

## Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме

Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Куценко В. А.<sup>1,2</sup>, Айду Э. А.<sup>3</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Трунов В. Г.<sup>3</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Ефанов А. Ю.<sup>4</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить выживаемость без необратимых сердечно-сосудистых событий (НС) и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta) на электрокардиограмме (ЭКГ) из региональной российской выборки в среднесрочной перспективе.

**Материал и методы.** Проанализировано 1394 ЭКГ из случайной региональной выборки мужчин (30%) и женщин 25-64 лет, участников исследования ЭССЕ-РФ1. Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин, но в гендерных группах 45-64 лет различий в среднем возрасте не наблюдалось. Наблюдение за выборкой составило ~7 лет, выявлено 26 необратимых событий (НС: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальные инфаркт миокарда или инсульт) и 63 комбинированные конечные точки (ККТ) (НС или прогрессирование сердечной недостаточности, или реваскуляризация). НС и ККТ у мужчин отмечены чаще, чем у женщин: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) и 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), соответственно. sQRS-Ta вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T в синтезированных ортогональных отведениях. Выживаемость оценивали по кривым Каплана-Мейера, используя лог-ранговый критерий.  $p \leq 0,05$  — для проверки статистических гипотез.

**Результаты.** Гендерные группы не различались по среднему значению sQRS-Ta. Увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (Ув.sQRS-Ta). Расхождение кривых выживаемости к концу периода наблюдения у мужчин, имеющих Ув.sQRS-Ta на ЭКГ, относительно мужчин с sQRS-Ta  $< 90^\circ$  было больше, чем у женщин: 0,88 vs 0,96 для ККТ ( $p=0,0026$ ) и 0,93 vs 0,96 для НС ( $p=0,009$ ); у женщин — 0,94 vs 0,98 только для ККТ ( $p=0,0016$ ). Первые НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta возникали раньше, чем с нормальным sQRS-Ta и чем у женщин с Ув.sQRS-Ta. Различий в частоте Ув.sQRS-Ta среди 45-64-летних мужчин и женщин не отмечено, но НС у мужчин с Ув.sQRS-Ta встречались в 5 раз чаще, чем у женщин. По данным двухфазной логистической регрессии, шанс возникновения НС у мужчин в 4,35 раз выше, чем у женщин ( $p=0,0002$ ), а после внесения поправки на пол, у лиц с Ув.sQRS-Ta в 2,75 раз выше, чем у лиц с sQRS-Ta  $< 90^\circ$  ( $p=0,015$ ).

**Заключение.** У мужчин с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) выживаемость без наступления НС или ККТ была хуже, а продолжительность жизни короче, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta или у женщин с Ув.sQRS-Ta. На прогноз НС статистически значимое влияние оказали мужской пол и Ув.sQRS-Ta на ЭКГ.

**Ключевые слова:** прогноз, увеличенный пространственный угол QRS-T, конечные точки, необратимые сердечно-сосудистые события.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Муромцева Г. А.\* — к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, доцент, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с., лаборатория биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Айду Э. А. — к.т.н., с.н.с., лаборатория № 1 им. М. С. Пинскера, ORCID: 0000-0001-9505-4404, Капустина А. В. — с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Трунов В. Г. — к.т.н., в.н.с., лаборатория № 1 им. М. С. Пинскера, ORCID: 0000-0002-6084-1608, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Ефанов А. Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, доцент кафедры кардиологии, кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gmurmtseva@yahoo.com

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, НС — необратимое (сердечно-сосудистое) событие, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Ув.sQRS-Ta — увеличенный пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — многоцентровое одномоментное исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации — ЭССЕ-РФ", sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

Рукопись получена 12.06.2022

Рецензия получена 27.07.2022

Принята к публикации 18.08.2022



**Для цитирования:** Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Айду Э. А., Капустина А. В., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А. Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5101. doi:10.15829/1560-4071-2022-5101. EDN CFKYSA

## Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle

Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,2</sup>, Aidu E. A.<sup>3</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Trunov V. G.<sup>3</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Efanov A. Yu.<sup>4</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate medium-term survival without irreversible and fatal cardiovascular events in individuals with a high spatial QRS-T angle (sQRS-Ta) from a regional Russian sample.

**Material and methods.** We analyzed 1394 electrocardiographic records from a random regional sample of men (30%) and women aged 25-64, which were

included in the ESSE-RF1 study. Women were on average 5 years older than men, but there was no difference in mean age in the 45-64 groups. The follow-up period lasted 7 year; 26 irreversible events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or stroke) and 63 composite endpoints (CEs) (irreversible event or

heart failure progression or revascularization) were identified. Irreversible events and composite endpoint in men were noted more often than in women as follows: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) and 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), respectively. sQRS-Ta was estimated as the angle between the integral QRS and T vectors in the orthogonal leads. Survival was assessed by Kaplan-Meier curves using a log-rank test. Differences were considered significant at  $p \leq 0,05$ .

**Results.** Sex groups did not differ in mean sQRS-Ta. sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  was considered to be increased. The divergence of survival curves by the end of follow-up period in men with increased sQRS-Ta relative to men with sQRS-Ta  $< 90^\circ$  was greater than in women as follows: 0,88 vs 0,96 for CE ( $p=0,0026$ ) and 0,93 vs 0,96 for irreversible events ( $p=0,009$ ); in women — 0,94 vs 0,98 for CE only ( $p=0,0016$ ). Initial event and CE in men with increased sQRS-Ta occurred earlier than those with normal sQRS-Ta and then in women with increased sQRS-Ta. There were no differences in the frequency of sQRS-Ta increase among 45-64-year-old men and women, but irreversible events in men with increased sQRS-Ta occurred 5 times more often than in women. According to two-stage logistic regression, the probability of irreversible event in men is 4,35 times higher than in women ( $p=0,0002$ ). After adjusting for sex, in individuals with increased sQRS-Ta, it is 2,75 times higher than in individuals with sQRS-Ta  $< 90^\circ$  ( $p=0,015$ ).

**Conclusion.** In men with increased sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ), survival without irreversible and fatal cardiovascular events was worse, and life expectancy was shorter than in men with normal sQRS-Ta or women with increased sQRS-Ta. The prognosis of irreversible events was significantly affected by male sex and sQRS-Ta increase.

