

Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования

Илов Н. Н.^{1,2}, Сурикова О. Н.², Бойцов С. А.³, Зорин Д. А.¹, Нечепуренко А. А.²

Согласно действующим клиническим рекомендациям, риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяется по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Имеющиеся клинико-экспериментальные данные указывают на несовершенство такого однофакторного подхода, что определяет необходимость поиска новых предикторов ЖТ. В данном проспективном исследовании проведен сравнительный анализ показателей поверхностной электрокардиографии у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе, которым в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти имплантировался кардиовертер-дефибриллятор. В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка (впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ, либо пароксизм ЖТ/фибрилляции желудочков, потребовавший нанесения электротерапии: антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) была зарегистрирована у 42 больных (25,5%). Вторичная конечная точка (прирост ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня на фоне проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии) чаще регистрировалась в группе пациентов без ЖТ (41 (33%) vs 4 (9,5%), $p=0,005$). Для изучаемой когорты больных было характерно отклонение электрической оси сердца влево (72%), наличие вольтажных признаков гипертрофии ЛЖ (84%), нарушение внутрисердечной (продолжительность зубца Р — 120 (101-120) мс) и внутрижелудочковой проводимости (продолжительность QRS — 140 (110-180) мс), удлинение электрической систолы желудочков (QT_{cor} — 465 (438-504) мс). Различия между группами, сформированными на основании достижения первичной конечной точки, по значениям Корнельского произведения, Корнельского вольтажного индекса и ICEB, а также частоте выявления морфологии полной блокады левой ножки пучка Гиса имели уровни значимости близкие к критическому ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$, соответственно). В состав многофакторной прогностической модели вошли: величина Корнельского произведения и показателя T_p - T_a /QRS, продолжительность зубца Р (диагностическая эффективность модели составила 60%: чувствительность 61,1% специфичность 59,6%; $p=0,007$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, прогностические модели, электрокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань;

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Сурикова О. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1963-9758, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Зорин Д. А. — к.м.н., врач клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7167-4713, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nikolay.ilov@gmail.com

АТС — антитахикардическая стимуляция, ДИ — доверительный интервал, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца.

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 10.10.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Илов Н. Н., Сурикова О. Н., Бойцов С. А., Зорин Д. А., Нечепуренко А. А. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4661. doi:10.15829/1560-4071-2021-4661

Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study

Ilov N. N.^{1,2}, Surikova O. N.², Boytsov S. A.³, Zorin D. A.¹, Nechepurenko A. A.²

According to current clinical guidelines, the risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTAs) in patients with heart failure (HF) is determined by left ventricular ejection fraction (LVEF). The available clinical and experimental data indicate the imperfection of this one-factor approach, which specifies the need to search for new predictors of VTAs. In this prospective study, we performed a comparative analysis of surface electrocardiographic parameters in HF patients with LVEF $\leq 35\%$ without syncope or sustained ventricular arrhythmias in history, who were implanted with cardioverter defibrillator as a primary prevention of sudden cardiac death. During the two-year follow-up, the primary endpoint

(new-onset persistent VTA episode, or VTA/ventricular fibrillation that required electrotherapy) was recorded in 42 patients (25,5%). The secondary endpoint (an increase in LVEF by 5% or more of the initial level against the background of cardiac resynchronization therapy) was more often recorded in the group of patients without VTAs (41 (33%) vs 4 (9,5%), $p=0,005$). The studied cohort of patients was characterized by a left axis deviation (72%), LV hypertrophy signs (84%), impaired intra-atrial (P wave duration of 120 (101-120) ms) and intraventricular conduction (QRS duration of 140 (110-180) ms), ventricular electrical systole prolongation (QT_{cor} — 465 (438-504) ms).

Differences between the groups divided depending on reaching the primary endpoint in terms of the Cornell product, Cornell voltage index and ICEB, as well as the detection rate of complete left bundle branch block morphology had levels of significance close to critical ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$, respectively). The multivariate predictive model included following factors: Cornell product, T_p-T_e /QRS, P wave duration (diagnostic efficiency of the model was 60%: sensitivity, 61,1%, specificity, 59,6%; $p=0,007$).

Keywords: heart failure, ventricular tachyarrhythmias, prognostic models, electrocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Известно, что больные хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) входят в категорию пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), реализующейся посредством возникновения устойчивых гемодинамически значимых желудочковых тахикардий (ЖТ), включая фибрилляцию желудочков (ФЖ). Механизмы, лежащие в основе манифестации этих нарушений ритма, связаны с появлением в миокарде электрической гетерогенности, проявляющейся нарушением деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов. “Золотым стандартом” в диагностике этих состояний является инвазивное электрофизиологическое исследование, которое по целому ряду объективных причин не может получить широкого использования в клинической практике. Вероятно, идеальный диагностический тест для проведения стратификации аритмического риска должен быть неинвазивным, доступным и недорогим, а также безопасным для пациента. Всем этим требованиям отвечает поверхностная электрокардиография (ЭКГ), что привлекает к этому методу внимание многих исследователей.

