

На правах рукописи

Бородин Николай Валериевич

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ
СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ (ИНТЕРВАЛЫ QT И JT, ПАРАМЕТРЫ
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА) И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ
ЛЕЧЕНИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лышова Ольга Викторовна**

Официальные оппоненты:

Литвин Александр Юрьевич – доктор медицинских наук, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела гипертонии, руководитель лаборатории апноэ сна отдела гипертонии

Каллистов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий отделением восстановительного сна

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 121.001.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, 2-й этаж, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО ЦГМА по адресу: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21, 2-й этаж и на сайте <http://cgma.su/science/dissertatsionnye-sovety/teksty-dissertatsiy.php>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,
профессор

Мария Дмитриевна Ардатская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированный с ней синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) характеризуются высокой распространенностью в популяции с преобладанием среди мужчин трудоспособного возраста. В некоторых регионах нашей страны встречаемость АГ у мужчин достигает 47%, в то время как у женщин – примерно 40% (Чазова И.Е. и др., 2015). Согласно результатам зарубежных исследований, СОАГС выявляется у 10% мужчин и 3% женщин (Peppard P.E. et al., 2013). В 70% случаев СОАГС остается не диагностированным, и больные не получают должного лечения (Iqbal N. et al., 2016).

Опубликованные к настоящему времени данные позволяют рассматривать АГ и СОАГС в качестве факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС), связанной с жизнеопасными аритмиями (Ардашев А.В., 2015; Лышова О.В., 2015; Gami A.S. et al., 2005, 2013; Priori S.G. et al., 2015). В основе развития аритмической ВСС лежит электрическая нестабильность миокарда, ЭНМ (Бокерия Л.А. и др., 2013; Никифоров В.С., 2015; Israel C.W., 2014). Следует полагать, что мужчины в большей степени подвержены риску развития ЭНМ (Осипова И.В. и др., 2014), поскольку ВСС у них регистрируются в 2,7 раз чаще по сравнению с женщинами (Бойцов С.А. и др., 2011).

С целью раннего выявления больных, находящихся в группе риска по возникновению ВСС, активно изучаются неинвазивные предикторы ЭНМ, одними из которых являются временные параметры продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ). К их числу относятся скорректированные интервалы QT и JT (соответственно QTc и Jtc), удлинение которых ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов (Zhang Y. et al., 2011; Beinart R. et al., 2014; Zulqarnain M.A. et al., 2015; Tabatabaei P. et al., 2016).

Определены и другие независимые предикторы неблагоприятного прогноза у больных СОАГС. Результаты проспективного когортного исследования показали, что снижение среднего уровня сатурации кислорода в гемоглобине артериальной крови (SpO₂) во время сна в 2,9 раз, а увеличение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) в 1,9 раз повышают риск ВСС (Gami A.S. et al., 2013).

В последние годы в клинической практике применяется 24-часовое полифункциональное мониторирование физиологических параметров. Современные портативные

программно-аппаратные комплексы позволяют одновременно регистрировать и анализировать маркеры ЭНМ на динамической ЭКГ, ИАГ и SpO₂. Однако взаимосвязь между перечисленными показателями у мужчин с АГ и СОАГС исследована недостаточно. Наряду с этим, мало изучено влияние лечения методом создания положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях во время сна (от англ. positive airway pressure therapy, PAP-терапия) на продолжительность деполяризации и реполяризации миокарда желудочков в цикле «сон-бодрствование» (Schlatzer C. et al., 2016).

Степень разработанности темы. Прогностическая значимость увеличения временных параметров продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда хорошо изучена у больных ишемической болезнью сердца с АГ (Болдуева С.А. и др., 2001; Гришаев С.Л., 2006; Zhang Y. et al., 2011). Установлена взаимосвязь между ишемией и гипертрофией миокарда с удлинением интервалов QTc и JTc (Porthan K. et al., 2007; Salles G.F. et al., 2009). Вместе с тем, в доступной литературе крайне мало работ, посвященных анализу длительности интервалов QTc и JTc у мужчин с впервые выявленной АГ и СОАГС. Исследования, в которых оценивалась динамика указанных ЭКГ параметров на фоне PAP-терапии, немногочисленные и их результаты противоречивы (Rossi V.A. et al., 2012; Schlatzer C. et al., 2016).

Цель исследования. Изучить временные параметры продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, показатели variability ритма сердца на динамической электрокардиограмме во время сна и бодрствования у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией при наличии синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, а также после его устранения на фоне лечения методом создания положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях во время сна.

Задачи исследования:

1. Проанализировать временные параметры продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (абсолютные интервалы QT и JT, их производные) по 8 отведениям динамической ЭКГ в цикле «сон-бодрствование» у мужчин с впервые выявленной АГ, имеющих СОАГС легкой, средней и тяжелой степени, а также без СОАГС.

2. Определить частоту выявляемости удлиненных корригированных интервалов QT (450 мс и более) и JT (350 мс и более), а также увеличенных дисперсий абсолютных интервалов QT (60 мс и более) и JT (55 мс и более) по данным их максимальных значений, вычисленных при 24-часовом мониторинге ЭКГ, у мужчин с АГ, не имеющих и имеющих СОАГС различной степени тяжести.

3. Изучить выявляемость нарушений сердечного ритма и проводимости, соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердце по данным значений спектральных и временных показателей variability ритма сердца (VРС) на длительных участках записи ЭКГ у мужчин с АГ, не имеющих и имеющих СОАГС различной степени тяжести.

4. Установить наличие взаимосвязей между продолжительностью среднесуточных корригированных интервалов QT и JT с показателями клинико-лабораторного обследования, трансторакальной доплер-эхокардиографии, суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и кардиореспираторного мониторинга во время сна.

5. На фоне краткосрочной PАР-терапии во время сна у больных СОАГС средней и тяжелой степени оценить динамику временных характеристик деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, спектральных и временных параметров VРС по данным динамической ЭКГ, показателей СМАД и кардиореспираторного мониторинга.

Научная новизна исследования

- Впервые показано, что у мужчин с АГ и СОАГС тяжелой степени, по сравнению с мужчинами без нарушений регуляции дыхания во сне, продолжительность среднесуточных корригированных интервалов QT и JT больше в среднем на 10 мс и 14 мс соответственно, по данным анализа 8 отведений (II, III, V₁-V₆) динамической ЭКГ в автоматическом режиме.

- Получены новые данные о высокой выявляемости удлиненных корригированных интервалов QT (450 мс и более 1 минуту и более) и JT (350 мс и более) у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и СОАГС тяжелой степени (52% и 58% соответственно), при этом у небольшого числа из них регистрируются: желудочковые аритмии высоких градаций – одиночная полиморфная (12%) и парная мономорфная желудочковая экстрасистолия (4%), пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии

(4%); синоатриальная блокада (6%), эпизоды атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц I (4%) и Мобитц II (2%).