**Keywords:** prognosis, increased spatial QRS-T angle, endpoints, irreversible cardiovascular events.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>A.A. Harkevich Institute of Information Transmission Problems, Moscow; <sup>4</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Muromtseva G.A.\* ORCID: 0000-0002-0240-3941, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Aidu E.A. ORCID: 0000-0001-9505-4404, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Trunov V.G. ORCID: 0000-0002-6084-1608, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Efanov A.Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

\*Corresponding author: gmuromtseva@yahoo.com

**Received:** 12.06.2022 **Revision Received:** 27.07.2022 **Accepted:** 18.08.2022

**For citation:** Muromtseva G.A., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Aidu E.A., Kapustina A.V., Trunov V.G., Balanova Yu.A., Efanov A.Yu., Shalnova S.A. Survival prognosis in individuals with a high spatial QRS-T angle. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5101. doi:10.15829/1560-4071-2022-5101. EDN CFKYSA

### Ключевые моменты

- Впервые на российской популяции оценена выживаемость без наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме в среднесрочной перспективе.
- Показана роль увеличенного пространственного угла QRS-T на электрокардиограмме в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
- Отмечены гендерные особенности влияния увеличенного пространственного угла QRS-T на прогноз возникновения необратимых сердечно-сосудистых событий и комбинированной конечной точки.

Гетерогенность реполяризации (неодновременное завершение процесса реполяризации в различных слоях миокарда и отделах сердца) является внутренним свойством миокарда желудочков и причиной образования зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ). В нормальном сердце физиологическая гетерогенность в структуре электрической и механической активности обеспечивает необходимую последовательность и эффективность возбуждения и сокращения миокарда. Превышение физиологически необходимого уровня гетерогенности реполяризации миокарда может приводить к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [1, 2].

### Key messages

- For the first time in the Russian population, medium-term survival without the onset of adverse cardiovascular events and death in individuals with an increased spatial QRS-T angle was assessed.
- The role of an increased spatial QRS-T angle in predicting adverse cardiovascular events is shown.
- Sex specifics of the influence of an increased spatial QRS-T angle on the occurrence of cardiovascular events and combined end point were noted.

ЭКГ-показателями патологической гетерогенности миокарда называют желудочковый градиент, уширенный QRS-комплекс, удлинённый QT интервал, депрессию ST, инверсию зубца T и другие, описывающие процесс реполяризации желудочков. В последние десятилетия в один ряд с этими широкоизвестными показателями ставят и увеличенные пространственный и фронтальный углы QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta; frontal QRS-T angle, fQRS-Ta) [3]. Одним из главных достоинств углов QRS-T называют их высокие прогностические возможности. К настоящему моменту возможности угла QRS-T в различных его формах оценены при ряде нозологий [4, 5]. В настоящее время интерес исследователей направлен на изучение не только ассоциации sQRS-Ta и fQRS-Ta с отдельными показателями и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6], но и на их связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью

Таблица 1

## Характеристика обследованных

Показатели	Мужчины		Женщины		р (муж/жен)	Всего (муж+жен)	
	N	Доля обследованных, в %, или M±SD	N	Доля обследованных, в %, или M±SD		N	Доля обследованных, в %, или M±SD
Количество человек, 25-64 лет	408	100,0	986	100,0	0,000	1394	100,0
Из них в возрасте:	96	23,5	102	10,3	0,000	198	14,2
25-34 лет							
35-44 лет	92	22,5	132	13,4	0,000	224	16,1
45-54 лет	94	23,0	320	32,5	0,000	414	29,7
55-64 лет	126	30,9	432	43,8	0,000	558	40,0
Средний возраст лиц 25-64 лет, лет	408	45,7±12,3	986	50,9±10,3	0,000	1394	49,4±11,2
Средний возраст лиц 45-64 лет, лет	220	54,9±6,2	752	55,5±5,5	0,321	972	55,4±5,7
Доля лиц с ожирением	116	28,4	460	46,7	0,000	576	41,3
Доля лиц с АГ	224	54,9	645	65,4	0,000	869	62,3
Доля лиц с ИБС	26	6,4	70	7,1	0,727	96	6,9
Доля лиц с мозговым инсультом	1	0,2	7	0,7	0,450	8	0,6
Доля лиц с сахарным диабетом	9	2,2	36	3,7	0,186	45	3,2

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, M±SD — среднее значение ± стандартное отклонение.

как в клинических группах, так и в популяционных исследованиях [7-9]. В российских эпидемиологических исследованиях прогностические возможности угла QRS-T не изучены.

Цель настоящего исследования — оценить выживаемость без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на ЭКГ (Ув.sQRS-Ta) из региональной выборки в составе российской популяции в среднесрочной перспективе.

### Материал и методы

Исследование проведено на материале случайной региональной выборки мужчин и женщин 25-64 лет, обследованных в рамках многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в 2012-2014гг. Предварительно из выборки были отобраны лица с полностью заполненным вопросником на наличие факторов риска и заболеваний, а также имеющие оцифрованную ЭКГ без технических дефектов записи, с качеством, позволяющим рассчитать sQRS-Ta. Из их числа исключили также лиц с заведомо высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а именно, лиц с полными блокадами ножек пучка Гиса на ЭКГ, инфарктом миокарда (ИМ) или мозговым инсультом (по данным опроса). В результате в анализ были включены 1394 ЭКГ.

Характеристика обследованных представлена в таблице 1. Среди обследованных было больше женщин, чем мужчин, 70,7%. Преобладание старших возрастных групп 45-64 лет отмечено среди всех обследованных (до 70%), при этом среди женщин — до 77,4%. Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин,

но в гендерных группах 45-64 лет различий в среднем возрасте не наблюдалось. Распределение мужчин по возрастным группам было достаточно равномерным и незначительно варьировало от 22,5% среди 35-44-летних до 30,9% в старшей возрастной группе. Тогда как численность женщин изменялась от 10,3% в 25-34 лет до 43,8% в 55-64 лет.

Наличие таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) (включая диагнозы ИБС, стенокардия) и мозговой инсульт, определяли по результатам опроса. Наличие сахарного диабета (СД) считали при уровне глюкозы крови, измеренной натощак,  $\geq 7,0$  ммоль/л. ИБС и СД в выборке были представлены не более чем в 7% случаев. Случаи инсульта были единичны (8 больных). Среди обследованных у 41,3% было ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), более чем у половины — артериальная гипертония (АГ). К АГ относили лиц, у которых в момент обследования артериальное давление составляло не менее 140/90 мм рт.ст., или в течение последних 2 нед. они принимали антигипертензивные средства. Женщин с АГ и/или ожирением было значительно больше, чем мужчин (табл. 1).