Группа авторов из Японии, подвергнув исследованию 531 пациента с дилатационной кардиомиопатией, обнаружили, что ассоциация факторов: продолжительность QRS <120 мс и отсроченное накопление гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца, значительно улучшает стратификацию риска ЖТ по сравнению с независимым использованием этих факторов, особенно в случае выявления группы низкого риска ВСС при отсутствии обоих ковариат (отношение шансов (ОШ) =0,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,01-0,97; $P=0,046$) [1].

Narayanan K, et al., вопреки традиционному мнению, предположили, что применимо к риску ВСС ЭКГ критерии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) стоит рассматривать в качестве самостоятельного маркера нежелательного электрического ремоделирования миокарда, а не относиться к ним как к недостаточно чувствительному индикатору

Ilov N.N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Surikova O.N. ORCID: 0000-0002-1963-9758, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Zorin D.A. ORCID: 0000-0001-7167-4713, Nechepurenko A.A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author:
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 10.10.2021 **Accepted:** 15.10.2021

For citation: Ilov N.N., Surikova O.N., Boytsov S.A., Zorin D.A., Nechepurenko A.A. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4661. doi:10.15829/1560-4071-2021-4661

тору повышенной массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2].

Была доказана тесная взаимосвязь между удлинённым интервалом QT, интервалом от максимального значения до окончания Т волны (T_p-T_e) и риском ВСС [3, 4]. Rosenbaum D, et al., выполняя электрофизиологическое исследование сердца, впервые сообщили о связи между восприимчивостью миокарда к развитию ЖТ и изменением вектора и амплитуды Т волны на ЭКГ, названными впоследствии альтернативой Т волны [5]. Обсуждается клиническое значение ранней реполяризации желудочков, которая может свидетельствовать об имеющемся дисбалансе между деполяризацией и реполяризацией в миокардиальных структурах базальных отделов и верхушки сердца [6]. В последнее время появились новые ЭКГ маркеры электрической нестабильности миокарда ($(T_p-T_e)/QRS$, $T_p-T_e/(QT*QRS)$), $(T_p-T_e)/QT$, ICEB и др.), предоставляющие клиницисту важную дополнительную информацию, позволяющую оценить индивидуальный риск развития жизнеугрожающих аритмий [7].

Несмотря на накопленные клинические данные, указывающие на предиктивный потенциал ЭКГ маркеров, использование их в рутинной клинической практике для определения риска ЖТ у пациентов ХСНнФВ ограничено и не регламентировано, что заставляет исследователей продолжать исследования в этом направлении.

Цель работы: провести сравнительный анализ показателей поверхностной ЭКГ, установить ЭКГ-предикторы и их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ/ФЖ, потребовавших нанесения электротерапии (антитахикардийной стимуляции или шоковой терапии) у пациентов ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35% без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической

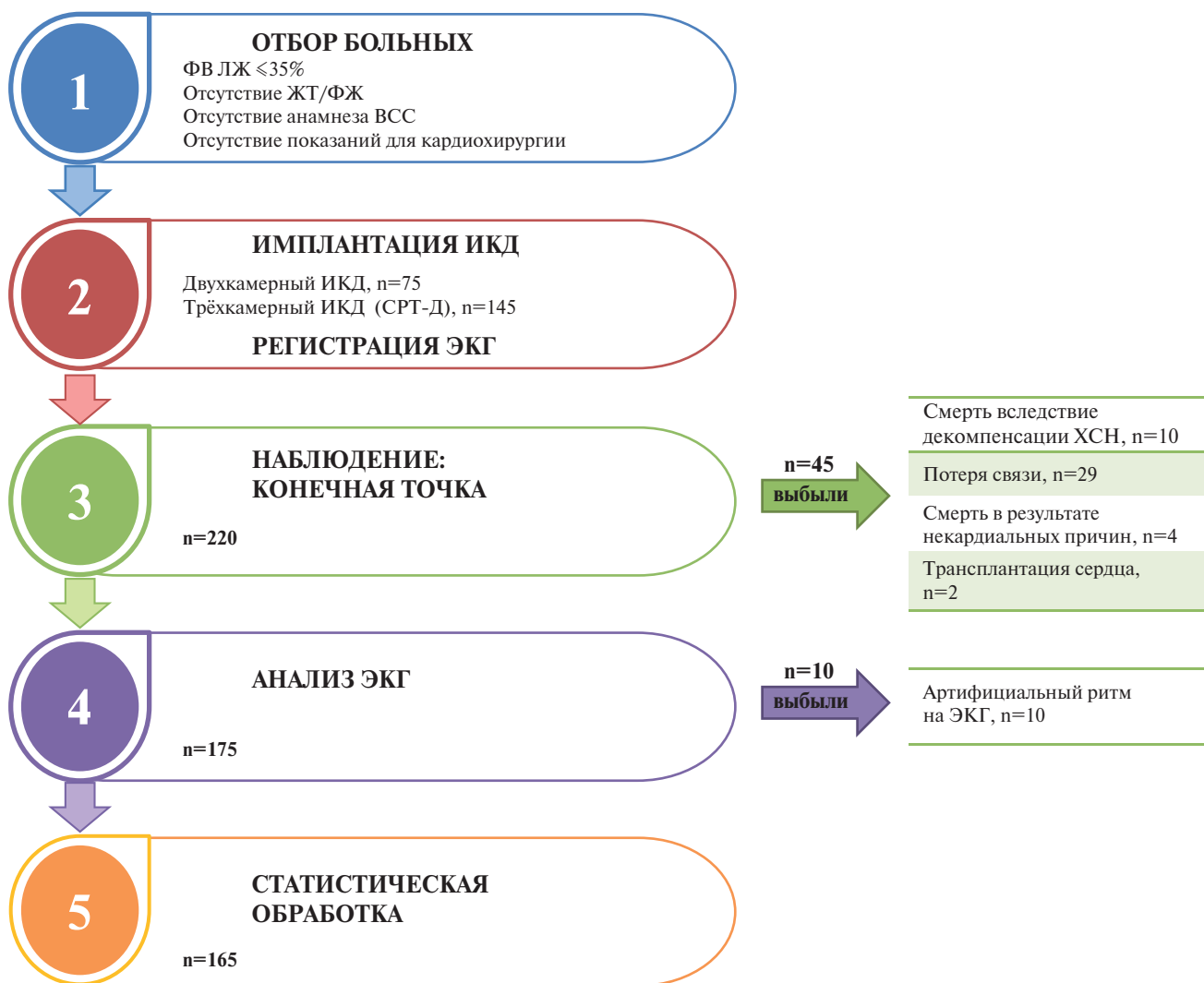


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных. Набор больных проводился в период с 2016 по 2018гг. Изначально в исследование было включено 220 пациентов, получавших в течение не менее 6 мес. оптимальную медикаментозную терапию по поводу ХСН, которым в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Полный протокол послеоперационного наблюдения прошло 175 пациентов (рис. 1).

Критерии включения в исследования:

- ФВ ЛЖ $\leq 35\%$;
- ХСН NYHA 3-4 функционального класса;

- отсутствие документированных устойчивых пароксизмов ЖТ/ФЖ, анамнестических данных за перенесённый эпизод ВСС;

- отсутствие показаний для кардиохирургического вмешательства (коррекции клапанной недостаточности, реваскуляризации миокарда).

Основные клиничко-демографические показатели включенных в исследование больных представлены в таблице 1.

Имплантиция и программирование ИКД. Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД [8, 9]. В связи с наличием выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости в 59% случаев (97 больных) имплантировался ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д). Имплантиция устройств проводилась

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Значение показателя
Возраст (лет), Ме (Q1-Q3)	56 (51-61)
Мужской пол, n (%)	137 (83)
АГ, n (%)	96 (58)
ИБС, n (%)	72 (44)
ПИКС, n (%)	58 (35)
ДКМП, n (%)	82 (50)
ХРБС, n (%)	3 (2)
Сахарный диабет, n (%)	33 (18,9)
Ожирение, n (%)	68 (41)
Мозговой инсульт, n (%)	11 (7)
ХБП, n (%)	89 (54)
Хирургическая реваскуляризация >3 мес. до включения в исследование, n (%)	71 (43)
Неустойчивые ЖТ, n (%)	8 (5)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	46 (28)
ФП (постоянная форма), n (%)	8 (5)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖТ — желудочковые тахикардии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца.

согласно принятым методикам [10, 11]. Биполярный или квадриполярный левожелудочковый электрод имплантировался при помощи системы доставки в одну из вен коронарного синуса. Предпочтительной для имплантации была боковая вена сердца, обычно располагающаяся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).

Программирование ИКД проводилось интраоперационно, на 4-5 сут. и через 3 мес. после имплантации устройства, далее 1 раз в 12 мес. Для проведения данной процедуры использовались программаторы, разработанные фирмами-производителями имплантируемых электронных устройств.

Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались, исходя из необходимости лечения брадикардии (у больных с ИКД без функции СРТ). В случае имплантации СРТ-Д для обеспечения стимуляции ЛЖ выбирался вектор с меньшим порогом стимуляции и отсутствием стимуляции диафрагмального нерва. Подбор предсердно-желудочковой задержки осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить максимальный (~100%) процент бивентрикулярной стимуляции. Межжелудочковая задержка определялась по минимальной продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на ЭКГ. При наличии возможности для подбора задержек использовались автоматические алгоритмы производителей [12].

Для детекции желудочковых нарушений ритма сердца (первичная конечная точка) применялось двухзонное программирование (зона ЖТ = 160 уд./мин, зона ФЖ = 200 уд./мин) с активацией алгоритмов дискриминации наджелудочковых тахикардий. Программирование ИКД осуществлялось таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний ИКД и по возможности заменить высоковольтные разряды на антитахикардийную стимуляцию (АТС). В соответствии с Экспертным консенсусом по оптимальному программированию и тестированию ИКД [13] части пациентов зона ЖТ программировалась как «мониторная», т.е. при регистрации спонтанной активности в этой зоне проводилась детекция желудочковых нарушений ритма, но электротерапия (АТС или шоковая терапия) не наносилась.

Послеоперационное наблюдение. Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 2 лет. При выборе продолжительности наблюдения мы руководствовались результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на то, что в большинстве случаев первый эпизод обоснованной электротерапии у больных ХСНнФВ с ИКД, имплантируемыми с целью первичной профилактики ВСС, происходит в период 1-2 года после имплантации устройства [14, 15].

