

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор О.В. Лышова**

Воронеж – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Электрическая нестабильность миокарда: определение понятия, клиническое значение, длительность интервалов QT и JT, их производные	15
1.2. Факторы риска электрической нестабильности миокарда	20
1.3. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда	23
1.3.1. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда при артериальной гипертензии	24
1.3.2. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна	26
1.4. Длительность интервалов QT и JT при артериальной гипертензии, ожирении и синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна	29
1.4.1. Длительность интервалов QT и JT при артериальной гипертензии и ожирении	29
1.4.2. Длительность интервалов QT и JT при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна	31
1.5. Динамика показателей электрической нестабильности миокарда на фоне неинвазивной респираторной поддержки во время сна	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Общая характеристика пациентов	42
2.3. Эпвортская шкала дневной сонливости	46
2.4. Поверхностная электрокардиография	46
2.5. Трансторакальная доплер-эхокардиография	47
2.6. Полифункциональное 24-часовое мониторирование	47

2.6.1. Динамическая электрокардиография	48
2.6.2. Суточное мониторирование артериального давления	51
2.6.3. Кардиореспираторное мониторирование во время сна	52
2.7. Неинвазивная респираторная поддержка во время сна	54
2.8. Статистические методы обработки результатов	55
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	57
3.1. Анализ показателей электрической нестабильности миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ по данным поверхностной и динамической электрокардиографии	57
3.1.1. Длительность интервалов QT и JT, их производные	57
3.1.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости	66
3.1.3. Показатели вариабельности ритма сердца	70
3.2. Взаимосвязь между продолжительностью процессов деполяризации и реполяризации миокарда с показателями клинико-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии	77
3.2.1. Нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена	77
3.2.2. Данные трансторакальной доплер-эхокардиографии	79
3.2.3. Определение взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных скорректированных интервалов QT и JT с показателями клинико-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии	80
3.3. Взаимосвязь между продолжительностью деполяризации и реполяризации миокарда с показателями 24-часового полифункционального мониторирования	87
3.3.1. Показатели суточного мониторирования артериального давления	87
3.3.2. Данные кардиореспираторного мониторирования во время сна	91

3.3.3. Определение взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных скорректированных интервалов QT и JT с показателями 24-часового полифункционального мониторинга	92
3.4. Динамика показателей электрической нестабильности миокарда и кардиореспираторного мониторинга на фоне неинвазивной респираторной поддержки во время сна	98
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	110
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 (SpO_2) 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 SpO_2 . 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

вариабельности ритма сердца (ВРС) 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 мониторирования артериального давления (СМАД) и кардиореспираторного мониторирования во время сна.

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

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 мониторинга 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 РАР-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), параметров 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.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Электрическая нестабильность миокарда: определение понятия, клиническое значение, длительность интервалов QT и JT, их производные

Сердце является открытой системой, которая способна к саморегуляции за счет специфических физиологических свойств миокарда (автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости). Экзогенные и эндогенные воздействия изменяют биоэлектрическую активность сердца и приводят к биомеханической несостоятельности. Однако имеющиеся свойства миокарда возвращают его к исходному уровню функционирования. Подобное явление определяется как электрическая стабильность миокарда [3].

С точки зрения морфологических особенностей, сердце представляет собой гетерогенный орган [256]. Так, описаны различия между правыми и левыми отделами сердца, предсердиями и желудочками по клеточному составу, гемодинамическим функциям и биоэлектрическим характеристикам. Существующие особенности предрасполагают к электрической нестабильности миокарда (ЭНМ). Под ЭНМ понимают стереотипную реакцию сердца на воздействие различных патогенных факторов. Эта ответная реакция заключается в изменении электрофизиологических свойств миокарда, клинически проявляется нарушениями ритма и проводимости. При этом прогноз аритмий характеризуется различной степенью риска развития фатальных событий [17].

Ряд исследователей полагает, что ЭНМ является патогенетической основой жизнеопасных аритмий [8, 10, 11, 37]. Внезапная сердечная смерть (ВСС) связана преимущественно с аритмическими событиями. Среди известных механизмов ВСС около 90% приходится на желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [24, 257, 204, 124].

В США регистрируется примерно 400 тыс. внезапных смертей ежегодно, что составляет 0,1-0,2% от общей популяции. При этом до 88% внезапных смертей обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Более 50% сердечно-сосудистых смертей связано с внезапными фатальными аритмиями. Наблюдаются половые различия в частоте ВСС. У мужчин среднего возраста, в отличие от женщин, ВСС выявляется в 2-4 раза чаще [198, 257, 242]. Экстраполируя эпидемиологические данные, полученные в Европе и США, можно предполагать широкий диапазон частоты ВСС в России. Имеются сведения, что 200-250 тыс. человек в год умирают внезапно [9]. С целью уточнения распространенности ВСС в России проведено многоцентровое (Воронеж, Рязань и Ханты-Мансийск) популяционное исследование РЕЗОНАНС (n=285 736, 46% мужчины). Частота ВСС, зарегистрированной в медицинских учреждениях, среди мужчин в 2,7 раз превышала частоту среди женщин, соответственно 69 против 26 случаев на 100 тыс. человек в год [6].

В 80% случаев ВСС наступает вне медицинских учреждений, где своевременно может быть оказана квалифицированная помощь, в 40% – без свидетелей или во сне [91]. Все больше накапливается сведений о взаимосвязи ВСС и нарушений регуляции дыхания во сне [8, 29, 30]. СОАГС способствует развитию ЭНМ [78, 203] и рассматривается в качестве независимого фактора риска ВСС [103, 104]. Об этом свидетельствуют жизнеопасные нарушения сердечного ритма и проводимости, сопряженные с эпизодами апноэ во сне [28, 238, 113, 85, 194]. Эти и другие фактические данные обобщены и включены в отдельную главу, посвященную СОАГС, в первых Национальных рекомендациях (2013) по определению риска и профилактике ВСС [1].