Период наблюдения за выборкой составил 6,67 [6,62; 6,72] лет. За период наблюдения выявлено 26 необратимых событий (НС), что составило 1,87% от всех обследованных лиц. К НС относили смерть от ССЗ, документированные случаи нефатальных ИМ и мозгового инсульта. Комбинированные конечные точки (ККТ), включая НС, прогрессирование сердечной недостаточности или реваскуляризация, наблюдались у 63 (4,52%) обследованных. Несмотря на то, что женщин с АГ или ожирением в выборке бы-

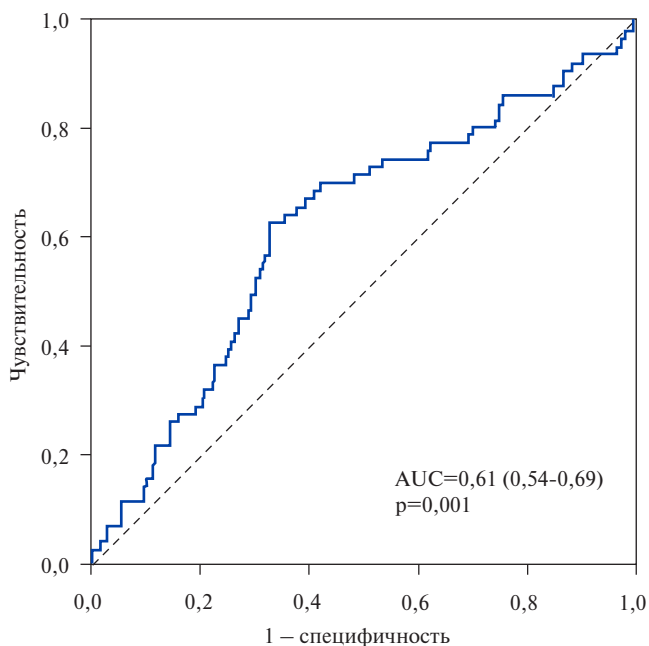


Рис. 1. ROC-кривая для предсказания ККТ в зависимости от значения sQRS-Ta.

ло больше, чем мужчин с такими же заболеваниями, среди мужчин как НС, так и ККТ отмечены чаще, чем среди женщин: 3,7% vs 1,1% ( $p=0,003$ ) и 6,9% vs 3,6% ( $p=0,01$ ), соответственно.

Значение sQRS-Ta вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T по оцифрованным ЭКГ [10]. Ортогональные X, Y, Z отведения синтезировали из ЭКГ 12 отведений. Пороговую величину (отрезную точку, cut-off), разделяющую нормальное и увеличенное значение sQRS-Ta, определяли с помощью ROC-кривой для ККТ по соотношению между чувствительностью и специфичностью.

Для оценки выживаемости строили кривые Каплана-Мейера. Для сравнения кривых использовали лог-ранговый критерий с учетом поправки Холма-Бонферрони для множественных сравнений. Анализ таблиц сопряженности проводили с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Для проверки гипотезы об однородности распределений признаков в двух группах использовали непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (W.g. тест). Уровень значимости для проверки всех статистических гипотез полагали равным 0,05.

Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимыми Этическими Комитетами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России и центров-соисполнителей.

Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания на 2012-2014гг ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздравсоцразвития России, ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздравсоцразвития России и ФГБУ "Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова" Минздравсоцразвития России в части 2 по разделу I: "Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений".

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Проспективное наблюдение за выборкой одного из регионов-участников ЭССЕ-РФ также выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022гг № АААА-А20-120013090086-0 к ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)".

### Результаты

В нашем исследовании пороговую величину, разделяющую нормальное и увеличенное значение sQRS-Ta, определяли с помощью ROC-кривой для ККТ (рис. 1), выбирая значение показателя, при котором чувствительность равна специфичности. Таким образом, увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (Ув.sQRS-Ta). Данный показатель выявлял случаи ККТ с чувствительностью и специфичностью, равными примерно 64% (AUC = 0,61 (0,54-0,69);  $p=0,001$ ).

Значение sQRS-Ta =  $90^\circ$  соответствовало на гистограмме отрезной точке распределения значений sQRS-Ta, отделяющей 40% выборки (справа) (рис. 2).

Значения sQRS-Ta и доля лиц с Ув.sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ среди обследованных и лиц с заболеваниями приведены в таблице 2.

Обследованные мужчины и женщины не различались по среднему значению sQRS-Ta. Доли лиц с Ув.sQRS-Ta среди них также значимо не различались: 40,9% среди мужчин и 37,5% среди женщин,  $p=0,251$ . Отмечается прирост обоих показателей с возрастом, главным образом, за счет динамики, наблю-

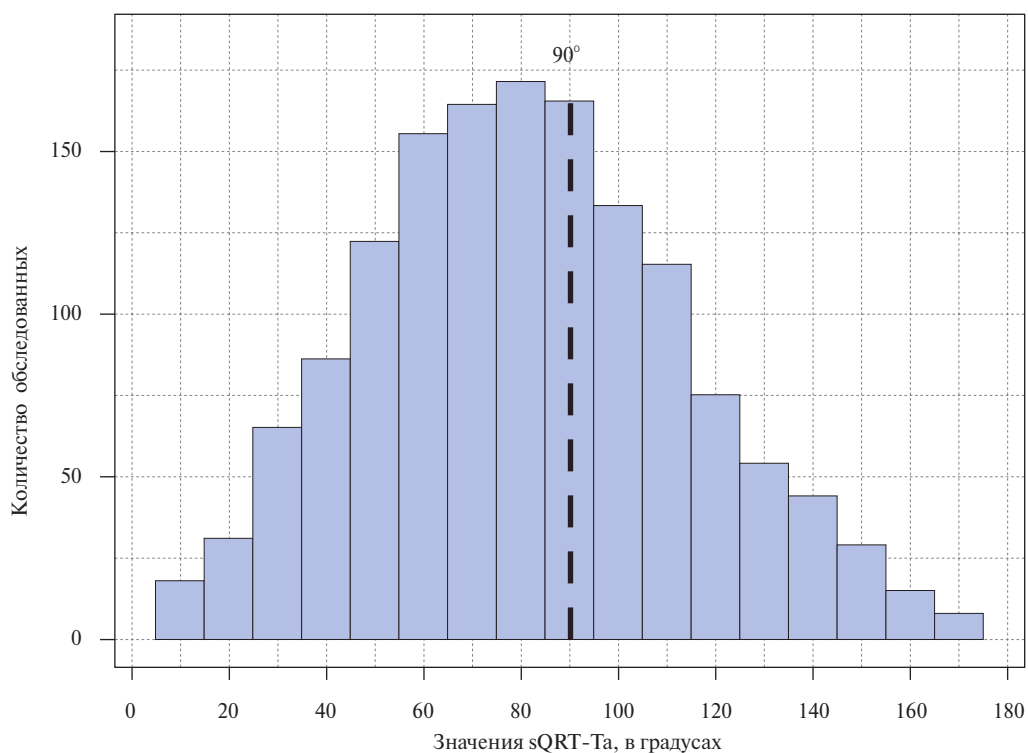


Рис. 2. Гистограмма значений sQRS-Ta.