Пациенты приглашались на визит в клинику через 3-12-24 мес. после имплантации. В ходе наблюдения у пациентов на визитах программирования ИКД фиксировались обнаруженные имплантированным устройством события, входящие в различные зоны детекции. В зависимости от установленной программы имплантированного устройства, при соблюдении условий частоты ритма, устойчивости тахикардии и применения алгоритмов дискриминации тахикардий, применялась соответствующая электротерапия с занесением эпизода в память ИКД, что позволяло детально оценить каждый эпизод с учетом сохраненных электрограмм. Оценивалась дата возникновения эпизода ЖТ/ФЖ, адекватность работы дискриминаторов ритма, целесообразность применения электротерапии.

У половины больных (n=88) осуществлялся удаленный мониторинг за ИКД (Medtronic Carelink, Biotronik Home Monitoring). Удаленные оповещения были настроены для информирования врача-исследователя о возникновении признаков возможной дисфункции электродов и регистрации пароксизмов аритмий, в т.ч. потребовавших нанесения электротерапии.

Анализ ЭКГ. Всем пациентам перед или непосредственно после имплантации проводилась регистрация поверхностной ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с или 50 мм/с, 10 мм/мВ) на электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-101. Из анализа исключались ЭКГ с артериальным ритмом. Последующая интерпретация ЭКГ параметров проводилась независимо двумя

опытными операторами, имеющими информацию только о поле и возрасте пациентов. Измерение и расчет ЭКГ параметров производились в соответствии с ранее описанными протоколами [7, 16, 17].

Для проведения последующего анализа изучались следующие ЭКГ показатели:

- информация о ритме (синусовый/фибриляция предсердий);
- расположение электрической оси сердца (ЭОС);
- наличие морфологии блокады ножки пучка Гиса;
- наличие “рубцовых” изменений (патологический зубец Q, низкоамплитудные зубцы R(V₁-V₆));
- “рутинные” ЭКГ измерения: продолжительность зубца P, интервала PQ, комплекса QRS;
- маркеры нарушения реполяризации: интервал QT, скорректированный интервал QT (QT_{cor}), интервалы Q-T_p, T_p-T_e;
- вольтажные признаки ГМЛЖ: (индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс, Корнельское произведение);
- индексы соотношения реполяризации-внутрижелудочковой проводимости: T_p-T_e/QRS, (T_p-T_e/(QT*QRS)), (T_p-T_e/QT), индекс сердечного электрофизиологического баланса (index of cardiac electrophysiological balance, ICEB).

Конечные точки исследования. В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥30 сек), детектированный в “мониторной” зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ/ФЖ, потребовавший нанесения электротерапии (АТС или шоковой терапии).

По данным разных авторов СРТ оказывает благоприятное влияние на электрофизиологический субстрат ВСС, корректируя регионарную электрическую гетерогенность миокарда желудочков и снижая вероятность индукции ЖТ [18, 19]. Для оценки возможного влияния этого фактора на возникновение ЖТ в качестве вторичной конечной точки исследовалась эффективность проводимой СРТ. Увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня рассматривалось как положительный гемодинамический ответ на СРТ.

Статистический анализ. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS 23. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение вы-

полнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель ОШ. Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторной прогностической модели для определения двухлетней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых ЭКГ показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R² Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В ходе двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 42 больных (25,5%).

Среди этих пациентов СРТ-Д был имплантирован 21 больному (50%), в группе без ЖТ — 77 пациентам (63%, p=0,15). Эффективная СРТ (прирост ФВ ЛЖ на 5% и более от исходного уровня) чаще регистрировалась в группе пациентов без ЖТ: 41 (33%) vs 4 (9,5%), p=0,005 — рисунок 2.

Подавляющее большинство включенных в исследование пациентов на момент первичной регистрации ЭКГ имело синусовый ритм (табл. 2). В целом для изучаемой когорты больных ХСНнФВ было характерно отклонение ЭОС влево (72%), наличие вольтажных признаков ГМЛЖ: повышенная величина Корнельского произведения (84%), Корнельского вольтажного индекса (67%); нарушение внутрипредсердной (продолжительность зубца P — 120 (101-120) мс) и внутрижелудочковой проводимости (продолжительность QRS — 140 (110-180) мс), удлинение электрической систолы желудочков (QT_{cor} — 465 (438-504) мс).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы статистически достоверно

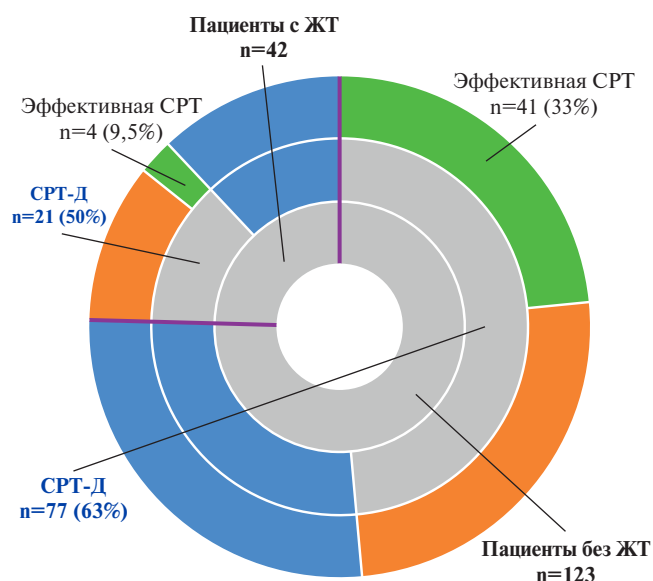


Рис. 2. Диаграмма типа "Sunburst diagram". Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от эффективности СРТ.