- Доказано, что между продолжительностью среднесуточного скорректированного интервала QT со средним уровнем SpO₂ во время сна существует отрицательная корреляционная связь и с индексом массы тела (ИМТ) – положительная корреляционная связь, а также между продолжительностью среднесуточного скорректированного интервала JT с ИАГ определяется положительная корреляционная связь и с уровнем глюкозы венозной плазмы – отрицательная корреляционная связь.

- Проведение специфического лечения, РАР-терапии, уже через несколько сеансов (в среднем 5 ночей) приводит к устранению эпизодов апноэ-гипопноэ и гипоксемии, а также к одновременному снижению симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца во время сна, уменьшению продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков не только во время сна, но и во время бодрствования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении патогенетических представлений о взаимосвязи между продолжительностью деполяризации и реполяризации миокарда с количеством эпизодов апноэ-гипопноэ и гипоксемии во время сна у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением, предъявляющих жалобы на храп.

Продемонстрирована целесообразность проведения 24-часового амбулаторного мониторирования ЭКГ в сочетании с кардиореспираторным исследованием во время сна для оценки совокупности данных, включающих: значения ИАГ, средней SpO₂, скорректированных интервалов QT и JT у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и жалобами на храп для своевременного выявления обструктивных форм нарушений регуляции дыхания во время сна и электрокардиографических маркеров ЭНМ.

Показана эффективность применения РАР-терапии с целью коррекции вегетативного дисбаланса во время сна (снижения избыточных симпатических влияний на ритм сердца), а также уменьшения продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (по данным ЭКГ) при СОАГС средней и тяжелой степени.

Методология и методы исследования

В исследовании применен клинико-диагностический комплекс, включающий сбор жалоб и анамнеза, тестирование по Эпвортской шкале дневной сонливости, измерение уровня артериального давления (АД) по тонам Н.С. Короткова антропометрию, лабораторные (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови) и инструментальные методы обследования (ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, трансторакальную доплер-эхокардиографию и 24-часовое полифункциональное мониторирование). Проведено специфическое краткосрочное лечение (в среднем на протяжении пяти ночей). Использованная методология позволила выявить ЭКГ предикторы ВСС, оценить их динамику при наличии СОАГС и после устранения эпизодов апноэ-гипопноэ и гипоксемии на фоне PAP-терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие СОАГС тяжелой степени у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и жалобами на храп ассоциируется с увеличением продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков на протяжении периода сна и бодрствования.

2. При низкой выявляемости нарушений сердечного ритма и проводимости по данным 24-часового мониторирования ЭКГ у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и СОАГС тяжелой степени удлиненные максимальные скорректированные интервалы QT (450 мс и более 1 минуту и более) и JT (350 мс и более) регистрируются с высокой частотой.

3. У мужчин с АГ и СОАГС тяжелой степени, по сравнению с не имеющими СОАГС, в период сна наблюдаются более выраженные симпатические и парасимпатические влияния на синусовый ритм, а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатической активации.

4. Увеличение суммарной продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков взаимосвязано с уменьшением средней SpO_2 во время сна и с увеличением ИМТ, тогда как увеличение продолжительности процессов реполяризации миокарда желудочков взаимосвязано с увеличением ИАГ и с уменьшением уровня глюкозы венозной плазмы.

5. На фоне краткосрочной PАР-терапии во время сна у мужчин с АГ и СОАГС средней и тяжелой степени наблюдается уменьшение продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждена достаточным количеством обследованных больных, использованием современных методов диагностики (клинико-лабораторных, инструментальных) и лечения, применением корректных методов статистического анализа.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры факультетской терапии, кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также Областного кардиологического диспансера БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» и ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Воронежской области», госпиталь, протокол № 5 от 30 ноября 2017 г. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях.

Региональные конференции: заседания Воронежского отделения Российского общества сомнологов (Воронеж, 2014-2016), клинические конференции в госпитале ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области» (Воронеж, 2014-2016), Межрегиональная конференция «Инновационные технологии на базе фундаментальных разработок – прорыв в будущее» (Воронеж, 2015).

Всероссийские конференции: 9-я Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии» (Москва, 2014), 17-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Сочи, 2016), 23-й Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2017).

Конференции с международным участием: 4-я научно-практическая конференция «Гуманитарные и этические аспекты медицины» (Воронеж, 2015), научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины в культурах разных стран» (Воронеж, 2015).

Международные конференции: 9-я Международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (Санкт-Петербург, 2014), 22-й Конгресс Европейского общества исследований сна (Таллин, Эстония, 2014), 7-й Международный симпозиум по нейрокардиологии «Нейрокард 2015» (Белград, Сербия, 2015), Международная научно-практическая конференция «Санкт-Петербургский аримологический форум» (Санкт-Петербург, 2016).

По результатам диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение «Способ коррекции вегетативного дисбаланса у мужчин с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна в сочетании с артериальной гипертензией» № 2609051 от 31 января 2017 г.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России в форме методических рекомендаций для студентов, в практическую деятельность госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области» и АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр».

Личный вклад автора. Автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и первичная карта обследования больных. Автор лично осуществлял отбор больных для исследования, накладывал электроды для проведения 24-часового полифункционального мониторинга перечисленных выше физиологических показателей, выполнял анализ полученных данных, а также лечение больных с последующим контролем эффективности терапии. На основании полученных результатов автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Предметом диссертационного исследования является изучение ЭКГ предикторов ВСС, в частности, временных параметров продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (интервалы QT, JT и их производные), парамет-

ров ВРС во время сна и бодрствования у мужчин с впервые выявленной АГ и СОАГС. В работе оценивалась динамика вышеуказанных показателей на фоне специфического лечения (РАР-терапии) во время сна, направленной на устранение эпизодов апноэ-гипопноэ и гипоксемии. Результаты и основные положения диссертации соответствуют 5, 7, 12, 13 и 14 пунктам паспорта научной специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, обсуждения собственных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 258 источников, в том числе 55 отечественных и 203 зарубежных. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 18 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст от 20 до 60 лет, впервые выявленная АГ при очередной ежегодной диспансеризации при уровне офисного АД ≥ 140 и 90 мм рт. ст., жалобы на храп.

Критерии исключения из исследования: ассоциированные с АГ заболевания, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, неврологические заболевания, постоянная форма фибрилляции предсердий, полные и неполные блокады ножек пучка Гиса, амплитудные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, прием антиаритмических (I и III классов), антигистаминных, психотропных препаратов и антибиотиков.

Обследовано 186 больных (все мужчины) в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст $M \pm SD$, 40,5 \pm 6,7 лет). В анализируемой выборке у каждого больного определялось три и более фактора риска развития АГ. Частота их выявляемости следующая: гиперлипидемия (n=176; 95%), абдоминальный тип ожирения (n=174; 94%), отягощенный семейный анамнез по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (n=102; 55%), курение (n=64; 34%), гипергликемия натощак (n=8; 4%) и нарушенная толерантность к углеводам (n=5; 3%), возраст старше 55 лет (n=4; 2%).