**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

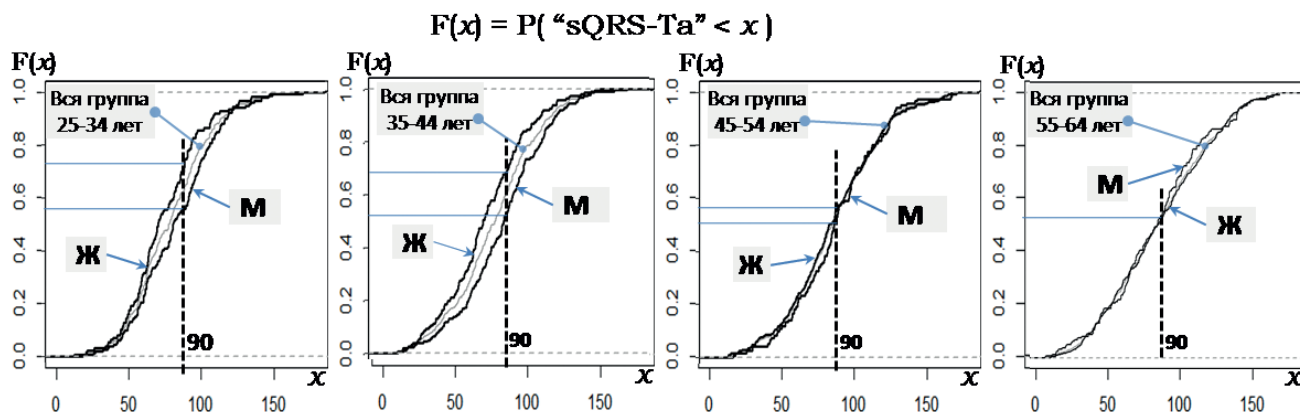
Таблица 2

### Значения sQRS-Ta и доля лиц с увеличенным sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) на ЭКГ среди обследованных

Заболевания	Мужчины	Женщины	p	Всего
	Абс. (%) или M $\pm$ SD	Абс. (%) или M $\pm$ SD		
Среднее значение sQRS-Ta среди обследованных, в градусах	82,3 $\pm$ 30,7	81,4 $\pm$ 33,5	0,361	81,7 $\pm$ 32,7
Из них среди лиц в возрасте:				
25-34 лет	77,8 $\pm$ 29,2	69,5 $\pm$ 25,8	0,052	73,5 $\pm$ 27,7
35-44 лет	82,2 $\pm$ 25,6	72,4 $\pm$ 27,3	0,004	76,4 $\pm$ 27,0
45-54 лет	83,5 $\pm$ 30,0	79,3 $\pm$ 31,6	0,135	80,3 $\pm$ 31,3
55-64 лет	85,0 $\pm$ 35,2	88,6 $\pm$ 36,4	0,351	87,8 $\pm$ 36,1
Доля лиц с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ среди всех обследованных	167 (40,9)	370 (37,5)	0,251	537 (38,5)
Из них среди лиц:				
25-34 лет	32 (33,3)	17 (16,7)	0,008	49 (24,7)
35-44 лет	38 (41,3)	37 (28,0)	0,044	75 (33,5)
45-54 лет	41 (43,6)	110 (34,4)	0,114	151 (36,5)
55-64 лет	56 (44,4)	206 (47,7)	0,544	262 (47,0)
Среднее значение sQRS-Ta среди лиц с Ув.sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ в выборке, в градусах	111,3 $\pm$ 18,1	116,5 $\pm$ 19,6	0,003	114,9 $\pm$ 19,3
Среднее значение sQRS-Ta среди лиц с sQRS-Ta $< 90^\circ$ в выборке, в градусах	62,2 $\pm$ 19,4	60,4 $\pm$ 19,5	0,180	60,9 $\pm$ 19,5
<b>Количество и доля лиц с sQRS-Ta <math>\geq 90^\circ</math> среди имеющих заболевания, абс. (%)</b>				
Артериальная гипертония	99 (44,2)	273 (42,3)	0,639	372 (42,8)
Ожирение	48 (41,4)	196 (42,6)	0,834	244 (42,4)
Ишемическая болезнь сердца	14 (53,8)	36 (51,4)	1,000	50 (52,1)
Мозговой инсульт	1 (100,0)	5 (71,4)	1,000	6 (75,0)
Сахарный диабет	5 (55,6)	20 (55,6)	1,000	25 (55,6)

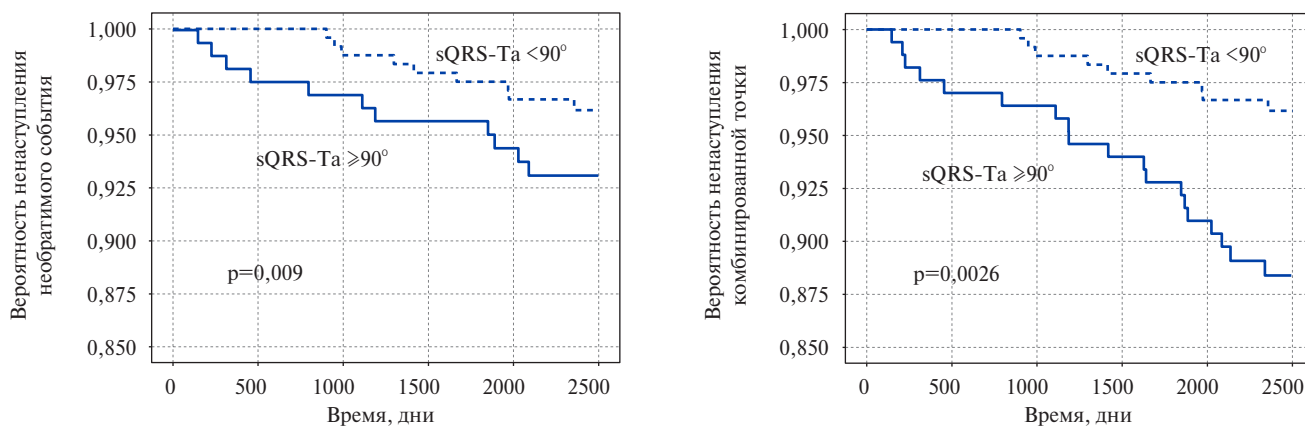
**Сокращения:** Ув.sQRS-Ta — увеличенный sQRS-Ta, M $\pm$ SD — среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.