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

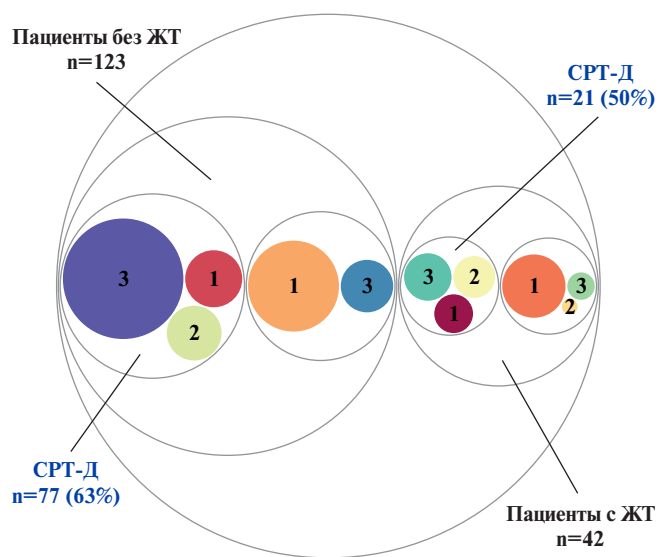


Рис. 3. Диаграмма типа "Circle Packing", отражающая распределение продолжительности QRS в исследуемых группах: 1 — до 130 мс, 2 — 130-149 мс, 3 — ≥ 150 мс.

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

Таблица 2

Исследуемые ЭКГ-показатели в зависимости от достижения конечной точки

Электрокардиографические показатели	У всех пациентов (n=165)	Пациенты без ЖТ (n=123)	Пациенты с ЖТ (n=42)	P ₃₋₄
1	2	3	4	5
Синусовый ритм, n (%)	142 (86)	104 (84,6)	38 (90,5)	0,34
ФП, n (%)	23 (14)	19 (15)	4 (9,5)	
ЭОС не отклонена, n (%)	29 (18)	23 (18,7)	6 (14,3)	0,54
ЭОС отклонена вправо, n (%)	17 (10)	11 (8,9)	6 (14,3)	
ЭОС отклонена влево, n (%)	119 (72)	89 (72,4)	30 (71,4)	
ПБЛНПГ, n (%)	72 (44)	58 (47)	14 (33)	0,09
ПБПНПГ, n (%)	6 (4)	3 (2)	3 (7)	0,18
T _p -T _e >100 мс, n (%)	44 (27)	33 (27)	11 (26)	0,55
Корнельское произведение >2440 мм*мс, n (%)	138 (84)	105 (85)	33 (79)	0,21
Индекс Соколова-Лайона (S _{v1} +R _{v5} \geq 35 мм, R _{v5, v6} >26 мм), n (%)	25 (15)	20 (16)	5 (12)	0,33
Корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин, >20 мм для женщин, n (%)	110 (67)	86 (70)	24 (57)	0,09
Наличие "рубцовых" изменений	74 (45)	53 (43)	21 (0,5)	0,49
Продолжительность QRS до 130 мс, n (%)	68 (41)	46 (37)	22 (52)	0,012
Продолжительность QRS 130-149 мс, n (%)	18 (11)	10 (8)	8 (19)	
Продолжительность QRS \geq 150 мс, n (%)	79 (48)	67 (55)	12 (29)	
Продолжительность P >100 мс, n (%)	76 (46)	56 (46)	20 (48)	0,6
ЧСС, уд./мин	82 (69,5-93)	81 (70-93)	82 (69-93)	0,58
Продолжительность P, мс	120 (101-120)	120 (105-120)	120 (100-137,5)	0,65
Продолжительность PQ, мс	190 (160-200)	190 (160-200)	195 (160-210)	0,62
Продолжительность QRS, мс	140 (110-180)	160 (110-180)	120 (110-157,5)	0,048
Продолжительность QT, мс	410 (400-450)	420 (400-460)	410 (400-440)	0,98
Продолжительность Q-T _p , мс	320 (290-350)	320 (300-360)	320 (300-340)	0,95
Продолжительность QT _{corr} , мс	465 (438-504)	468 (446-511)	455 (436,5-493)	0,51
Продолжительность T _p -T _e , мс	100 (90-120)	100 (90-120)	100 (90-100)	0,98
ICEB (QRS/QT)	3,1 \pm 0,67	3 \pm 0,78	3,28 \pm 0,58	0,1
(T _p -T _e /QRS)	0,7 (0,57-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,21
(T _p -T _e /(QT*QRS))	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,002-0,002)	0,07
(T _p -T _e /QT)	0,22 (0,2-0,26)	0,23 (0,2-0,26)	0,22 (0,19-0,25)	0,98
Корнельское произведение, мм*мс	4200 (3022,5-6035)	4800 (3120-6840)	3840 (2548-4615)	0,05

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭОС — электрическая ось сердца.