По уровню офисного систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно), измеренного на левой руке по тонам Н.С. Короткова, АГ 1-й степени выявили у 121 (65%), 2-й – у 47 (25%) и 3-й – у 18 (10%) больных. По данным амбулатор-

ных карт, длительность наблюдения от момента выявления АГ до госпитализации в стационар составила от одного месяца до одного года (в среднем Ме; P₂₅-P₇₅, 8 месяцев; 6-11 месяцев).

Согласно значениям ИМТ, ожирение имели 163 (88%) больных, из них ожирение 1-й степени – 69 (37%), 2-й – 65 (35%), 3-й – 29 (16%); избыточную массу тела – 21 (11%) и нормальную массу тела – двое (1%). Субклиническое поражение органов-мишеней выявлено у 85 (46%) больных, из них поражение сердца – у 78 (92%), поражение почек – у 7 (8%). По стратификационной шкале для больных АГ определялся высокий (n=177; 95%) и очень высокий (n=9; 5%) суммарный сердечно-сосудистый риск. Обследование у 99 (53%) больных проводили на фоне приема антигипертензивных препаратов (от одного до трех дней). Монотерапия использовалась у 35 (35%), комбинированная терапия из двух препаратов – у 54 (55%) и из трех препаратов – у 10 (10%) больных.

Клиническое обследование заключалось в сборе жалоб и анамнеза, тестировании по Эпвортской шкале дневной сонливости, измерении уровня офисного АД на обеих руках по тонам Н.С. Короткова и антропометрии.

Лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – показатели липидного спектра, уровень глюкозы, креатинина и мочевой кислоты (аппарат «Clima MC-15», «RAL», Испания).

Инструментальные исследования: поверхностная ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях (аппарат «Поли-Спектр-8/ЕХ», Нейрософт, Иваново), трансторакальная доплер-эхокардиография (аппарат «Hitachi EUB-7000», Япония), 24-часовое полифункциональное мониторирование (программно-аппаратный комплекс «Кардиотехника-07-АД-3/12Р», ИНКАРТ, Санкт-Петербург). На протяжении периодов сна и бодрствования одновременно регистрировали: динамическую ЭКГ в 12 отведениях, АД (по тонам Короткова Н.С. и осциллометрическим методом), реопневмограмму (грудное и брюшное дыхание), актиграмму и положение тела, во время сна – ороназальный поток воздуха и SpO₂.

По 8 отведениям динамической ЭКГ (II, III, V₁-V₆) в автоматическом режиме анализировали длительность абсолютных интервалов QT, JT и их производных. QTc и JТс вычисляли по формуле Н.С. Bazett (1920): $QTc = QT/\sqrt{RR}$ и $JТс = JT/\sqrt{RR}$. Дисперсии

интервалов QT и JT (QTd и JTd соответственно) рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значениями. Интервал QTc считали удлиненным при его значениях 450 мс и более (1 минуту и более), интервал JTc – 350 мс и более, увеличенную QTd – 60 мс и более, JTd – 55 мс и более.

На основании значений ИАГ, характеризующего степень тяжести СОАГС, анализируемую выборку разделили на 4 группы: в 1-ю группу вошли 42 (22,6%) больных без СОАГС (ИАГ <5/ч) – группа контроля, во 2-ю 46 (24,7%) – с легкой степенью (ИАГ 5-14/ч), в 3-ю 48 (25,8%) – со средней степенью (ИАГ 15-29/ч) и в 4-ю 50 (26,9%) – с тяжелой степенью СОАГС (ИАГ ≥30/ч). Общая характеристика обследованных в группах приведена в таблице 1.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных (M±SD)

Признак	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Возраст, лет	38,5±7,7	40,4±5,9	41,4±6,9	41,5±6,2
ИМТ, кг/м ²	33,1±4,3	33,5±3,9	35,4±4,4¹	37,8±4,3¹
САД, мм рт. ст.	144,3±8,1	149,7±9,9	149,8±12,8	153,1±14,5¹
ДАД, мм рт. ст.	92,6±4,7	94,9±8,8	96,3±7,3	96,1±9,4
ИММЛЖ, г/м ²	111,4±23,9	111,9±22,4	111,9±23,4	118,9±30,8
ESS, балл	6,7±3,9	7,5±4,9	6,9±4,1	9,9±5,4^{1,3}
Длительность сна, час	7,7±1,1	7,5±1,6	8,0±1,3	7,9±1,4
ИАГ, в час сна	1,8±1,4	8,4±2,4	19,8±4,0	50,6±17,7
SpO ₂ средняя, %	93,5±1,5	92,8±1,4	92,6±2,4	90,6±3,4^{1,2,3}

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД и ДАД – офисное систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ESS – Эпвортская шкала дневной сонливости (от англ. Epworth Sleepiness Scale); ИАГ – индекс апноэ-гиппноэ; SpO₂ – сатурация кислорода крови во время сна; ^{1,2,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях (p<0,05) по критерию Краскела-Уоллиса.

Изучаемые группы сопоставимы по возрасту и общей продолжительности сна на момент обследования. Более высокие усредненные значения ИМТ, суммарного балла по Эпвортской шкале дневной сонливости и уровня офисного САД регистрировались в 4-й группе по сравнению с контролем (во всех случаях p<0,05). При этом по уровню офисного ДАД межгрупповые различия отсутствовали. Прослеживалась тенденция к наибольшим средним значениям индекса массы миокарда левого желудочка в 4-й группе в отличие от остальных. Наименьший уровень средней SpO₂ во время сна зарегистрирован в 4-й группе по сравнению с остальными, p<0,05 (таблица 1).

На фоне краткосрочной (в среднем 5 ночей) PАР-терапии (аппарат «Somnobalance», Weinmann, Германия) у 28 больных АГ с СОАГС тяжелой (n=21) и средней степени (n=7) оценивали динамику показателей ЭКГ и СМАД при повторном 24-часовом мониторинговании. У 21 больного применялась антигипертензивная терапия из двух препаратов: эналаприл или периндоприл и индапамид (n=16); эналаприл и бисопролол (n=5).

Статистическую обработку результатов исследования выполнили в программе «Statistica 10». В случае нормального распределения указали среднюю и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при отличном от нормального – медиану, 25 и 75 процентиля (Me ; P_{25} - P_{75}). Межгрупповые различия определяли методом ANOVA по Краскелу-Уоллису с апостериорным анализом, по критерию χ^2 Пирсона и W-критерию Уилкоксона. Рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки взаимосвязи между показателями применили многофакторный регрессионный анализ. Привели регрессионный коэффициент (beta), уровень достоверности (p) и стандартную ошибку (Std. Error). Статистические различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Анализ временных параметров продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда по данным 24-часового мониторингования ЭКГ

На протяжении периода сна и бодрствования значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), усредненные для каждой группы, находились в пределах нормативных колебаний. Средние значения абсолютного интервала QT и QTc не достигали 450 мс, абсолютного интервала JT и JTc – 350 мс. Усредненные значения дисперсий абсолютных интервалов QT и JT были менее, соответственно, 60 мс и 55 мс (таблица 2).