ЭНМ является донозологическим патологическим состоянием, своевременное выявление которого позволит предотвратить неблагоприятные исходы. Учитывая высокую распространенность и

социальную значимость ВСС, чрезвычайно важная задача медицины – изучение и разработка предикторов ЭНМ [166, 9]. С внедрением в практику компьютерного анализа ЭКГ значительно расширились диагностические возможности клиницистов в оценке риска развития ВСС. В настоящее время существуют неинвазивные ЭКГ маркеры ЭНМ [77]. Среди них известны: поздние потенциалы предсердий и желудочков [25], показатели спектрального и временного анализа variability интервалов RR [9], турбулентность сердечного ритма, альтернация волны Т [40, 9, 163], длительность и дисперсия интервалов QT и JT [19, 7, 37]. Свой интерес мы сфокусировали на изучении длительности интервалов QT и JT, а также их производных у мужчин с АГ и СОАГС. Предпосылками для этого послужили следующие факты. Во-первых, интервалы QT и JT, по сравнению с другими маркерами ЭНМ, применяются на практике достаточно долго [125, 170], доказана их прогностическая значимость в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [252, 258, 216]. Во-вторых, методика оценки относительно проста и не требует дополнительных затрат. В-третьих, продолжительность интервала QT хорошо изучена у больных АГ [36, 47, 54 39, 16] и ишемической болезнью сердца [12, 17, 22], тогда как гендерные особенности указанных ЭКГ параметров при АГ и СОАГС изучены недостаточно. Рассмотрим несколько подробнее практическую значимость интервалов QT и JT, а также их производных.

Значения интервала QT, отражающие продолжительность процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, напрямую зависят от частоты сердечных сокращений (ЧСС). В этой связи производят коррекцию интервала QT относительно ЧСС, а именно рассчитывают скорректированный интервал QT (QTc) с помощью формулы H.C. Bazett (1920) в модификации I. Taran и N. Szilagyi (1947) [50, 32, 23, 201, 77]. В клинической практике за нормальные значения интервала QTc у взрослых принимают менее 450 мс.

Удлинение интервала QTc диагностируют, если его значения превышают указанное [33, 197].

Общеизвестно, генетически детерминированное и приобретенное удлинение интервала QTc является одним из критериев ЭНМ [159, 210] и мощных предикторов аритмической ВСС [58, 59, 127, 99, 225]. Следует отметить, что риск асистолии и ВСС при удлинении интервала QTc у мужчин выше в 4 раза, чем у женщин [118].

На сегодняшний день разработаны четкие диагностические критерии для врожденного синдрома удлиненного интервала QTc. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС [191] для диагностики этого заболевания предлагается использовать один из трех основных критериев. Согласно первому критерию, значение интервала QTc должно быть 480 мс и более на ЭКГ в 12 отведениях при повторном обследовании или риск наличия данного синдрома по шкале P.J. Schwartz (1993) [213] более трех баллов (класс I, уровень C). Вторым критерий позволяет диагностировать заболевание при документированной генетической мутации (класс I, уровень C). Третий критерий – диагноз следует заподозрить при значении интервала QTc 460 мс и более на повторной ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с необъяснимыми синкопальными эпизодами в отсутствие вторичных причин удлинения интервала QTc (класс IIa, уровень C).

Приобретенный синдром удлиненного интервала QTc диагностируется при исключении известных генетических мутаций и наличии вторичных причин замедления реполяризации миокарда. Результаты наблюдений показали, что приобретенное удлинение интервала QTc на 10 мс от исходных значений у лиц без документированных ССЗ [68] и на 50 мс при их наличии [252] ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятных исходов: инфаркта миокарда и мозгового инсульта [123, 249, 174, 216], хронической

сердечной недостаточности [68, 144, 82] и пароксизмов фибрилляции предсердий [173, 120, 105].

Наиболее известным в клинической практике производным интервала QT является его дисперсия (QTd) или разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT на ЭКГ в 12 отведениях. Величина QTd считается мерой неомогенности процессов реполяризации миокарда желудочков [4, 5, 150]. Единое мнение о нормальных значениях QTd отсутствует [19, 77]. Имеются сведения, что они находятся в пределах от 40 до 50 мс [116, 226, 232]. Увеличение QTd до 60-100 мс свидетельствует о предрасположенности миокарда к аритмогенезу и может рассматриваться в качестве самостоятельного предиктора неблагоприятных исходов, включая ВСС [36, 89, 90, 99, 139].

Интервал JT характеризует продолжительность процессов реполяризации миокарда желудочков. Производными этого показателя являются скорректированный интервал JT (JTc) и дисперсия интервала JT (JTd), которые рассчитываются по тем же принципам, что и производные интервала QT. Сведения о нормальных значениях интервала JT и его производных, а также значения, при которых можно идентифицировать лиц с повышенным риском неблагоприятных событий, находятся на стадии накопления [23, 196, 197]. Существует мнение, что нормальными значениями интервала JTc следует считать менее 350 мс [199, 187] и JTd – менее 55 мс [220].