**Рис. 3.** Эмпирические функции распределения значений sQRS-Ta в возрастных группах (25-34 лет; 35-44 лет; 45-54 лет; 55-64 лет) для мужчин (М), женщин (Ж) и во всей группе.

**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.



**Рис. 4.** Кривые выживаемости без наступления НС (левый график) и ККТ (правый график) для мужчин с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  и sQRS-Ta  $< 90^\circ$  на ЭКГ.

**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

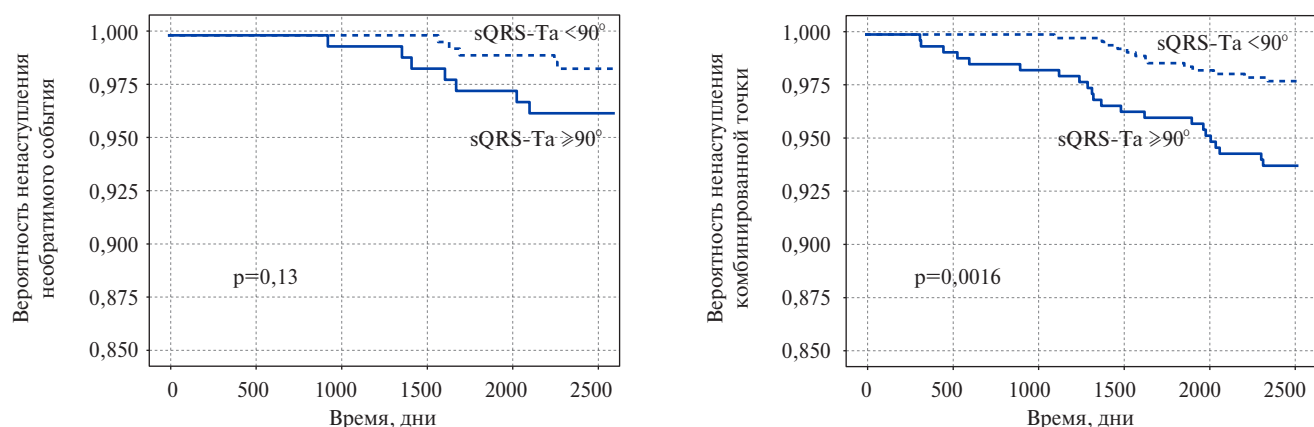
даемой у женщин. Гендерные отличия в обоих этих показателях касались только у молодых возрастных групп. Значения sQRS-Ta стохастически были больше у мужчин до 45 лет, чем у женщин (для группы 25-34 лет  $p=0,005$ , для группы 35-44 лет  $p=9,0E-05$ , W.g. тест) (рис. 3).

Среди молодых мужчин в возрасте 25-44 лет среднее значение sQRS-Ta и частота Ув.sQRS-Ta были значимо выше, чем у женщин ( $p=0,052$  и  $0,008$ ). Однако у женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ среднее значение sQRS-Ta было статистически значимо выше, чем у мужчин (табл. 2). Женщины с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  были старше тех, у кого на ЭКГ sQRS-Ta  $< 90^\circ$  ( $53,7 \pm 8,6$  лет vs  $49,3 \pm 10,9$  лет,  $p=0,000$ ). Возраст же мужчин с и без Ув.sQRS-Ta статистически значимо не различался ( $46,8 \pm 11,8$  лет vs  $44,9 \pm 12,7$  лет,  $p=0,119$ ).

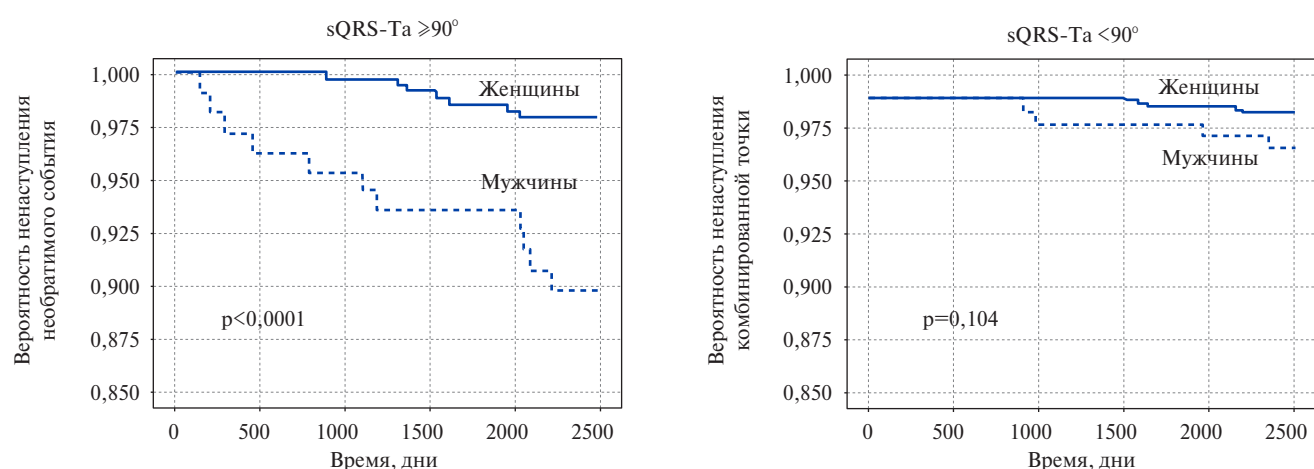
При наличии заболеваний (АГ, ожирение, ИБС, СД) Ув.sQRS-Ta на ЭКГ регистрировался не менее чем у 40% больных, причем одинаково часто сре-

ди мужчин и женщин независимо от заболевания ( $p>0,05$ ) (табл. 2). Случаи мозгового инсульта в нашем исследовании были единичны.

Кривые выживаемости без наступления НС или ККТ мужчин представлены на рисунке 4, аналогичные кривые женщин — на рисунке 5. Расхождение кривых Каплана-Мейера к концу периода наблюдения у мужчин было больше, чем у женщин, составив  $0,88$  vs  $0,96$  для ККТ ( $p=0,0026$ ) и  $0,93$  vs  $0,96$  для НС ( $p=0,009$ ); у женщин —  $0,94$  vs  $0,98$  для ККТ ( $p=0,0016$ ), для НС статистически значимого расхождения кривых не наблюдалось. По результату прогнозирования, неблагоприятные события у мужчин с Ув.sQRS-Ta ожидалось чаще как для ККТ, так и для НС. Женщины были старше мужчин (табл. 1), а женщины с Ув.sQRS-Ta были старше женщин с нормальными значениями этого показателя. Более того, средняя величина sQRS-Ta у женщин с Ув.sQRS-Ta была несколько больше, чем у мужчин (табл. 2). Женщин с АГ и ожирением среди обследованных было боль-



**Рис. 5.** Кривые выживаемости без наступления НС (левый график) и ККТ (правый график) для женщин с sQRS-Ta  $\ge 90^\circ$  и sQRS-Ta  $< 90^\circ$  на ЭКГ.  
**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.