По среднenoчным и среднедневным значениям ЧСС, абсолютных интервалов QT и JT, а также QTd и JTd межгрупповые различия отсутствовали. Средние значения интервалов QTc и JTc в цикле «сон-бодрствование» в 4-й группе были больше, соответственно, на 10 мс и 14 мс по сравнению с контролем, в обоих случаях $p < 0,05$ (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда в цикле «сон-бодрствование» (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Период бодрствования				
ЧСС, в 1 мин	86; 77-90	84; 81-93	88; 81-94	85; 78-92
QT, мс	362; 342-374	360; 347-372	360; 347-374	360; 343-383
QTс, мс	412; 399-427	415; 407-427	416; 401-429	421; 410-433*
QTd, мс	12; 7-17	12; 7-17	13; 9-18	12; 9-17
JT, мс	267; 255-279	262; 256-277	270; 256-280	266; 253-284
JTс, мс	301; 295-316	308; 300-317	311; 297-319	315; 301-324*
JTd, мс	13; 7-16	13; 9-16	13; 9-20	12; 10-17
Период сна				
ЧСС, в 1 мин	67; 59-73	66; 62-70	69; 62-77	68; 60-72
QT, мс	393; 380-423	395; 377-405	395; 382-413	396; 382-416
QTс, мс	411; 395-425	416; 407-430	416; 400-427	422; 407-437*
QTd, мс	20; 15-28	21; 13-30	22; 15-31	17; 11-25
JT, мс	299; 280-314	295; 281-304	298; 282-315	299; 282-315
JTс, мс	305; 293-316	312; 303-325	314; 301-322	317; 303-330*
JTd, мс	19; 15-28	23; 13-30	22; 15-31	18; 14-25

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверные различия между 4-й группой и 1-й по критерию Краскела-Уоллиса.

Таким образом, у мужчин с АГ и СОАГС тяжелой степени, по сравнению с мужчинами без СОАГС, регистрируется большая продолжительность процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков в цикле «сон-бодрствование».

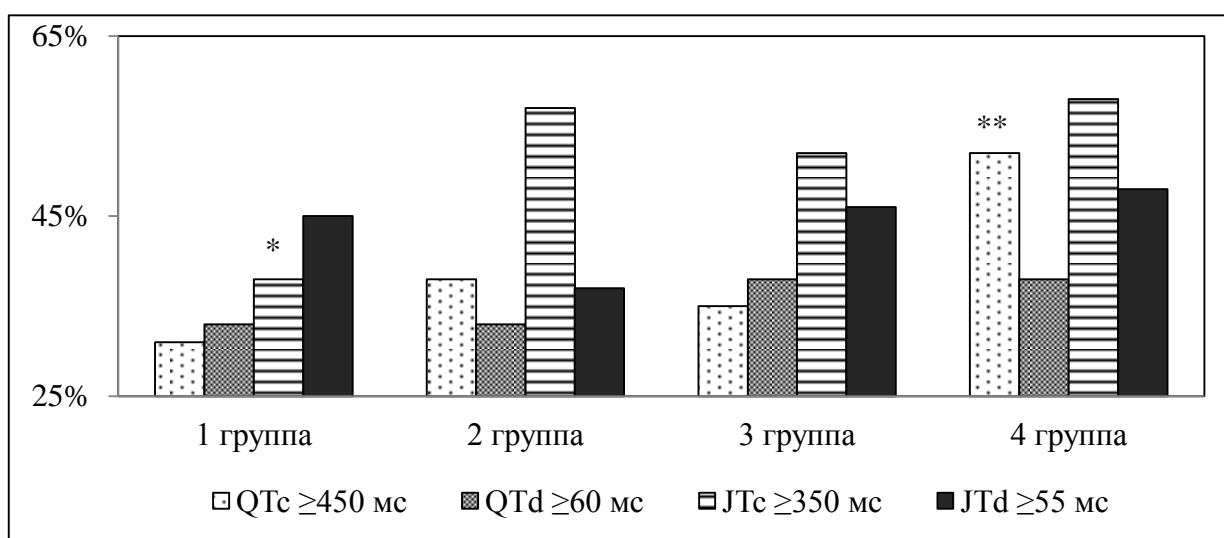
2. Выявляемость нарушений сердечного ритма и проводимости, производных интервалов QT и JT при 24-часовом мониторинге ЭКГ

Желудочковая экстрасистолия высоких градаций (III-V градации по Ryan M., 1975) регистрировалась у небольшого числа больных (n=34; 18%): в 4-й (n=10; 20%) и 3-й группе (n=16; 33%) примерно в 2 раза чаще, чем во 2-й (n=4; 9%) и в контроле (n=4; 10%), во всех случаях $p < 0,05$. Так, одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия (III градация) отмечалась у небольшого числа больных в каждой группе: в 4-й (n=6; 12%), в 3-й (n=5; 10%), во 2-й (n=3; 7%) и в контроле (n=4; 10%). Парная мономорфная желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (IVa и V градации соответственно) выявлялись в единичных случаях только в 3-й (n=3; 6% для каждого случая) и в 4-й группе (n=2; 4% для каждого случая). Парная полиморфная желудочковая экстрасистолия (IVb градация) в 3-й группе (n=5; 10%) от-

мечалась в 5 раз чаще, чем во 2-й (n=1; 2%), p<0,05. При этом в 4-й группе и в контроле данное нарушение ритма не регистрировалось.

Синоатриальная блокада (с паузами от 2-х до 5 секунд) зарегистрирована в единичных случаях только во 2-й (n=1; 2%) и в 4-й группе (n=3; 6%). Эпизоды атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц II выявлены у одного больного из 4-й группы. Эпизоды атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц I выявлены в единичных случаях: в группе контроля (n=2; 5%), в 3-й и 4-й (n=2; 4% для каждого случая), при этом во 2-й группе не выявлялись.

Максимальный интервал QTc, отражающий увеличение суммарной продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда, достигал значений ≥ 450 мс (1 минуту и более) в 39% (n=72) случаев. В 4-й группе этот показатель выявлялся примерно у половины больных (n=26; 52%), а в остальных (от 31% до 38%) – у трети больных, p<0,05 (рисунок 1).



Примечание: * p<0,05 – достоверные различия между 1-й группой и остальными; ** p<0,05 – достоверные различия между 4-й группой и остальными по критерию χ^2 Пирсона.