При оценке длительности реполяризации миокарда применение интервала JT считается теоретически более обоснованным и может иметь явные преимущества перед интервалом QT, поскольку продолжительность комплекса QRS исключается [255, 109, 196, 197]. К сожалению, исследования по изучению длительности интервала JT, опубликованные к настоящему времени, немногочисленные и разрозненные. В ряде работ сравнивалась прогностическая значимость интервалов QT и JT в отношении

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [102, 87, 208, 187, 79]. Одни исследования показали некоторое преимущество интервала JT, по сравнению с интервалом QT, в оценке продолжительности реполяризации миокарда у здоровых добровольцев [158], у лиц с патологией сердца [102, 199, 258, 81, 235], а также после трансплантации сердца [79]. В других работах прогностическая информативность интервала JT не отличалась [187] или была несколько ниже, чем у интервала QT [208].

Таким образом, ЭНМ лежит в основе аритмогенеза при ВСС. Использование относительно простых неинвазивных ЭКГ маркеров позволит своевременно диагностировать ЭНМ. Удлинение интервалов QT и JT следует рассматривать в качестве предикторов нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых исходов. Однако эти показатели у больных при сочетании АГ и СОАГС изучены недостаточно.

1.2. Факторы риска электрической нестабильности миокарда

В настоящее время ЭНМ исследователи рассматривают в качестве многофакторного состояния. Среди факторов, влияющих на биоэлектрические свойства сердца, изучены: пол и возраст [50, 137, 214, 244], периоды сна и бодрствования [73, 106], время приема и характер пищи [252, 117], курение и употребление алкоголя [86, 253, 56], прием лекарственных препаратов и электролитный дисбаланс [31, 51, 69, 240, 48], стратификационные факторы риска развития ССЗ и поражение органов-мишеней при АГ [233, 162, 219], нарушения регуляции дыхания [18, 107].

Описаны гендерные различия в продолжительности процессов реполяризации миокарда, обусловленные влиянием половых гормонов. Так, снижение уровня тестостерона у мужчин приводит к удлинению интервала QTc [179, 180], а избыток – к укорочению [214]. С возрастом происходит замедление электрофизиологических процессов в миокарде [16, 69, 109, 244, 193].

Установлено, что биоэлектрическая активность миокарда изменяется на протяжении периодов сна и бодрствования. Об этом свидетельствуют более продолжительные интервалы RR, QT и QTc во время медленной фазы сна, ассоциированной с парасимпатическим тонусом, по сравнению с периодом активного бодрствования [73, 106]. На протяжении быстрой фазы сна у здоровых добровольцев наблюдалось удлинение интервала QTc, сопряженное с симпатической активацией [137]. Вместе с тем, значения индекса вариабельности QT, отражающие асинхронность реполяризации отдельных участков миокарда, в фазу медленного и быстрого сна не отличались [245, 246]. Различные нарушения сна, в том числе прерывистый сон и уменьшение его продолжительности, приводят к замедлению и неомогенности биоэлектрических процессов в сердце. К такому выводу пришли исследователи при оценке эффектов лишения (депривации) сна на ЭКГ показатели у здоровых добровольцев [177]. Уже через одну ночь в изучаемой группе, где пациентов лишали сна, наблюдалось удлинение интервала QTc и увеличение QTd, по сравнению с группой контроля.

Имеются сведения о взаимосвязи между изменениями электрофизиологических процессов в миокарде, временем и характером употребления пищи. Показано, что у обследованных после обеда регистрировалось укорочение интервала QTc, а после ужина – удлинение [117]. Употребление пищи с низким содержанием белка и полиненасыщенных жирных кислот, а также с избытком жиров животного происхождения повышает гетерогенность реполяризации [31, 94].

Ряд лекарственных препаратов удлиняет интервал QT. В литературе известно более 100 таких препаратов, причем их спектр постоянно расширяется [48]. Наиболее изучены антиаритмические, антигистаминные, противогрибковые и противомаларийные средства, общие анестетики, антибиотики, диуретики, нейролептики и антидепрессанты. Помимо медикаментов, электролитный дисбаланс способствует замедлению

процессов реполяризации в миокарде. Нарушение транспорта ионов калия, натрия, кальция и магния приводит к развитию жизнеопасных нарушений ритма сердца [31, 23, 51, 69, 240].

Выявлена взаимосвязь стратификационных факторов риска развития ССЗ с ЭНМ. Об этом свидетельствуют прямые корреляционные связи между производными интервала QT с уровнем общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [234, 143, 162], уровнем глюкозы [42, 43, 15, 142, 143] и индексом массы тела [215, 110]. Определена связь между вредными привычками и изменениями электрофизиологической активности сердца. В частности, курение одной сигареты [56] и чрезмерное употребление алкоголя у мужчин приводит к замедлению реполяризации по данным значений производных интервалов QT и JT [86, 253].

Наличие поражения органов-мишеней при АГ взаимосвязано с изменением биоэлектрических свойств сердца. Так, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [229], увеличение массы миокарда ЛЖ [233, 209] и прогрессирующее снижение функции почек [162, 219] положительно коррелировали с продолжительностью интервала QTc.

Известно о взаимосвязи между нарушениями дыхания и замедлением реполяризации миокарда. При дыхании с навязанной частотой во время бодрствования отмечалось повышение вариабельности интервала QT [18]. В начальную фазу эпизодов апноэ на протяжении сна зарегистрировано удлинение интервалов QT и QTc [107].

Из описанного выше следует, интервал QT является чрезвычайно лабильным показателем. В этой связи необходимо идентифицировать наиболее значимые предикторы его удлинения. В одной из клиник США разработана шкала оценки риска развития приобретенного удлинения интервала QTc (более 500 мс) у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар [239]. Данная шкала включает следующие факторы риска: возраст 68 лет и старше; женский пол; прием петлевых

диуретиков; уровень калия сыворотки крови 3,5 мэкв/л и менее; исходный интервал QTc 450 мс и более; острый инфаркт миокарда; прием одного или двух препаратов, удлиняющих интервал QTc; сепсис и хроническая сердечная недостаточность.