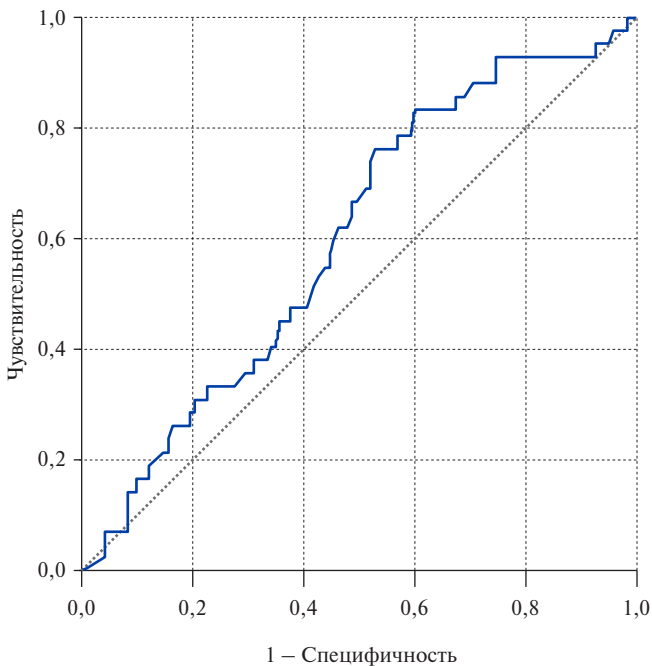


Рис. 4. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью возникновения ЖТ и значением регрессионной функции.

различались по продолжительности комплекса QRS. Средние показатели этого параметра в группе без ЖТ были больше: 160 (110-180) мс vs 120 (110-157,5) мс ($p=0,048$). Для анализа влияния продолжительности QRS на конечные точки исследуемые группы были разделены на подгруппы в зависимости от величины этого параметра: до 130 мс, 130-149 мс и ≥ 150 мс (рис. 3).

Различия между группами по значениям Корнельского произведения, Корнельского вольтажного индекса и ICEB, а также частоте выявления морфологии ПБЛНПГ имели уровни значимости, близкие к критическому ($p=0,09$; $p=0,05$; $p=0,1$; $p=0,09$; соответственно).

С использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых ЭКГ-показателей.

В результате было получено следующее уравнение (1):

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -0,327 + 0,16 * X_p - 1,34 * X_{(T_p-T_e)/QRS} + 0,0001 * X_{КП}$$
 где p — двухлетняя вероятность возникновения ЖТ, X_p — продолжительность зубца Р, $X_{(T_p-T_e)/QRS}$ — величина показателя $(T_p-T_e)/QRS$, $X_{КП}$ — величина КП (мм*мс), e — математическая константа $\sim 2,71828$.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, ЭКГ-параметры: продолжительность зубца Р и величина Корнельского произведения имеют прямую связь, а расчётный показатель $(T_p-T_e)/QRS$, —

обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,007$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 12,8% факторов, определяющих двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ. Диагностическая эффективность составила 75,4% (чувствительность — 13,9%, специфичность — 98,9%).

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции составила $0,6 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,505-0,695 (рис. 4).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 28,5. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения ЖТ в течение ближайших 2 лет. Чувствительность и специфичность метода составили 61,9% и 52,8%, соответственно.

После корректировки порога классификации исходя из результатов анализа ROC-кривой диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 60% (чувствительность 61,1% специфичность 59,6%).

Обсуждение

Общая характеристика показателей поверхностной ЭКГ больных ХСНнФВ. Проведенное исследование продемонстрировало, что пациенты ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ обладают значимым электрофизиологическим потенциалом для возникновения и поддержания ЖТ, что даже при отсутствии синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе позволяет относить их к категории больных с высоким риском ВСС. По всей видимости, главными указывающими на это ЭКГ паттернами являются увеличение продолжительности зубца Р и комплекса QRS, свидетельствующие о наличии нарушений внутрипредсердной и внутривентрикулярной проводимости, соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выявления ЭКГ признаков ГМЛЖ: отклонения ЭОС влево, увеличенного Корнельского произведения и положительного Корнельского вольтажного индекса.

Результаты однофакторного анализа показателей поверхностной ЭКГ. Несмотря на представленные выше данные литературы, проведенное исследование не смогло выявить независимых предикторов возникновения ЖТ. Единственным фактором, имеющим такой потенциал, оказалась продолжительность QRS, значения которой были выше в группе больных без ЖТ ($p=0,048$). Ранее было показано, что у пациентов ХСНнФВ широкий комплекс QRS ассоциируется с рядом неблагоприятных клинических исходов, включая ВСС (ОШ = 1,37; 95% ДИ: 1,17-1,95; $p < 0,001$) [20], что прямо противоположно-

но нашим данным. Такое несоответствие, на наш взгляд, может объясняться тем, что больные с большими значениями QRS, включенные в данное исследование, находились под воздействием дополнительного фактора, модифицирующего исследуемый нами риск индукции ЖТ. По этой причине пациенты из группы предположительного высокого риска ВСС могли перемещаться в когорту пациентов с более низкой вероятностью такого исхода. Вероятнее всего, таким модифицирующим фактором могла быть проводимая СРТ, эффективный ответ на которую, с одной стороны, снижает вероятность ЖТ [21], а с другой стороны — прямо коррелирует с продолжительностью QRS [22].