**Рис. 6.** Кривые выживаемости без наступления НС для мужчин и женщин 45-64 лет, имеющих на ЭКГ sQRS-Ta  $\ge 90^\circ$  (левый график) и sQRS-Ta  $< 90^\circ$  (правый график).  
**Сокращение:** sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на электрокардиограмме.

ше, чем мужчин с этой же патологией (табл. 1). Судя по этим показателям, ситуация у женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ была менее благоприятна, чем у мужчин. Однако статистически значимый прогноз для женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ в отличие от мужчин получен только для ККТ.

Первые НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta возникали раньше, чем у мужчин с нормальным значением sQRS-Ta, и раньше, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta (рис. 4 и 5).

Таким образом, у мужчин с Ув.sQRS-Ta по сравнению с женщинами с аналогичным изменением ЭКГ вероятность выжить без наступления необратимой или комбинированной конечных точек, была меньше.

Полученный результат поначалу выглядит парадоксальным: выживаемость мужчин с Ув.sQRS-Ta без наступления конечных точек, связанных с заболеваниями, характерными для старшего возраста (ИБС, ИМ, инсульт), хуже, чем у женщин. Но

именно в старших возрастных группах (у лиц после 45 лет) различий ни в характеристиках sQRS-Ta, ни в возрастном составе гендерных групп не наблюдалось. Так, в группе 45-64 лет среднее значение sQRS-Ta у мужчин составило  $84,4 \pm 33,0^\circ$ , у женщин —  $84,7 \pm 34,7^\circ$  ( $p=0,900$ ); Ув.sQRS-Ta отмечен на ЭКГ 44,1% мужчин и 42,0% женщин ( $p=0,588$ ); средний возраст у мужчин —  $54,9 \pm 6,2$  лет; у женщин —  $55,5 \pm 5,5$  лет ( $p=0,321$ ) (табл. 1).

Хотя группа 45-64 лет не имела гендерных различий ни по значению и частоте анализируемых показателей, ни по возрастному составу, кроме худшей выживаемости мужчин по сравнению с женщинами, частота НС среди мужчин с Ув.sQRS-Ta в этой группе была в 5 раз выше, чем среди женщин с аналогичными изменениями ЭКГ: 10,28% vs 2,06%, соответственно. Кривые выживаемости без наступления НС, построенные для мужчин и женщин этой возрастной группы (45-64 лет) (рис. 6), продемонстрировали результат, аналогичный полученному для

всех обследованных (25-64 лет), а именно, мужчины 45-64 лет с Ув.sQRS-Ta имели худший прогноз выживания по сравнению с женщинами: вероятность ненаступления НС у мужчин этой возрастной группы составила 0,89 vs 0,98 у женщин; первое НС у них наступило до 250 дня, у женщин — почти в 4 раза позднее, ближе к 1000 дню от начала наблюдения ( $p=0,0001$ ). Значимого расхождения кривых выживания у мужчин и женщин с нормальным sQRS-Ta на ЭКГ не отмечено: 0,97 и 0,99,  $p=0,104$ , соответственно (рис. 6).

Другими словами, отличий в характеристиках sQRS-Ta в гендерных группах 45-64 лет не наблюдалось, по распределению возрастного состава эти группы также не отличались, но прогноз для мужчин по выживанию без наступления НС был значимо хуже и количество НС, возникших у мужчин этой возрастной группы, было статистически значимо больше, чем у женщин.

Таким образом, возникает вопрос: "Связан ли Ув.sQRS-Ta с возникновением НС или возникновение НС определяется полом человека и/или иными факторами?". Для ответа на этот вопрос для старших возрастных групп (45-64 лет) была построена двухфазная логистическая регрессия, включающая оба показателя, мужской пол и Ув.sQRS-Ta. В результате получили, что шанс возникновения НС в среднесрочной перспективе у мужчин в 4,35 раза выше, чем у женщин: отношение шансов (ОШ) у мужчин по сравнению с женщинами составило 4,35 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,00-9,47;  $p=0,0002$ ). После коррекции на гендерную принадлежность лица с Ув.sQRS-Ta имели вероятность возникновения НС в 2,75 раза выше, чем лица с sQRS-Ta  $<90^\circ$  (ОШ 2,75 (95% ДИ 1,22-6,23);  $p=0,015$ ). Это доказывает, что на прогноз НС влияет как принадлежность к мужскому полу, так и наличие Ув.sQRS-Ta на ЭКГ.

Добавление в модель логистической регрессии возраста в качестве дополнительной переменной показало, что после коррекции на гендерную принадлежность и Ув.sQRS-Ta, влияние возраста на прогноз возникновения НС в группе 45-64 лет нивелируется: вероятности возникновения НС у мужчин и лиц с Ув.sQRS-Ta существенно не изменились, составив ОШ 4,42 (95% ДИ 2,03-9,64;  $p=0,0002$ ) и 2,72 (95% ДИ 1,20-6,15;  $p=0,017$ ), соответственно; но возраст не продемонстрировал статистически значимой связи — ОШ 1,03 (95% ДИ 0,96-1,11;  $p=0,42$ ). На основании этого можно заключить, что в данной возрастной группе на возникновение НС влияет именно принадлежность к мужскому полу. Лица с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ также имеют повышенную вероятность возникновения НС по сравнению с лицами, у которых на ЭКГ sQRS-Ta  $<90^\circ$ , даже после коррекции на пол и возраст.

## Обсуждение

**Обсуждение отрезной точки (порога).** На сегодня нет общепринятого норматива (порога/отрезной точки, cut-off), разделяющего нормальные и увеличенные sQRS-Ta, как нет и единого правила для его выбора. В этом вопросе исходят обычно из целей и масштаба исследования. Одни исследователи используют для этого ROC-кривые [11], другие — значение показателя на уровне 75-перцентиля, третьи — значение показателя на уровне 95-перцентиля, если классифицируют значения не по двум (нормальный-аномальный), а по трем группам: норма ( $<75$ -перцентиля), пограничное и аномальное значение угла ( $>95$  перцентиля); кто-то опирается на мнение экспертов [12, 13]. В нашем исследовании пороговая величина для sQRS-Ta определена с помощью ROC-кривой для ККТ (рис. 1). Увеличенным считали sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  (чувствительность и специфичность составили 64%). Ув.sQRS-Ta определялся, судя по гистограмме, примерно в 40% случаев.