Итак, состояние электрической стабильности миокарда может быть нарушено при воздействии целого ряда причин. Вероятно, любой из рассмотренных выше факторов в определенных условиях может стать триггером для развития аритмий и ВСС. Подобные факторы риска реализуют свое действие через специфические патогенетические механизмы.

1.3. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда

В настоящее время одним из основополагающих патогенетических механизмов ЭНМ принято считать неоднородность электрофизиологических процессов, одновременно протекающих в сердце. Иными словами, одни участки миокарда находятся в разных фазах деполяризации, тогда как в других еще не завершилась реполяризация [9, 10, 24, 37]. Электрофизиологические процессы, протекающие асинхронно, на фоне структурно-функциональных изменений в миокарде создают условия для возникновения эктопических очагов (триггерная активность и аномальный автоматизм) и циркуляции волн возбуждения (от англ. re-entry – повторный вход волны возбуждения). Эти механизмы обуславливают аритмогенный характер ВСС [204, 160, 161, 124].

Фрагментированная биоэлектрическая активность миокарда связана с дисфункцией ионных каналов кардиомиоцитов. Дефект транспорта ионов приводит к нарушению образования и проведения импульсов. В частности, изменение трансмембранного калиевого тока, а также перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция способствуют замедлению второй и третьей фаз реполяризации, что предрасполагает к появлению ранних

постдеполяризации. Эти механизмы считаются одной из причин триггерной активности и аномального автоматизма. Морфофункциональным субстратом для возникновения аритмий по механизму re-entry являются гипертрофия и фиброз миокарда на фоне гипоксии и симпатической активации [11, 24, 204, 124, 37]. Рассмотрим отдельные звенья патогенеза ЭНМ при АГ и СОАГС.

1.3.1. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда при артериальной гипертензии

Патогенетические механизмы, способствующие ЭНМ при АГ, обусловлены ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Это понятие объединяет миокардиальный фиброз и гипертрофию миокарда [230, 130, 227, 151]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы считается одним из базовых механизмов при АГ [93]. Так, избыток альдостерона, обладая профибротическим эффектом, стимулирует развитие периваскулярного и интерстициального миокардиального фиброза. Периваскулярный фиброз приводит к эндотелиальной дисфункции, закупорке капилляров, а затем к возникновению микроскопических очагов ишемии и инфарктов. Очаги измененного миокарда впоследствии замещаются фиброзной тканью. Фибробласты подвергаются метаплазии в миофибробласты, которые синтезируют и накапливают коллагеновые волокна в межклеточном пространстве [88]. Диффузный интерстициальный миокардиальный фиброз, с одной стороны, способствует повышению жесткости миокарда и нарастанию диастолической дисфункции. С другой стороны, фиброзно-измененный миокард становится морфологическим субстратом электрической неомогенности сердца. Помимо этого, альдостерон истощает депо ионов калия и магния в кардиомиоцитах, что также предрасполагает к ЭНМ [230, 165].

Еще одним из механизмов, лежащих в основе ЭНМ при АГ, является вегетативный дисбаланс. Последний заключается в увеличении симпатических и уменьшении парасимпатических влияний на сердечно-

сосудистую систему [93, 151]. Наиболее выраженные проявления симпатической активации наблюдаются при сочетании АГ и ожирения [111, 178, 133]. Это связано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые часто сопутствуют ожирению. Избыточное количество висцеральной жировой ткани вызывает дополнительную стимуляцию симпатoadреналовой системы [211] и запускает каскад патологических реакций [195]. Это обеспечивается за счет синтеза и секреции адипоцитами целого спектра биологически активных субстанций, среди которых ангиотензиноген и лептин.

Существует мнение, что лептин участвует в регуляции электрофизиологических процессов в миокарде [145]. В эксперименте на крысах и у человека доказана способность лептина изменять экспрессию специфических белков клеток синусового узла. Исследователи объяснили подобное действие лептина через бета-адренорецепторы и стимуляцию симпатической иннервации сердца. Блокада бета-адренорецепторов вызывала резкое увеличение уровня лептина в крови, что приводило к выраженной брадикардии и удлинению реполяризации.

Как известно, симпатическая активация при АГ взаимосвязана с развитием гипертрофии миокарда [112, 74], которая вносит свой вклад в замедление биоэлектрических процессов [233, 209, 254, 222]. Гипертрофия миокарда сопровождается изменением его архитектоники с разрывом волокон и повреждением межклеточных контактов. Часть из них разрушается, замещаясь фибробластами и адипоцитами, следовательно, уменьшается масса функционально активной ткани сердца, обладающей биоэлектрическими свойствами. Помимо этого, в гипертрофированных кардиомиоцитах снижается плотность натриевых и калиевых ионных каналов [140, 130], увеличивается проницаемость аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов. Эти процессы приводят к снижению концентрации внутриклеточного калия [76, 161]. Подобная дезорганизация миокарда

предрасполагает к его электрическому ремоделированию, которое проявляется замедлением проводимости, появлением ранних постдеполяризаций и однонаправленного блока при распространении волн возбуждения [134, 108, 124, 130].

Таким образом, морфофункциональным субстратом для возникновения ЭНМ при АГ служит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперсимпатикотония, а также связанные с ними миокардиальный фиброз и гипертрофия миокарда. Особое место в развитии ЭНМ занимает абдоминальное ожирение и способность жировой ткани принимать участие в патологическом метаболизме при АГ.

