардиограмма. Глава 2.1. Электрокардиография. В кн.: Функциональная диагностика: Национальное руководство. Под ред. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федоровой С.И. М.: Издательство ГЕОТАР-Медиа; 2019: 47–103. ISBN 978-5-9704-4242-5. [Strutynskij A.V., Banzeljuk E.N. Normal'naja jelektrokardiogramma. Glava 2.1. Jelektrokardiografija. V kn.: Funkcional'naja diagnostika: Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Beresten' N.F., Sandrikov V.A., Fedorovoj S.I. – M.: Izdatel'stvo GEOTAR-Media; 2019: 47–103. (in Russ.).]
18. Athikari C., Nallapoola D. Electrocardiographic changes in smokers. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2018; 17 (8–4): 48–50. e-ISSN:2279-0853, p-ISSN:2279-0861. <https://doi.org/10.9790/0853-1708044850>
19. Piccirillo G., Moscucci F., Fabietti M., Di Iorio C., Mastropietri F., Sabatino T., Crapanzano D., Bertani G., Zaccagnini G., Lospinuso I., Magri D. Age, gender and drug therapy influences on Tpeak-Tend interval and on electrical risk score. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.01.009>
20. Kors J.A., Kardys I., van der Meer I.M., van Herpen G., Hofman A., van der Kuip D.A.M., Witteman J.C.M. Spatial QRS-T Angle as a Risk Indicator of Cardiac Death in an Elderly Population. *J. Electrocardiol*. 2003; 36 (Suppl.): 113–114. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(03\)00121-3](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(03)00121-3)
21. Soliman E.Z., Shah A.J., Boerkircher A., Li Y., Rautaharju P.M. Inter-Relationship Between Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and QT Prolongation as Predictors of Increased Risk of Mortality in the General Population. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2014; 7 (3): 400–406. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001396>
22. Rautaharju P.M., Kooperberg C., Larson J.C., LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006; 113 (4): 473–480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496091>
23. Akcay M. The effect of moderate altitude on Tp-e interval, Tp-e/QT, QT, QTc and P-wave dispersion. *J. Electrocardiol*. 2018; 51 (6): 929–33. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.07.016>
24. Yenerçag M., Arslan U. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio and their association with left ventricular diastolic dysfunction in Fabry disease without left ventricular hypertrophy. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.12.007>
25. Aro A.L., Reinier K., Rusinaru C., Uy-Evanado A., Darouian N., Phan D., Mack W.J., Jui J., Soliman E.Z., Tereshchenko L.G., Chugh S.S. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur. Heart J*. 2017; 38 (40): 3017–3025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx331>
26. Al-Zaiti S.S., Runco K.N., Carey M.G. Increased T wave complexity can indicate subclinical myocardial ischemia in asymptomatic adults. *J. Electrocardiol*. 2011; 44 (6): 684–8. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.07.017>
27. Wilson F.N., MacLeod A.G., Barker P.S., Johnson F.D. The determination and significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am. Heart J*. 1934; 10: 46–61.
28. Voulgari C., Tentolouris N. Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives. *Current Cardiology Reviews*. 2009; 5 (4): 251–262. <https://doi.org/10.2174/157340309789317850>
29. Aro A.L., Huikuri H.V., Tikkanen J.T., Junttila M.J., Rissanen H.A., Reunanen A.R., Anttonen O. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace*. 2012; 14 (6): 872–876. <https://doi.org/10.1093/europace/eur393>
30. Sabour S., Grobbee D., Rutten A., Prokop M., Bartelink M.-L., van der Schouw Y., Bots M. Electrocardiogram abnormalities and coronary calcification in postmenopausal women. *J. Tehran. Heart Cent*. 2010; 5 (1): 19–24. <https://www.researchgate.net/publication/232278747>
31. Zhang X., Zhu Q., Zhu L., Jiang H., Xie J., Huang W., Xu B. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136174>
32. De Bie M.K., Koopman M.G., Gaasbeek A., Dekker F.W., Maan A.C., Swenne C.A., Scherptong R.W., van Dessel P.F., Wilde A.A., Schalij M.J., Rabelink T.J., Jukema J.W. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace*. 2013; 15: 290–296. <https://doi.org/10.1093/europace/eus306>
33. Borleffs C.J., Scherptong R.W., Man S.-C., van Welsenes G.H., Bax J.J., van Erven L., Swenne C.A., Schalij M.J. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol*. 2009; 2 (5): 548–554. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859108>
34. Gotsman I., Keren A., Hellman Y., Banker J., Lotan C., Zwas D.R. Usefulness of Electrocardiographic Frontal QRS-T Angle to Predict Increased Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111 (10): 1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.294>
35. Chen S., Hoss S., Zeniou V., Shauer A., Admon D., Zwas D.R., Lotan C., Keren A., Gotsman I. Electrocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Acute Myocarditis: The Importance of QRS-T Angle. *J. Card. Fail*. 2018; 24 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.11.001>
36. Medvedovsky A.T., Pollak A., Shuvy M., Gotsman I. Prognostic significance of the frontal QRS-T angle in patients with AL cardiac amyloidosis. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 122–125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.02.001>