Такое предложение основывается на том, что в группе больных без ЖТ было большое число пациентов, ответивших на СРТ увеличением ФВ ЛЖ (рис. 2), в этой же группе было больше всего больных, имеющих высокий потенциал для такого ответа, а именно, продолжительность QRS >150 мс (рис. 3).

Результаты многофакторного анализа показателей поверхностной ЭКГ. В состав многофакторной прогностической модели вошли величина Корнельского произведения и показателя $(T_p - T_e)/QRS$, продолжительность зубца Р. Согласно литературным данным, каждый из этих ЭКГ маркеров может иметь независимое прогностическое значение и применяться для стратификации риска ЖТ [23].

Так, Porthan K, et al. изучили взаимосвязь между тремя классическими ЭКГ критериями (индекс Соколова-Лайона, Корнельский индекс, R_{aVL}) и одним новым критерием ГМЛЖ (Peguero-Lo Presti) и эпизодами ВСС [24]. Для этого было обследовано 5730 пациентов, которые наблюдались в течение $12,5 \pm 2,2$ лет. Согласно полученным результатам, все исследуемые вольтажные индексы (кроме R_{aVL}) при использовании в качестве количественных переменных ассоциировались с риском ВСС. При применении индексов в виде дихотомических переменных (наличие или отсутствие критерия) наибольшую прогностическую ценность имело сочетание признака Соколова-Лайона и Корнельского индекса (ОШ = 1,82; 95% ДИ: 1,20-2,70; $p=0,006$). Проведенный в нашем исследовании многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что величина Корнельского произведения в составе прогностической модели имеет прямую связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. При этом больные с зарегистрированной ЖТ имели меньшее значение этого параметра с уровнем значимости, близким к критическому ($p=0,05$), что, по всей видимости, связано с достоверным различием между исследуемыми группами по продолжительности QRS, которая является одним из множителей Корнельского произведения.

Появление в прогностической модели показателя $(T_p - T_e)/QRS$ может указывать на важность ЭКГ маркеров нарушений реполяризации, которые помогают выявить дисперсии рефрактерных периодов в разных участках миокарда [25] и независимо от других факторов могут указывать на вероятность развития ЖТ и ВСС [26].

Несмотря на то, что ЭКГ-оценка аритмического риска, прежде всего, основывается на анализе деполаризации и реполяризации желудочков [27], в последнее время особое внимание в этом вопросе уделяется изменению формы и, особенно, продолжительности зубца Р, указывающим на электрофизиологическое ремоделирование предсердий [28]. Среди исследуемых нами больных почти у половины на ЭКГ регистрировался уширенный зубец Р (76 пациентов, 46%), а величина его продолжительности вошла в состав статистически значимой прогностической модели.

Связь между аномалией зубца Р на ЭКГ и риском ВСС активно обсуждается [29], но не считается общепризнанной [30]. Терещенко Л. Г. и др. описали в качестве ЭКГ предиктора ВСС (ОШ = 2,49; 95% ДИ: 1,51-4,1) паттерн зубца Р в виде бифазной Р волны в отведении V_1 с глубоким отрицательным коленом (амплитудой >100 мВ) [31]. По результатам анализа данных того же исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Maheshwari A, et al. обнаружили, что увеличение продолжительности зубца Р увеличивало риск ВСС в 1,7 раза (95% ДИ: 1,31-2,2; $p=0,002$). Единого объяснения этому не сформулировано. Возможные взаимосвязи между аномальным зубцом Р и вероятностью индукции ЖТ могут быть связаны с манифестацией ишемической болезни сердца, прогрессированием сердечной недостаточности или возникновением фибрилляции предсердий [32]. Высказывается мнение, что изменения зубца Р на ЭКГ могут отражать наличие фиброза миокарда левого предсердия и желудочка [33].

Практическое значение полученных результатов. Представленные в публикации данные являются промежуточными результатами продолжающегося одноцентрового проспективного исследования, в которое будет включено не менее 450 больных ХСНнФВ. Одним из главных выводов, имеющих практическое значение, может стать гипотеза о том, что большая продолжительность QRS у больных ХСНнФВ может иметь разный прогностический потенциал, в зависимости от того, будет ли им проводиться СРТ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи вероятности ЖТ и значения полученной регрессионной функции, составила $0,6 \pm 0,048$, что соответствует среднему качеству прогностической модели. Можно предположить, что одной из причин невысокого уровня значимости одиночных факторов

и низкой диагностической эффективности многофакторной модели является небольшое число пациентов. Увеличение количества наблюдений по мере включения новых больных в продолжающееся проспективное исследование может повысить значимость будущих результатов.

Ограничение исследования. Данное исследование имеет несколько ограничений. Помимо небольшого числа включенных пациентов, к ним можно отнести одноцентровый характер исследования.