Метаанализ прогностических возможностей sQRS-Ta и fQRS-Ta, оцененных в популяционных и клинических исследованиях, продемонстрировал широкий разброс отрезных (пороговых) значений этих показателей, от  $67^\circ$  до  $135^\circ$  [9]. Ряд исследователей в гендерных группах использовали разные отрезные точки, причем для мужчин пороговое значение, как правило, устанавливали выше, чем для женщин [9, 14]. В нашей работе средние значения sQRS-Ta в гендерных группах статистически значимо не различались (табл. 2), это позволило использовать единое значение порога,  $90^\circ$ , для всех обследованных независимо от пола.

**Обсуждение результатов по выживаемости и ОШ.** Результаты нашего исследования показали, что даже после коррекции на возраст шанс возникновения НС у мужчин 45-64 лет с sQRS-Ta  $\geq 90^\circ$  на ЭКГ в 2,72-2,75 раза выше, чем у мужчин этого же возраста, имеющих sQRS-Ta  $<90^\circ$ . В среднесрочной перспективе выживаемость мужчин 25-64 лет с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ хуже, чем у мужчин с "нормальным" углом и женщин с Ув.sQRS-Ta на ЭКГ. В другом исследовании, проведенном на больных с острым коронарным синдромом, при оценке возникновения смерти от всех причин в краткосрочной перспективе ОШ в зависимости от заданной отрезной точки фронтального угла QRS-T  $>38^\circ$ , но  $<104^\circ$ , или  $>104^\circ$  составили, соответственно, 2,2 и 5,1 за 30 дней наблюдения и 1,6 и 2,3 за двухлетний период наблюдения. После коррекции на основные факторы риска эти значения несколько снизились, составив 1,6-2,7 в первом периоде наблюдения и 1,1-1,9 — во втором, сохранив, однако, свою значимость [15].

Для оценки прогностических возможностей sQRS-Ta кривые выживания Каплана-Мейера одним из первых использовал Yamazaki T, et al. (2005).



На больных с изменениями на ЭКГ и увеличенным sQRS-Ta эти авторы показали, что больные с увеличенным sQRS-Ta имеют хуже прогноз, по сравнению с лицами, имеющими нормальные значения этого показателя на ЭКГ [7]. Анализ кривых выживаемости, проведенный на клиническом материале Gleeson S, et al. (2017), подтвердил, что sQRS-Ta  $>110^\circ$  имеет хуже прогноз. По данным этих исследователей, за 5-летний период выжили 90% больных с sQRS-Ta  $<105^\circ$ , но лишь 57% больных с sQRS-Ta  $>110^\circ$  [16].

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты в целом не противоречат закономерностям, выявленным в предыдущих исследованиях при анализе прогноза sQRS-Ta на возникновение НС. Однако проведение более детального сопоставления наших результатов с их результатами некорректно из-за методических различий. Так, Yamazaki T, et al. (2005) [7] анализировали sQRS-Ta, построенный между не интегральными, а максимальными векторами QRS и T; Lown MT, et al. (2012) [15] изучали не sQRS-Ta, а fQRS-Ta. Дизайн других исследований не совпадал с нашим и по использованным пороговым значениям (cut-off), выбору конечных точек, а также по продолжительности периода наблюдения.

#### **Влияние мужского пола на увеличенный sQRS-Ta.**

В нашем исследовании выявлены гендерные особенности, связанные с sQRS-Ta, а именно, получены различия в выживаемости мужчин и женщин, имеющих Ув.sQRS-Ta на ЭКГ. Стоит отметить, что среди участников нашего исследования гендерные отличия в величине sQRS-Ta наблюдались только у молодых (лиц до 45 лет) (табл. 2, рис. 3). Аналогичные результаты получены для группы студентов 18-29 лет [17]. Также описаны гендерные особенности для sQRS-Ta, хотя угол они рассчитывали иным способом, отличным от анализируемого нами, а именно, эти авторы строили углы между максимальными векторами QRS и T и между векторами площадей петель QRS и T [13].

В анализе причин полового диморфизма электрокардиографических показателей продемонстрировано, что мужской пол по сравнению с женским ассоциирован с большей лабильностью реполяризации (вариабельностью показателей реполяризации от цикла к циклу), и даже здоровые мужчины по сравнению со здоровыми женщинами имеют больше лабильность реполяризации [18]. При этом ранее было показано, что повышенная лабильность реполяризации напрямую связана с риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [19]. Гетерогенность реполяризации (неодновременное завершение процесса реполяризации в разных слоях и отделах сердца) является природным электрофизиологическим явлением, обеспечивающим сердцу необходимую для его нормального функциониро-

вания последовательность возбуждения и сокращения. Увеличенная гетерогенность реполяризации, т.е. повышенный временной и/или пространственный градиент задержки локальных и/или глобальных процессов восстановления электрического гемостаза в миокарде сверх физиологически необходимого, также приводит к риску возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Увеличенная временная и пространственная гетерогенность реполяризации по-разному влияют на функционирование сердца, особенно, в патогенетических условиях, включая генетические нарушения, электрическое моделирование при заболеваниях, изменения в работе ионных каналов по действием фармацевтических препаратов и др. [1]. Временная и пространственная гетерогенность реполяризации проявляются в разных электрокардиографических параметрах конца сердечного цикла, таких как длительности QT и Tpeak-Tend интервалов, QT дисперсия, морфология и амплитуда зубца T, желудочковый градиент и др. В показателе sQRS-Ta, интегрирующем изменения в двух пространственных векторах QRS и T, отражается разница в пространственной последовательности де- и реполяризации желудочков сердца. К настоящему моменту неоднократно показано, что именно увеличенный sQRS-Ta является наиболее надежным показателем гетерогенности реполяризации миокарда по сравнению с другими ЭКГ параметрами, и потому его называют предиктором риска опасных для жизни аритмий и смерти от ССЗ [8, 9].

Так называемые "мужской" и "женский" типы реполяризации желудочков, фиксируемые в показателях ЭКГ, связаны с тем, что характеристики трансмембранного потенциала действия и, как следствие, всего процесса реполяризации опосредуются половыми гормонами. Андрогены могут влиять на ионные токи в период реполяризации и модулировать степень гетерогенности рефрактерного периода [20]. Для мужчин характерна более быстрая (по длительности и амплитуде) динамика пространственных процессов, происходящих в период реполяризации (период вектора T), по сравнению с женщинами [21]. Это и объясняет наличие у мужчин по сравнению с женщинами повышенной лабильности и гетерогенности реполяризации миокарда желудочков и как следствие более плотную ассоциацию Ув.sQRS-Ta с вероятностью неблагоприятного сердечно-сосудистого события и смерти, обусловленных аномальной гетерогенностью реполяризации желудочков.