Рисунок 1. Выявляемость удлиненных интервалов QTc, JTc и увеличенных QTd и JTd за сутки (%)

В 4-й группе, по сравнению с контролем, в 2 раза выше шансы выявления удлиненного максимального интервала QTc (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,03-5,69; p<0,05).

На протяжении суток максимальный интервал JTc, характеризующий увеличение длительности реполяризации миокарда, достигал значений ≥ 350 мс в 52% (n=96) случаев. Этот показатель определялся более чем у половины больных СОАГС (от 52% до

58%), тогда как в группе контроля (n=16; 38%) – у трети больных, $p < 0,05$ (рисунок 1). В 4-й группе, по сравнению с контролем, в 2 раза выше шансы выявления удлиненного максимального интервала JTc (ОШ 2,24; 95% ДИ 0,97-5,19; $p < 0,05$).

Максимальные значения QTd ≥ 60 мс за сутки, являющиеся характеристикой не-гомогенности деполяризации и реполяризации миокарда, регистрировались в 35% (n=65) случаев, при этом в каждой группе – примерно у трети больных (от 33% до 38%). Максимальные значения JTd ≥ 55 мс, отражающие негомогенность реполяризации миокарда, выявлялись в 44% (n=82) случаев, при этом в каждой группе – менее чем у половины (от 37% до 48%). Выявляемость увеличенных QTd и JTd у больных АГ не зависела от наличия и степени тяжести СОАГС (рисунок 1).

Таким образом, при низкой выявляемости нарушений сердечного ритма и проводимости по данным 24-часового мониторинга ЭКГ у мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и СОАГС тяжелой степени удлиненные максимальные интервалы QTc и JTc регистрируются с высокой частотой (соответственно 52% и 58%).

3. Оценка временных и спектральных показателей variability ритма сердца на длительных участках записи ЭКГ

В период сна более выраженная суммарная симпатическая и парасимпатическая активность, по данным усредненных значений среднеквадратичного отклонения интервалов RR (SDNN), наблюдалась в 4-й группе по сравнению со 2-й и с 3-й, $p < 0,05$ (таблица 3).

Наиболее высокие средние значения мощностей спектра в диапазоне очень низкочастотных (VLF) и низкочастотных колебаний (LF), характеризующие симпатические влияния, определялись в 4-й группе по сравнению с 3-й и контролем, в обоих случаях $p < 0,05$ (таблица 3).

Более высокие усредненные значения среднеквадратичного различия между соседними интервалами RR (RMSSD) и их доли с межинтервальным различием превышающим 50 мс (pNN50), отражающие вагусную активность, наблюдались в 4-й группе по сравнению со 2-й, в обоих случаях $p < 0,05$. Наблюдалась тенденция к более высоким средним значениям мощности высокочастотных колебаний (HF), также маркера вагусной активности, в 4-й группе в отличие от остальных. Наибольший показатель симпато-

парасимпатического баланса (LF/HF) отмечался в 4-й группе по сравнению с 3-й и контролем, $p < 0,05$ (таблица 3).

Таблица 3.

**Временные и спектральные показатели variability ритма сердца
в цикле «сон-бодрствование» (Me; P₂₅-P₇₅)**

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Период бодрствования				
VLF, mc^2	1931; 1028-1931	1958; 968-3896	1497; 862-1935	1191; 608-1487^{1,2}
LF, mc^2	1084; 705-1084	1124; 480-1167	768; 526-955	575; 351-699^{1,2}
HF, mc^2	236; 84-236	181; 61-258	95; 58-132	81; 36-94
LF/HF	4,6; 4,6-9,1	4,5; 4,5-7,1	7,1; 5,2-9,7	6,4; 5,7-9
SDNN, mc	98; 82-98	94; 83-94	88; 74-106	86; 68-97¹
pNN50, %	4; 0-4	3; 0-3	1; 0-3	1; 0-1^{1,2}
RMSSD, mc	22; 15-22	21; 14-21	17; 14-22	16; 12-16^{1,2}
Период сна				
VLF, mc^2	3568; 2218-3568	5015; 1837-5311	3005; 1994-3659	5052; 2927-5639^{1,3}
LF, mc^2	1534; 1039-1534	1424; 867-1424	1477; 876-1984	2896; 1670-3412^{1,3}
HF, mc^2	621; 185-621	464; 178-464	519; 201-633	637; 293-762
LF/HF	2,5; 2,5-4,7	3,1; 3,1-4,9	3,1; 2,6-4,9	4,5; 3,7-6,6^{1,3}
SDNN, mc	89; 77-92	83; 72-85	81; 70-97	96; 85-108^{2,3}
pNN50, %	15; 4-15	12; 4-12	13; 4-23	15; 8-19²
RMSSD, mc	36; 23-36	33; 25-33	34; 25-45	39; 29-44²

Примечание: ^{1,2,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию Краскела-Уоллиса.

В период бодрствования в 4-й группе, в отличие от контроля, наблюдались наименьшие средние значения изучаемых показателей (во всех случаях $p < 0,05$). Прослеживалась тенденция к более низким средним значениям мощности спектра в диапазоне высокочастотных колебаний (HF) и более высоким значениям показателя LF/HF в 3-й и 4-й группе (таблица 3). Это свидетельствует о сравнительно меньших вегетативных модуляциях с преобладанием симпатической активности.

Таким образом, у мужчин с АГ и СОАГС тяжелой степени в период сна наблюдаются более выраженные симпатические и парасимпатические влияния на синусовый ритм, а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатической активации.

4. Определение взаимосвязей между интервалами QTc и JTc с показателями клиничко-лабораторного и инструментального обследования

Увеличение продолжительности среднесуточных интервалов QTc и JTc изучали во взаимосвязи со следующими показателями: клиническими (возраст, окружность шеи

и талии, ИМТ), лабораторными (показатели липидного спектра, уровень глюкозы, мочевой кислоты и креатинина крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации эндогенного креатинина), трансторакальной доплер-эхокардиографии (фракция выброса и индекс массы миокарда левого желудочка), СМАД (средненочные и среднедневные уровни САД и ДАД, степень снижения САД и ДАД от дня к ночи) и кардиореспираторного мониторинга во время сна (ИАГ, индекс гипоксемии, уровни минимальной и средней SpO₂).

Многофакторный регрессионный анализ показал (таблица 4), что между продолжительностью среднесуточного интервала QTc с уровнем средней SpO₂ во время сна определяется отрицательная корреляционная связь и с ИМТ – положительная корреляционная связь. Между продолжительностью среднесуточного интервала JTc с ИАГ существует положительная корреляционная связь и с уровнем глюкозы венозной плазмы – отрицательная корреляционная связь.