1.3.2. Патогенетические механизмы электрической нестабильности миокарда при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна

В основе ЭНМ при СОАГС лежат взаимосвязанные между собой патогенетические механизмы [203, 152]: перепады внутригрудного давления, микропробуждения и гипоксия (рисунок 1). В момент обструктивного апноэ, на фоне коллапса мягких тканей глотки, грудная клетка совершает дыхательные движения, что способствует росту избыточного отрицательного внутригрудного давления [78]. В результате перепада давления в грудной полости нарастает трансмуральный градиент между предсердиями, желудочками и аортой. Это вызывает гемодинамическую нестабильность: нарушение расслабления и наполнения ЛЖ. Сочетание увеличения постнагрузки и снижения преднагрузки на ЛЖ приводит к снижению ударного объема и сердечного выброса [247, 132]. В эксперименте установлено, что острое растяжение миокарда активирует механоуправляемые кальциевые каналы, вызывая перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция. Вследствие чего появляются ранние постдеполяризации, лежащие в основе аритмогенеза [241, 11, 24]. Избыточное внутригрудное давление провоцирует не только нарушение реполяризации, но и симпатическую активацию [146].



Рисунок 1. Патогенетические механизмы ассоциации синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна и внезапной сердечной смерти, адаптировано по Rossi V.A. et al., 2013 [203].

Последняя сопровождается повышением уровня АД в конце эпизодов обструктивных апноэ [224]. Примечательно, что во время центральных апноэ подобные изменения не регистрируются [146].

Микропробуждения головного мозга при СОАГС возникают вследствие нарастающего уровня гипоксии и гиперкапнии. Подобная реакция мозга обеспечивает восстановление нормальной вентиляции легких и газового состава крови. В момент микропробуждения описаны эпизоды острой симпатической активации и подавление тонуса блуждающего нерва [223, 129]. Это приводит к повышению уровня катехоламинов в плазме крови, повышению АД, ЧСС, коронарному вазоспазму и образованию в миокарде микроскопических очагов ишемии с замедлением реполяризации

[243, 63]. Со временем симпатическая активация у больных СОАГС закрепляется и сохраняется во время бодрствования. Клинически это проявляется гиперкинетическим типом гемодинамики: синусовой тахикардией и АГ [225, 169].

Интермиттирующая гипоксия и реоксигенация сопровождаются образованием супероксида – активной формы кислорода, индуцирующей реакции оксидативного стресса [183, 156]. С одной стороны, молекулы супероксида повреждают мембраны кардиомиоцитов, в результате нарушаются ионные токи и изменяется трансмембранный потенциал митохондрий [72]. С другой стороны, при взаимодействии супероксида и оксида азота образуется пероксинитрит, напрямую повреждающий эндотелий сосудов. В итоге, нарушается оксид азота-зависимая вазодилатация и увеличивается уровень мощного пептида-вазоконстриктора – эндотелина-1. Оксидативный и нитрозативный стресс в сосудистой стенке являются определяющими факторами эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [119, 92]. Помимо этого, активные формы кислорода, воздействуя на каротидные синусы и мозговое вещество надпочечников, вызывают симпатическую активацию [135, 205]. Таким образом, гипоксия через каскад реакций оксидативного стресса и воспаления индуцирует ультраструктурное ремоделирование миокарда, нарушается его гомогенность и развивается ЭНМ.

Из описанного выше следует, что патогенетические механизмы развития ЭНМ при СОАГС связаны с гипоксией, симпатической активацией, оксидативным стрессом, системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Все эти патологические процессы способствуют структурному и электрическому ремоделированию сердца, предрасполагая к возникновению жизнеопасных аритмий по известным механизмам.

1.4. Длительность интервалов QT и JT при артериальной гипертензии и синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна

1.4.1. Длительность интервалов QT и JT при артериальной гипертензии и ожирении

АГ признана ведущим фактором риска и прогрессирования ССЗ, которые занимают более 55% в структуре общей смертности в России. Распространенность АГ среди взрослого населения нашей страны составляет около 40%, при этом у мужчин выше и в некоторых регионах достигает 47%, тогда как у женщин примерно 40% [53]. АГ считается второстепенным фактором риска ВСС [2]. Есть основания предполагать, что мужчины с АГ в большей степени подвержены риску развития ЭНМ и фатальных аритмий [36, 38].

В ряде исследований у больных АГ доказана взаимосвязь между замедлением биоэлектрических процессов и гипертрофией миокарда ЛЖ [157, 186, 199, 175], а также ожирением [189, 221]. По данным Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым фактором риска ВСС [114]. У больных АГ увеличение массы миокарда ЛЖ ассоциируется с удлинением интервалов QT [47, 190, 254], JT [199, 208] и увеличением QTd [65, 176, 192].

Имеются сведения, что при определенном типе гипертрофии миокарда его электрофизиологические параметры различаются. При эксцентрическом типе гипертрофии миокарда ЛЖ наблюдались значительно бóльшие значения QTd и JTd [206]. Однако интервал QTc удлинялся прямо пропорционально увеличению массы миокарда ЛЖ как при концентрическом, так и при эксцентрическом типе гипертрофии [136]. В результате, наличие гипертрофии миокарда сопряжено с замедлением и неомогенностью процессов реполяризации, что увеличивает риск жизнеопасных аритмий [128], по некоторым оценкам, на 33% у мужчин и на 21% у женщин [114].

Изучалась взаимосвязь между уровнем АД и электрофизиологическими процессами в миокарде. Оказалось, что с повышением уровня АД происходит увеличение значений QTc [182] и QTd [207, 209, 100]. На фоне антигипертензивной терапии наблюдалось уменьшение этих показателей [39, 155].