Конечная точка оценивалась на основании данных опроса имплантированных ИКД. Ограничением идентификации эпизодов ЖТ была величина нижней частоты детектируемых устройством желудочковых событий (для всех пациентов это желудочковая аритмия с частотой <160 в мин). По этой причине эпизоды ЖТ с более низкой частотой могли быть не диагностированы.

Литература/References

- Marume K, Noguchi T, Tateishi E, et al. Mortality and Sudden Cardiac Death Risk Stratification Using the Noninvasive Combination of Wide QRS Duration and Late Gadolinium Enhancement in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2018;11(4):e006233. doi:10.1161/CIRCEP.117.006233.
- Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Hear Rhythm.* 2014;11:1040-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.023.
- O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2017;10(10):e005485. doi:10.1161/CIRCEP.117.005485.
- Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak — Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hear Rhythm.* 2017;14:1131-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031.
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994;330:235-41. doi:10.1056/NEJM199401273300402.
- Pranata R, Yonas E, Vania R, et al. Electrocardiographic early repolarization is associated with future ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction — Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arrhythmia.* 2019;35:626-35. doi:10.1002/joa3.12196.
- Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *EP Eur.* 2017;19:712-21. doi:10.1093/europace/euw280.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation* 2018;138:e210-71. doi:10.1161/CIR.0000000000000548.
- Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. 2017. p. 701. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. с. 701. ISBN 978-5-9500922-0-6. <https://vnoa.ru/upload/iblock/cd5/cd57f453997c457aedeb3b7dff7bd97.pdf>.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A, Schomig A. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. *Eur Heart J.* 1996;17:1710-6. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014755.
- Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in col. *Europace.* 2012;14:1236-86. doi:10.1093/europace/eus222.
- Covino G, Volpicelli M, Capogrosso P. Automatic Continuous CRT Optimization to Improve Hemodynamic Response: An Italian Single-Center Experience. *Int J Vasc Med.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/7942381.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRs/LAHRs focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *EP Eur.* 2019;21:1442-3. doi:10.1093/europace/euz065.
- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia — AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1707-12. doi:10.1016/s0735-1097(03)00297-3.
- Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur.* 2017;20:65-72. doi:10.1093/europace/euw379.
- Aro AL, Huikuri H V, Tikkanen JT, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace.* 2012;14:872-6. doi:10.1093/europace/eur393.
- Yakovenko EI. ECG Diagnostics of left ventricular hypertrophy. *Russian Journal of Cardiology.* 2009;(5):79-83. (In Russ.) Яковенко Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(5):79-83.
- Li H, Lichter JG, Seidel T, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Subcellular Heterogeneity of Ryanodine Receptors, T-Tubules, and Ca²⁺ Sparks Produced by Dyssynchronous Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2015;8:1105-14. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002352.
- Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, et al. Electrophysiological Consequences of Dyssynchronous Heart Failure and Its Restoration by Resynchronization Therapy. *Circulation.* 2009;119:1220-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794834.
- Kristensen SL, Castagno D, Shen L, et al. Prevalence and incidence of intra-ventricular conduction delays and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2370-9. doi:10.1002/ehfj.1972.
- Killu AM, Mazo A, Grupper A, et al. Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace.* 2018;20:1303-11. doi:10.1093/europace/eux235.
- Lawin D, Stellbrink C. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2019;55:i11-6. doi:10.1093/ejcts/ezy488.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
- Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2019;276:125-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.104.
- Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol (English Ed.)* 2018;37:435-46. doi:10.1016/j.rpece.2017.07.010.
- Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population

Заключение

Нарушения деполяризации предсердий и желудочков являются самыми частыми ЭКГ паттернами у больных ХСНФВ. По всей видимости, прогностическое значение ЭКГ маркеров в определении вероятности ВСС значительно уступает такому общепринятому критерию, как ФВ ЛЖ. Полученные данные указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований с использованием ЭКГ показателей для оценки перспективы их включения в состав многофакторных прогностических моделей, которые в ближайшем будущем могут существенно улучшить выявление пациентов ХСНФВ с высоким риском ЖТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- with systolic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2015;12:1789-97. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035.
27. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. 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;38:3017-25. doi:10.1093/eurheartj/ehx331.
28. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455-90. doi:10.1093/europace/euw161.
29. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Association of P-Wave Abnormalities With Sudden Cardiac and Cardiovascular Death: The ARIC Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e009314. doi:10.1161/CIRCEP.120.009314.
30. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. Working Group on the preparation of the text of recommendations: Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenko Yu.N., Boytsov S.A. Chairman of the Committee of Experts: Ardashov A.V. 2nd edition. Moscow: Publishing house "Medpraktika-M", 2018. 247 p. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Председатель комитета экспертов: Ардашев А.В. 2-е издание. Москва: Издательский дом "Медпрактика-М", 2018. 247 с. ISBN: 978-5-98803-397-4.
31. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Sotoodehnia N, et al. Electrocardiographic Deep Terminal Negativity of the P Wave in V 1 and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001387. doi:10.1161/JAHA.114.001387.
32. Chen LY, Soliman EZ. P Wave Indices — Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:53. doi:10.3389/fcvm.2019.00053.
33. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Hear Rhythm*. 2015;12:155-62. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.044.