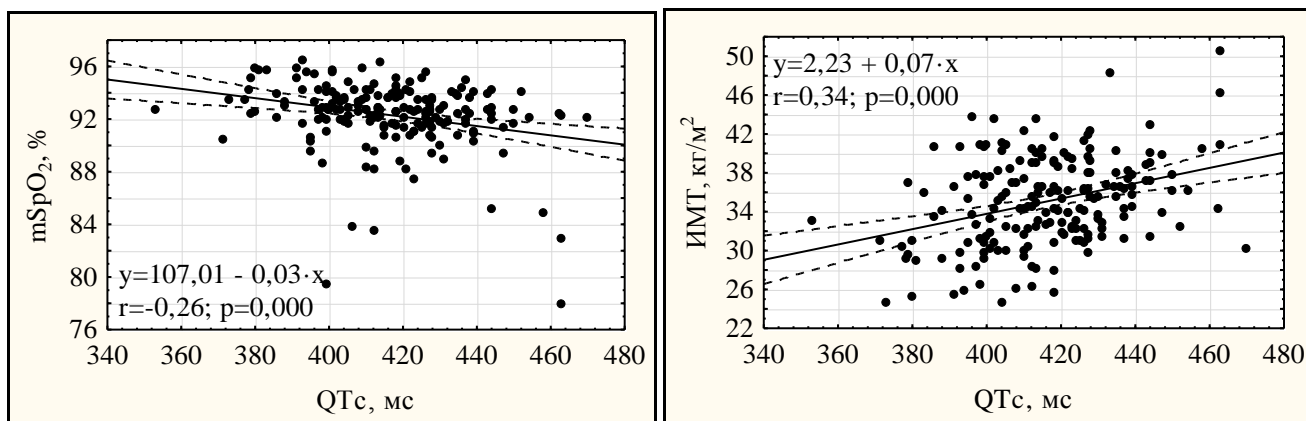
Таблица 4.

Взаимосвязи между продолжительностью интервалов QTc и JTc с изучаемыми показателями по данным многофакторного регрессионного анализа

Показатель	Регрессионный коэффициент (beta)	Уровень достоверности (p)	Стандартная ошибка (Std. Error)
QTc и mSpO ₂	-0,26	0,000	0,07
QTc и ИМТ	0,34	0,000	0,06
JTc и ИАГ	0,18	0,011	0,07
JTc и глюкоза крови	-0,23	0,001	0,07

Примечание: mSpO₂ – средняя (от англ. mean) сатурация кислорода крови во время сна; ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ.

Диаграммы рассеяния и графики зависимости между среднесуточными интервалами QTc и JTc с изучаемыми показателями, а также уравнения линейной регрессии, описывающие установленные взаимосвязи, показаны на рисунках 2 и 3.

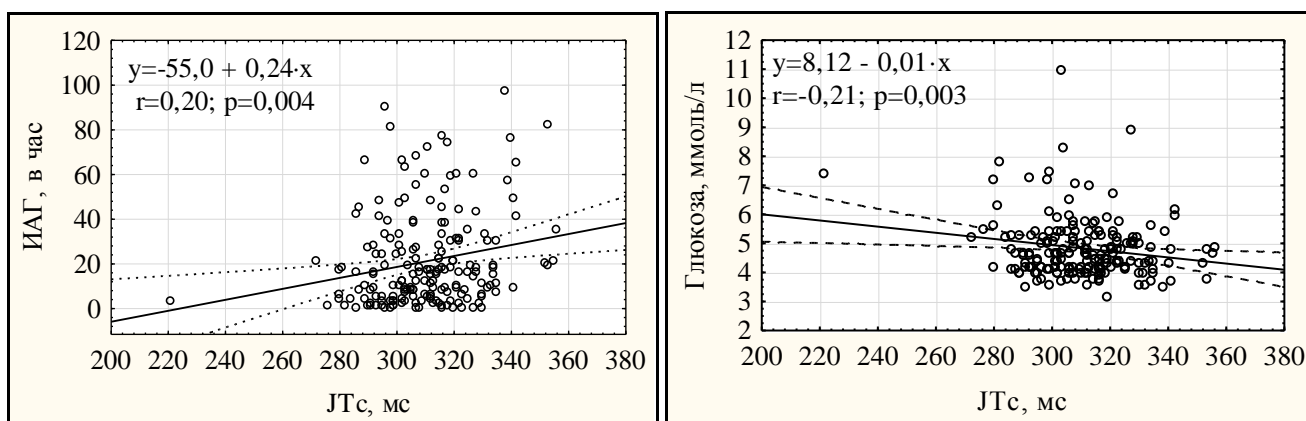


А

Б

Примечание: здесь и на рисунке 3 $y=107,01 + 0,03 \cdot x$ – уравнение линейной регрессии; r – парциальный коэффициент корреляции; p – уровень достоверности; пунктирная линия – границы 95% доверительного интервала. $mSpO_2$ – средняя (от англ. mean) сатурация кислорода крови во время сна; ИМТ – индекс массы тела.

Рисунок 2. Графики зависимости среднесуточного интервала QTc от уровня средней сатурации кислорода крови во время сна (А) и индекса массы тела (Б)



А

Б

Рисунок 3. Графики зависимости среднесуточного интервала JTc от индекса апноэ-гиппноэ (А) и уровня глюкозы венозной плазмы (Б)

Таким образом, увеличение суммарной продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда желудочков взаимосвязано с уменьшением средней SpO_2 во время сна и с увеличением ИМТ, тогда как увеличение продолжительности реполяризации миокарда желудочков взаимосвязано с увеличением ИАГ и с уменьшением уровня глюкозы венозной плазмы.

5. Динамика продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда, вегетативных влияний на синусовый ритм на фоне РАР-терапии

Из 28 больных 24 применяли РАР-терапию более 4-х часов каждую ночь, остальные – менее, при этом их не исключили из анализа. Среднее терапевтическое давление воздуха составило 6,5 гПа; 5,9-7,5 гПа. На фоне лечения снизился ИАГ (от 43/ч; 31-62/ч до 4/ч; 2-7/ч), повысился уровень средней SpO₂ (от 92%; 89-93% до 93%; 92-94%) и минимальной SpO₂ (от 76%; 69-83% до 85%; 81-88%), во всех случаях p<0,05.

Сравнительный анализ показал, что на фоне лечения продолжительность интервалов QTc и JTc во время сна уменьшилась в среднем на 13 мс и 8 мс соответственно, во время бодрствования – на 11 мс и 10 мс, во всех случаях p<0,05. При этом по средним значениям ЧСС в период сна и бодрствования статистически достоверная динамика отсутствовала (таблица 5).

Таблица 5.
Динамика показателей продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда до и на фоне лечения (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	До лечения	На фоне лечения
Период бодрствования		
ЧСС, в 1 мин	88; 82-93	85; 81-92
QTc, мс	421; 404-438	410; 402-428*
JTc, мс	317; 301-332	307; 293-321*
Период сна		
ЧСС, в 1 мин	68; 64-72	68; 64-71
QTc, мс	423; 403-438	410; 400-432*
JTc, мс	320; 303-336	312; 295-331*

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий по W-критерию Уилкоксона.