Как показали результаты рассмотренных выше исследований, наличие АГ ассоциируется с замедлением биоэлектрических процессов в миокарде. Вероятно, следует ожидать высокую выявляемость удлиненных интервалов QT и JT в этой группе больных. Действительно, в небольших исследованиях более половины пациентов с АГ имели удлиненный интервал QTc [162, 57]. Так, при обследовании больных АГ (n=59) с гипертрофией миокарда ЛЖ и без нее, удлиненный интервал QTc выявлялся в 69% [162]. У пациентов с впервые диагностированной АГ (n=140) удлиненный интервал QTc выявлялся в 52,1%, увеличенная QTd – в 36,4% [57].

В последнее время обсуждается взаимосвязь между АГ, ожирением и риском ВСС [55]. Известно, что больные с ожирением имеют плохой прогноз в отношении ССЗ. Среди мужчин с ожирением наблюдается высокая выявляемость АГ в диапазоне 42-67% [71, 236]. Согласно результатам Фрамингемского исследования, у мужчин с ожирением риск смерти выше в 6-12 раз [96]. Возможно, в основе этой взаимосвязи лежит замедление электрофизиологических процессов в миокарде при ожирении. Установлено, что больные с ожирением, в отличие от лиц с нормальным весом, имеют большие значения интервала QTc и QTd. Со снижением массы тела происходит уменьшение указанных параметров [172].

Интересные результаты получены при изучении длительности интервала QTc у больных АГ с гипертрофией миокарда и/или с ожирением [189]. Авторы констатировали, что наибольшую длительность интервала QTc имеют пациенты с одновременным сочетанием всех патологических состояний. После снижения массы тела и нормализации АД

регистрировалось уменьшение интервала QTc. Аналогичные результаты получены в ряде проспективных наблюдений [215, 164, 60]. Кроме того, среди лиц с АГ наибольшие значения QTd и JTd наблюдались при наличии абдоминального ожирения и гипергликемии [44]. В литературе имеются сведения, объясняющие выявленные взаимосвязи. При увеличении жировой ткани на 20-36% от массы тела происходит ремоделирование сердца по известным механизмам, что предрасполагает к замедлению электрофизиологических процессов [154].

Таким образом, наличие АГ, гипертрофии миокарда ЛЖ и ожирения у больных повышает риск удлинения интервалов QT и JT на ЭКГ, что может ухудшать прогноз. Высокая частота выявляемости АГ в сочетании с ожирением определяет необходимость изучения гендерных различий продолжительности интервалов QT и JT, а также идентификации больных с удлинением этих показателей.

1.4.2. Длительность интервалов QT и JT при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна

СОАГС является чрезвычайно значимой проблемой общественного здравоохранения. Распространенность этой патологии в общей популяции высока и продолжает увеличиваться [184, 101]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, частота СОАГС варьирует в диапазоне 3-18% у мужчин [250, 70, 168, 184] и 2-17% у женщин [250, 121, 184, 101]. В отечественном исследовании показано, что среди лиц с жалобами на привычный храп и прерывистое дыхание во сне СОАГС диагностируется у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [45].

СОАГС, АГ и ожирение представляют собой тесно взаимосвязанную сопутствующую патологию, которая преобладает у мужчин [13, 20, 21, 26]. Известно, что более 50% больных СОАГС имеют документированные ССЗ [27, 181, 131], при этом АГ выявляется в 50-60% [26, 115, 95, 237]. Примерно

60% лиц с избыточной массой тела [251] и 70% с ожирением имеют обструктивные нарушения дыхания во сне [141, 188, 185].

В связи с высокой распространенностью и социальной значимостью СОАГС, обсуждается самостоятельная роль этого состояния в развитии ВСС. Вместе с тем, обзоры литературы, обобщающие сведения о взаимосвязи между СОАГС и ВСС, на русском языке единичные [8, 30]. К одним из патогенетических механизмов ВСС при СОАГС относятся замедление и негомогенность реполяризации в миокарде [203], что отражается на ЭКГ удлинением интервала QT и увеличением его дисперсии.

В ряде исследований [107, 97, 248, 75, 217] изучалась длительность интервала QT и его производных у пациентов с СОАГС и без сопутствующих заболеваний. Так, установлена взаимосвязь между изменениями длительности интервалов RR, QT, QTc и обструктивными нарушениями дыхания во сне [107]. Интервалы RR удлинялись на протяжении эпизодов апноэ и укорачивались в фазу гипервентиляции. Интервалы QT и QTc удлинялись только в начале эпизодов апноэ, а в фазу гипервентиляции значительно укорачивались. Более того, замедление процессов реполяризации у больных СОАГС сохраняется во время бодрствования [217]. Подобное заключение сделано при сопоставлении результатов ЭКГ покоя, записанной в период бодрствования, у больных СОАГС и здоровых добровольцев. Наличие СОАГС ассоциировалось с более длительным интервалом QTc [217] и более высокими значениями QTd [97, 248]. При моделировании СОАГС во время сна на здоровых добровольцах, происходило удлинение реполяризации в миокарде по данным значений интервала QTc [75].

Изучалось влияние обструктивных нарушений дыхания во сне на биоэлектрическую активность миокарда у больных с врожденным синдромом удлиненного интервала QTc [218]. Сравнительный анализ показал, что в группе больных с врожденным синдромом удлиненного

интервала QTc в сочетании с СОАГС, в отличие от не имеющих СОАГС и здоровых добровольцев, регистрировалась наибольшая длительность интервала QTc во время сна и бодрствования.

В итоге, результаты выше перечисленных работ подтвердили гипотезу о роли нарушений дыхания во сне в замедлении процессов реполяризации миокарда. Авторы минимизировали воздействие вмешивающихся факторов, исключив пациентов с сопутствующими заболеваниями и патологическими состояниями.