**Ограничения исследования.** К ограничениям данного исследования можно отнести следующее:

- работа выполнена только на населении трудоспособного возраста, 25-64 лет;
- данное популяционное исследование охватывает случайную выборку из населения лишь 1 ре-

гиона Российской Федерации. Малочисленность выборки может накладывать определенный отпечаток на возможность интерполировать полученные результаты на население всей российской популяции. Требуется проверка на выборках большего объема;

— продолжительность наблюдения за конечными точками соответствует лишь среднесрочному периоду, ~7 лет;

— наличие заболеваний у обследованных оценивалось лишь по результату опроса, как этого требовал протокол эпидемиологического исследования.

Полученные результаты не могут быть распространены на лиц иного возрастного диапазона, но могут быть уточнены в дальнейших исследованиях, охватывающих больше объем населения с более широким возрастным диапазоном и более длительным периодом наблюдения за конечными точками.

### Заключение

У мужчин 25–64 лет с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ) на ЭКГ выживаемость без наступления НС или ККТ была хуже, а продолжительность жизни короче, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta, и хуже, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta ( $\geq 90^\circ$ ). Статистически значимое про-

гностическое значение sQRS-Ta для женщин 25–64 лет получено только для ККТ.

При анализе выживаемости установлено, что первые НС и ККТ регистрировались у мужчин с Ув.sQRS-Ta раньше, чем у мужчин с нормальным sQRS-Ta, и раньше, чем у женщин с Ув.sQRS-Ta.

На прогноз НС у лиц в возрасте 45–64 лет статистически значимое влияние оказывали мужской пол и Ув.sQRS-Ta.

Таким образом, по данным проведенного исследования, прогноз выживания без наступления НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta хуже, чем у женщин с таким же изменением ЭКГ. Результаты позволяют предполагать возможное наличие неучтенных факторов, связанных с гендерными особенностями, которые могли бы объяснить повышенную частоту возникновения НС и ККТ у мужчин с Ув.sQRS-Ta по сравнению с женщинами. Поиски неучтенных факторов и выяснение причин взаимосвязи sQRS-Ta с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями требуют дальнейшего изучения.

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

### Литература/References

- Arteyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol.* 2020;12(9):437-49. doi:10.4330/wjcv.v12.i9.437.
- Osadchii OE. Role of abnormal repolarization in the mechanism of cardiac arrhythmia. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;220(Suppl 712):1-71. doi:10/1111/apha.12902.
- Muromtseva GA, Konstantinov VV. Prognostic indicators of ECG and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium. *Cardiological Bulletin.* 2020;15(3):54-9. (In Russ.) Муромцева Г.А., Константинов В.В. Прогностические показатели ЭКГ и электрическая гетерогенность миокарда желудочков. *Кардиологический вестник.* 2020;15(3):54-9. doi:10.36396/MS.2020.16.3.007.
- Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, et al. Effects of Myocardial Perfusion Defect on the Frontal QRS-T Angle in Anterior Versus Inferior Myocardial Infarction. *Intern Med.* 2020;59:23-8. doi:10.2169/intermalmedicine.3348-19.
- Sakhnova TA, Blinova EV, Saidova MA. The value of the spatial QRS-T angle for assessing the severity of heart damage in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2021;61(11):49-56. (In Russ.) Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Саидова М.А. Значение пространственного угла QRS-T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2021;61(11):49-56. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1647.
- Muromtseva GA, Aidu EA, Makarova YuK, et al. Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3000. (In Russ.) Муромцева Г.А., Айду Э.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3000. doi:10.15829/1728-8800-2021-3000.
- Yamazaki T, Froelocher VF, Myers J, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):73-8. doi:10.1016/j.hrthm.2004.10.040.
- Frolov A, Vorobiev A, Melnikova O, et al. Spatial QRS-T Angle in Risk Assessment of the Life-Threatening Arrhythmic Events. *Cardiology in Belarus.* 2020;12(5):620-8. (In Russ.) Фролов А.В., Воробьев А.П., Мельникова О.П. и др. Пространственный угол QRS-T в оценке риска жизнеугрожающих аритмических событий. *Кардиология в Беларуси.* 2020;12(5):620-8. doi:10.34883/PI.2020.12.5.001.
- Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136174. doi:10.1371/journal.pone.0136174.
- Aidu EAI, Trunov VG. Vectorcardiographic Ventricular Gradient with Constituents, and Myocardial Action Potential Parameter Distribution. *Measurement science review.* 2022;22(1):1-6. doi:10.2478/msr-2022-0005.
- Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, et al. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(5):e12558. doi:10.1111/anec.12558.
- Delhey L, Thapa S, Delongchamp R, et al. The Association of metabolic syndrome and QRS-T Angle in US adults (NHANES III). *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* 2019;25:e12678. doi:10.1111/anec.12678.
- Bergfeldt L, Bergqvist G, Lingman M, et al. Spatial peak and mean QRS-T Angles: A comparison of similar but different emerging risk factors for cardiac death. *J. Electrocardiol.* 2020;6:112-20. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.05.013.
- Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, et al. QRS-T angle: a review. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(6):534-42. doi:10.1111/anec.12206.
- Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, et al. Association of frontal QRS-T angle-age risk score on admission electrocardiogram with mortality in patients admitted with an acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2012;109:307-13. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.014.
- Gleeson S, Liao Y, Dugo C, et al. ECG-derived spatial QRS-T angle is associated with ICD implantation, mortality and heart failure admissions in patients with left ventricular systolic dysfunction. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0171069. doi:10.1371/journal.pone.0171069.
- Scherptong RWC, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J. Electrocardiology.* 2008;41:648-55. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006.
- Sur S, Han L, Tereshchenko LG. Comparison of Sum Absolute QRST Intergal, and Temporal Variability in Depolarization and Repolarization, Measured by Dynamic Vectorcardiography Approach, in Healthy Men and Women. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e57175. doi:10.1371/journal.pone.0057175.
- Pueyo E, Corrias A, Virag L, et al. A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis. *Biophys. J.* 2011;101:2892-902. doi:10.1016/j.bpj.2011.09.060.
- Valverde ER, Biagetti MO, Bertran GR, et al. Development changes of cardiac repolarization in rabbits: implications for the role of sex hormones. *Cardiovasc. Res.* 2003;57(3):625-31. doi:10.1016/s0008-6363(02)00791-5.
- Lehmann MH, Yang H. Sexual Dimorphism in the Electrocardiographic Dynamics of Human Ventricular Repolarization: Characterization in True Time Domain. *Circulation.* 2001;104(1):32-8. doi:10.1161/hc2601.091738.