При анализе показателей ВРС установлено, что эффект РАР-терапии заключался в одновременном уменьшении симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм во время сна. Так, зарегистрировано снижение мощностей спектра в диапазоне очень низкочастотных, VLF (от 3999 мс²; 2260-5693 мс² до 1898 мс²; 1281-3354 мс²) и низкочастотных колебаний, LF (от 1933 мс²; 972-2856 мс² до 928 мс²; 553-1439 мс²); снижение доли интервалов RR с межинтервальным различием более 50 мс, pNN50 (от 14%; 4-18% до 4%; 1-15%); во всех случаях p<0,05.

На фоне лечения наблюдалось снижение следующих показателей СМАД: во время сна – среднее САД на 4 мм рт. ст. (от 131; 121-143 мм рт. ст. до 127; 120-133 мм рт. ст.)

ст.), индекс времени (ИВ) ДАД на 29% (от 50%; 14-77% до 21%; 2-34%), во время бодрствования – среднее САД на 7 мм рт. ст. (от 149; 132-166 мм рт. ст. до 142; 133-148 мм рт. ст.), ИВ САД на 13% (от 60%; 22-94% до 47%; 23-70%) и ИВ ДАД на 10% (от 43%; 13-74% до 33%; 5-39%), во всех случаях $p < 0,05$. При этом по средним значениям ДАД в период сна и бодрствования, а также ИВ САД в период сна статистически достоверная динамика отсутствовала.

При анализе значений суточного индекса, отражающего динамику АД от дня к ночи, наблюдались существенные изменения. Так, до начала лечения нарушенный суточный профиль САД выявлялся у 22 больных: недостаточное снижение ($n=14$), ночной подъем ($n=4$), избыточное снижение ($n=4$), а на фоне лечения, напротив, стало больше больных с оптимальным снижением САД во время сна ($n=16$). Нарушенный суточный профиль САД сохранялся у 12 больных, при этом чаще определялось недостаточное снижение ($n=10$), а в единичных случаях – подъем и избыточное снижение ($n=1$ для каждого случая). Заметим, что на фоне лечения нарушенный суточный профиль ДАД также сохранялся у 12 больных, при этом чаще определялось недостаточное снижение ($n=7$), а в единичных случаях – избыточное снижение ($n=3$) и ночной подъем ($n=2$).

Таким образом, на фоне краткосрочной PAF-терапии у мужчин с АГ и СОАГС средней и тяжелой степени регистрируется уменьшение продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда желудочков во время сна и бодрствования; одновременное снижение симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм во время сна; нормализация суточного профиля САД и ДАД, снижение средненочного и среднедневного САД, а также ИВ ДАД во время сна и бодрствования, ИВ САД во время бодрствования.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с впервые выявленной АГ, жалобами на храп и СОАГС тяжелой степени, по сравнению с мужчинами без нарушений регуляции дыхания во сне, продолжительность среднесуточных скорректированных интервалов QT и JT больше в среднем на 10 мс и 14 мс соответственно, по данным анализа 8 отведений (II, III, V_1-V_6) динамической ЭКГ в цикле «сон-бодрствование».

2. Удлиненные максимальные скорректированные интервалы QT (450 мс и более 1 минуту и более) и JT (350 мс и более), зарегистрированные в цикле «сон-

бодрствование», выявляются немногим более чем у половины мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и СОАГС тяжелой степени (соответственно 52% и 58%). Наличие СОАГС тяжелой степени у мужчин с АГ в 2 раза повышает шансы выявления удлиненных максимальных скорректированных интервалов QT и JT. При этом выявляемость увеличенных максимальных дисперсий абсолютных интервалов QT (60 мс и более) и JT (55 мс и более) не зависит от наличия и степени тяжести СОАГС.

3. У мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и СОАГС тяжелой степени на протяжении сна и бодрствования регистрируются: желудочковые аритмии высоких градаций – одиночная полиморфная (12%) и парная мономорфная желудочковая экстрасистолия (4%), пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (4%); нарушения проводимости – синоатриальная блокада с паузами от 2-х до 5 секунд (6%), эпизоды атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц I (4%) и Мобитц II (2%). При этом в период сна наблюдаются более выраженные симпатические и парасимпатические влияния на синусовый ритм, а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатической активации по данным анализа показателей variability ритма сердца на длительных участках записи ЭКГ.

4. Удлинение среднесуточного скорректированного интервала QT взаимосвязано с уменьшением средней SpO_2 во время сна и с увеличением ИМТ, тогда как удлинение среднесуточного скорректированного интервала JT взаимосвязано с увеличением ИАГ и с уменьшением уровня глюкозы венозной плазмы.

5. Проведение краткосрочной (на протяжении 5 ночей) PAF-терапии во время сна у мужчин с АГ и СОАГС средней и тяжелой степени сопровождается уменьшением продолжительности скорректированных интервалов QT и JT во время сна и бодрствования, средних значений мощности спектра в диапазоне низкочастотных (LF) и очень низкочастотных колебаний (VLF), а также доли смежных интервалов RR с межинтервальным различием превышающим 50 мс (pNN50) во время сна, нормализацией суточного профиля САД и ДАД, снижением средненочных и среднедневных значений САД, а также индекса времени ДАД во время сна и бодрствования, индекса времени САД во время бодрствования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин с АГ, абдоминальным ожирением и жалобами на храп необходимо выполнять 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ в сочетании с кардиореспираторным исследованием во время сна и оценивать следующие показатели: значения ИАГ, средней SpO_2 , скорректированных интервалов QT и JT.

2. При отсутствии противопоказаний у мужчин с АГ и СОАГС средней или тяжелой степени (ИАГ 15/ч и более) в сочетании с признаками вегетативного дисбаланса (преобладания симпатической активности) и маркерами ЭНМ (удлиненными скорректированными интервалами QT и JT) рекомендуется проводить PAP-терапию во время сна.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Продолжить изучение прогностической значимости отдельных ЭКГ предикторов неблагоприятных исходов и их сочетания, выявить независимые предикторы с наибольшей мощностью у мужчин с АГ и СОАГС. Необходимо определение молекулярно-генетических маркеров увеличения продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда при наличии СОАГС. Важной является оценка влияния долгосрочной PAP-терапии совместно с медикаментозным лечением и без него на риск развития ВСС. Перспективной считается разработка индивидуальных программ профилактики и лечения, направленных на снижение риска неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у мужчин с СОАГС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бородин Н.В. Сравнительный анализ зависимости длительности и дисперсии интервалов QT/JT от индексов апноэ-гипопноэ и гипоксемии у пациентов с артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // Трансляционная медицина. – 2014. – Приложение 2 : Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике : тезисы 9-й международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 11-13 сентября, 2014. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 8.
2. Borodin N.V. Increase apnea-hypopnea index and lengthening of QTc interval closely correlated in newly diagnosed untreated patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension / N.V. Borodin, O.V. Lyshova // Journal of Sleep Research (Tallinn, Estonia). – 2014. – Vol. 23, Suppl. 1. 22nd : Congress of the European Sleep Research Society, September 16-20, 2014, Tallinn. – P. 490.
3. Бородин Н.В. Анализ взаимосвязи тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна и электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у больных с впервые выявленной артериальной гипертензией / Н.В. Бородин // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Казань, 24-26 сентября, 2014. – Казань, 2014. – С. 91.
4. Бородин Н.В. Особенности циркадной динамики артериального давления и его взаимосвязь с индексами апноэ-гипопноэ и гипоксемии / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова //

- Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Казань, 24-26 сентября, 2014. – Казань, 2014. – С. 91.
5. Бородин Н.В. Выявляемость нарушений ритма и проводимости сердца при сочетании синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна и артериальной гипертензии / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // Актуальные проблемы сомнологии : материалы 9-й Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 18-19 ноября, 2014. – Москва, 2014. – С. 17-18.
 6. Бородин Н.В. Встречаемость высоких значений дисперсии QT у мужчин с сочетанием синдрома апноэ сна и артериальной гипертензии / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 22-25 сентября, 2015. – Москва, 2015. – С. 118-119.
 7. Бородин Н.В. Взаимосвязь между показателями циркадной динамики артериального давления и уровнем сатурации кислорода крови / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 22-25 сентября, 2015. – Москва, 2015. – С. 119-120.
 8. Бородин Н.В. Ранние маркеры электрической нестабильности миокарда у мужчин с артериальной гипертензией по данным динамической электрокардиограммы / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы 4-й Всероссийской конференции, Самара, 16-17 октября, 2015. – Самара, 2015. – С. 28-29.
 9. Borodin N.V. Predictors of adverse outcome in males with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and arterial hypertension / N.V. Borodin, I.I. Kostenko, O.V. Lyshova // Neurocard 2015 : the 7th International Symposium on Neurocardiology, Belgrade, Serbia, October 16-17, 2015. – Belgrade, 2015. – P. 79-80.
 10. Бородин Н.В. Приобретенный синдром удлиненного интервала QT при обструктивных апноэ-гипопноэ сна и артериальной гипертензии / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике : сборник тезисов Международной научной конференции, Воронеж, 2-3 ноября, 2015. – Воронеж, 2015. – С. 18-21.
 11. Бородин Н.В. Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // **Артериальная гипертензия.** – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 301-308.
 12. Динамика обструктивных и центральных апноэ во сне под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки / О.В. Лышова, Н.В. Харина, И.И. Костенко, Н.В. Бородин // **Врач-аспирант.** – 2015. – Т. 68, № 1.1. – С. 142-149.
 13. Бородин Н.В. Удлиненный интервал QT и синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // **Вестник аритмологии.** – 2015. – № 80. – С. 49-56.
 14. Бородин Н.В. Аритмии сердца и сатурация кислорода крови: поиск взаимосвязей / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Вестник аритмологии. – 2016. – А. Приложение : Материалы 12-го Международного славянского конгресса по электростимуляции и электрофизиологии сердца «Кардиостим», Санкт-Петербург, 18-20 февраля, 2016. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 91.
 15. Бородин Н.В. Взаимосвязь между замедлением реполяризации миокарда и степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна у мужчин с артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Клиническая сомнология : сборник материалов Второй Российской научно-практической конференции, Москва, 26-27 февраля, 2016. – Москва, 2016. – С. 29-30.
 16. Бородин Н.В. Клинический случай: электрическая нестабильность миокарда у мужчины с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна / Н.В. Бородин, О.В. Лышова // **Трансляционная медицина.** – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 89-92.

17. Лышова О.В. Динамика интервалов QT/JT и уровня артериального давления на фоне краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки во время сна / О.В. Лышова, Н.В. Бородин, И.И. Костенко // **Вестник аритмологии.** – 2016. – № 85. – С. 26-33.
18. Бородин Н.В. Влияние неинвазивной респираторной поддержки во время сна на продолжительность интервалов QT/JT и уровень артериального давления / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Сборник тезисов 17-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Сочи, 27-28 апреля, 2016. – Сочи, 2016. – С. 5.
19. Бородин Н.В. Выявляемость удлинённого интервала QT при различной степени тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна у мужчин с артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Сборник тезисов 17-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Сочи, 27-28 апреля, 2016. – Сочи, 2016. – С. 58.
20. Костенко И.И. Взаимосвязь между уровнем гипоксемии и вариабельностью артериального давления у мужчин с метаболическим синдромом / И.И. Костенко, Н.В. Бородин, О.В. Лышова // Сборник тезисов 17-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Сочи, 27-28 апреля, 2016. – Сочи, 2016. – С. 66.
21. Бородин Н.В. Особенности циркадной динамики интервала QT у мужчин с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Актуальные проблемы сомнологии : сборник тезисов 10-ой Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 16-17 ноября, 2016. – Москва, 2016. – С. 19-20.
22. Бородин Н.В. Способ коррекции вегетативного дисбаланса у мужчин с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна в сочетании с артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова [Электронный ресурс] // **Изобретения. Полезные модели.** – 2017. – № 4. – с. 9 – URL: http://www1.fips.ru/wps/PA_FipsPub/res/BULLETIN/IZPM/2017/02/10/INDEX_RU.HTM
23. Лышова О.В. Предикторы электрической нестабильности миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна / О.В. Лышова, Н.В. Бородин, И.И. Костенко // **Кардиология.** – 2017. – № 5. – С. 23-29.
24. Лышова О.В. Диагностика и коррекция электрической нестабильности миокарда при артериальной гипертензии и синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна : методические рекомендации для студентов / О.В. Лышова, Н.В. Бородин, С.В. Смольянинов. – Воронеж : ЦНТИ, 2017. – 26 с.
25. Бородин Н.В. Взаимосвязь продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда со степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна у мужчин с артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, И.И. Костенко, О.В. Лышова // Материалы 23-го Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Воронеж, 18-22 сентября, 2017. – Воронеж, 2017. – С. 107-109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИАГ	– индекс апноэ-гипопноэ
ИБ	– индекс времени гипертензии
ИМТ	– индекс массы тела
САД	– систолическое артериальное давление
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СОАГС	– синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭНМ	– электрическая нестабильность миокарда
JT	– абсолютный интервал JT
JTd	– дисперсия абсолютного интервала JT
JTc	– скорректированный интервал JT
SpO ₂	– сатурация кислорода в гемоглобине артериальной крови
РАР-терапия	– лечение методом создания положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях во время сна (от англ. positive airway pressure therapy)
QT	– абсолютный интервал QT
QTd	– дисперсия абсолютного интервала QT
QTc	– скорректированный интервал QT