По данным ряда других исследований [148, 64, 66, 83, 62], наличие СОАГС у больных предрасполагает к замедлению электрофизиологических процессов в миокарде независимо от наличия коморбидной кардиоваскулярной и эндокринной патологии. Показано, что пациенты с ишемической болезнью сердца, АГ и сахарным диабетом 2 типа имели бóльшую продолжительность интервала QTc только при наличии СОАГС, по сравнению с группой контроля [148, 83].

Сообщалось, что для больных АГ и СОАГС характерно преобладание симпатических влияний на синусовый ритм над вагусными по данным показателей спектрального анализа вариабельности интервалов RR [49, 64, 62], более высокие значения показателей динамичности [64] и вариабельности интервала QT [246]. В другом исследовании при сочетании АГ, гипертрофии миокарда ЛЖ и СОАГС у пациентов регистрировалось удлинение интервала QT. Однако связь между показателями гипертрофии миокарда ЛЖ и продолжительности реполяризации не подтвердилась [66].

Имеются сведения о выявляемости удлиненного интервала QTc у больных АГ в сочетании с обструктивными и центральными нарушениями дыхания во сне [52]. Так, среди обследованных мужчин (n=148, средний возраст 53 лет) удлиненный интервал QTc регистрировался в 22% (n=32), при этом половина из них имели СОАГС тяжелой степени. Следует отметить, что у трети из анализируемой выборки диагностированы ассоциированные с АГ

клинические состояния, которые могут вносить вклад в замедление реполяризации миокарда.

Анализ результатов выше представленных исследований показал, что у пациентов с СОАГС интервал QT и его производные имели бóльшую продолжительность в отличие от групп сравнения. Подобная взаимосвязь наблюдалась как при наличии сопутствующих заболеваний, так и в их отсутствии. Есть основания предполагать высокую распространенность удлиненного интервала QTc среди больных СОАГС. Тем не менее, чтобы это уточнить, необходимы дальнейшие исследования.

В последнее десятилетие прослеживается устойчивое возрастание интереса исследователей к изучению изменений биоэлектрической активности миокарда в зависимости от степени тяжести СОАГС. Как известно, индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) и уровень сатурации кислорода крови отражают степень тяжести СОАГС [61]. Доказано, что ИАГ 20/ч и более, а также среднее и минимальное значение сатурации кислорода крови, соответственно, менее 93% и 78% являются независимыми предикторами ВСС [104]. К настоящему времени накоплена информация о том, что с увеличением ИАГ происходит замедление реполяризации в миокарде. Основные работы, касающиеся этой взаимосвязи, обобщены в таблице 1. Следует отметить, что во всех приведенных исследованиях, изучались немногочисленные выборки пациентов с СОАГС средней и тяжелой степени, большую часть из которых составляли мужчины. Кроме того, преобладали пациенты с избыточной массой тела или ожирением, а также с сопутствующими ССЗ.

Для изучения длительности интервала QT авторы использовали различные методы регистрации ЭКГ. Более ранние работы [167, 97, 98] основывались на данных поверхностной ЭКГ в 12 отведениях, записанной во время бодрствования пациентов.

Таблица 1.

**Результаты исследований по взаимосвязи между производными
интервала QT и индексом апноэ-гипопноэ**

Авторы исследования	Метод регистрации ЭКГ	Изучаемые показатели	Корреляционная связь с ИАГ	
			r	p
Nakamura T. et al., 2004 [167]	П (12)	QTcd	0,38	< 0,01
Dursunoglu D. et al., 2005 [97]	П (12)	QTcd	0,95	< 0,001
Dursunoglu D. et al., 2007 [98]	П (12)	QTcd	0,91	< 0,001
Aytemir K. et al., 2007 [64]	ХМ (3)	QTарех/RR	0,33	< 0,005
Baumert M. et al., 2008 [67]	ХМ (2)	QTvar	0,60	< 0,005
Çiçek D. et al., 2012 [83]	ХМ (7)	QTc	0,44	< 0,03
Shamsuzzaman A.S. et al., 2015 [218]	ХМ (12)	QTc	0,27	< 0,05

Примечание: П – поверхностная ЭКГ, ХМ – холтеровское мониторирование ЭКГ, () – в скобках указано количество отведений ЭКГ, QTc – скорректированный интервал QT, QTcd – дисперсия интервала QTc, QTарех/RR – показатель динамичности интервала QT, QTvar – показатель вариабельности интервала QT, r – коэффициент корреляции, p – уровень достоверности.

Затем исследователи [64, 67, 83, 218] стали анализировать в автоматическом режиме записи холтеровского мониторирования ЭКГ как на протяжении бодрствования, так и во время ночного сна. Однако авторы применяли различные системы отведений ЭКГ (от 2-х до 12). Известно, с увеличением числа отведений ЭКГ значительно расширяются возможности выявления нарушений биоэлектрических процессов в миокарде.

В качестве ЭКГ показателей, отражающих реполяризацию миокарда, изучались (таблица 1): дисперсия QTc [167, 97, 98], показатели динамичности [64] и вариабельности интервала QT [67], длительность QTc [83, 218]. Во всех представленных исследованиях авторы установили достоверные

положительные корреляционные связи между изучаемыми показателями и ИАГ.

Крайне мало опубликовано работ по взаимосвязи между ЭКГ показателями реполяризации миокарда и количеством эпизодов десатурации во время сна. Так, выявлена положительная корреляционная связь средней силы между индексом десатурации и дисперсией QTc ($r=0,48$; $p<0,01$) [97]. Определена положительная корреляционная связь средней силы между индексом десатурации и скорректированными интервалами QT и TrTe ($r=0,44$; $p<0,01$ и $r=0,51$; $p<0,001$, соответственно) [202].

В рассмотренных выше двух исследованиях, авторы показали, что удлинение интервала QT на ЭКГ происходит при увеличении количества эпизодов обструктивных апноэ-гипопноэ за час сна и нарастании уровня ночной гипоксемии. К сожалению, работы по изучению длительности интервала JT у больных СОАГС в доступной литературе нам не встретились.

1.5. Динамика показателей электрической нестабильности миокарда на фоне неинвазивной респираторной поддержки во время сна

В 70-80-х гг. XX века появились одни из первых описаний жизнеопасных нарушений ритма сердца во время сна у пациентов с СОАГС [238, 113]. Подобные нарушения устранялись при восстановлении нормального дыхания во время сна после наложения трахеостомы или введения атропина [238]. Эти результаты явились основанием к предположению о том, что СОАГС способствует ЭНМ и вегетативному дисбалансу, которые клинически проявляются жизнеопасными аритмиями. Для решения этой проблемы потребовалось внедрение принципиально нового метода лечения СОАГС [231] – PAP-терапия во время сна.

В настоящее время PAP-терапия является «золотым» стандартом лечения СОАГС средней и тяжелой степени [61]. Суть этого метода заключается в предотвращении коллапса верхних дыхательных путей на

уровне глотки, тем самым обеспечивается нормальная вентиляция легких и газовый состав крови на протяжении сна. Ряд исследователей полагает, что эффективное лечение СОАГС позволит уменьшить продолжительность интервала QT и, следовательно, снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и риск ВСС [200, 98, 203, 212]. Данные по влиянию PAF-терапии на процессы реполяризации в миокарде находятся на этапе накопления.

В начале 90-х гг. XX века показано, что PAF-терапия у мужчин приводила к устранению обструктивных апноэ, а также связанных с ними удлиненных интервалов RR, QT и QTc [107]. В дальнейшем, интерес исследователей привлекло влияние краткосрочного и долгосрочного лечения на показатели реполяризации миокарда.

В одной из первых работ авторы изучали эффект PAF-терапии на повышенные значения QTd и симпатические влияния на сердце у мужчин с СОАГС [167]. Симпатические влияния на сердце оценивали с помощью депонирования радиофармпрепарата метаиодобензилгуанидин. Установлено, что на фоне PAF-терапии в течение одной ночи уменьшились значения QTd независимо от симпатических влияний на сердце. В другой работе также подтверждено уменьшение продолжительности производных интервала QT у пациентов с СОАГС под влиянием PAF-терапии в течение одной ночи [200].

Несколько позже опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PAF-терапии [202]. В исследование включены пациенты с СОАГС и сопутствующими ССЗ. В изучаемой группе PAF-терапия проводилась в терапевтическом режиме, в группе контроля – в субтерапевтическом. После двух недель PAF-терапии (около 6 часов каждую ночь) у пациентов в изучаемой группе, в отличие от группы контроля, уменьшилась продолжительность скорректированных интервалов QT и TrTe. После прекращения лечения наблюдалось увеличение значений анализируемых параметров.

Особый интерес представляет работа по влиянию долгосрочной РАР-терапии на электрофизиологические характеристики миокарда [98]. В этом исследовании оценивались эффекты лечения в течение шести месяцев на дисперсию QTc у больных СОАГС. В группе пациентов, использовавших РАР-терапию на протяжении каждой ночи не менее 3,5 часов, наблюдалось достоверное уменьшение значений дисперсии интервала QTc. В группе пациентов с низкой приверженностью к лечению различия значений этого показателя не достигали уровня достоверности.

Изучено влияние долгосрочной РАР-терапии не только на параметры реполяризации миокарда, но и на показатели функции ЛЖ [84]. На фоне лечения в течение трех месяцев у больных СОАГС регистрировалось уменьшение значений интервала QTc и QTd. Вместе с тем, по данным трансторакальной эхокардиографии, наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ и уменьшение давления в легочной артерии. Однако на систолическую функцию ЛЖ выраженного эффекта терапия не оказала.

В 2016 году опубликованы результаты первого многоцентрового исследования MOSAIC (Multicentre Obstructive Sleep Apnoea Interventional Cardiovascular). Авторы оценивали влияние РАР-терапии (в среднем 2,7 ч каждую ночь) на ЭКГ параметры, в том числе интервал QTc и QTd [212]. В исследование включены больные СОАГС без чрезмерной дневной сонливости (n=303, 83% мужчины, средний возраст 58 лет). Сравнительный анализ не выявил статистически значимой динамики изучаемых показателей. По мнению авторов, это связано с рядом существенных ограничений. Во-первых, наблюдалась высокая вариабельность изучаемых параметров при их ручном подсчете на ЭКГ покоя. Во-вторых, низкая приверженность пациентов к РАР-терапии и недостаточное время ее использования на протяжении каждой ночи. В-третьих, наличие сопутствующих заболеваний и прием препаратов, влияющих на биоэлектрические процессы в миокарде.

Таким образом, результаты немногочисленных исследований, опубликованных к настоящему времени, позволяют судить о положительном эффекте PAB-терапии при измененных процессах реполяризации в миокарде у больных СОАГС. Данные по влиянию этого метода лечения на электрофизиологические характеристики миокарда, полученные в единственном многоцентровом исследовании, противоречивы и требуют уточнения. Недостаточно изучена динамика интервалов QTc и JTc на фоне PAB-терапии у больных СОАГС и АГ. Остается открытым вопрос о роли PAB-терапии в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и риска ВСС.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе госпиталя Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Воронежской области» (начальник, полковник внутренней службы, д.м.н. Смольянинов С.В.) в период с 2014 по 2016 гг. План исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В дизайне исследования предусмотрено 4 этапа, которые схематично представлены на рисунке 2.

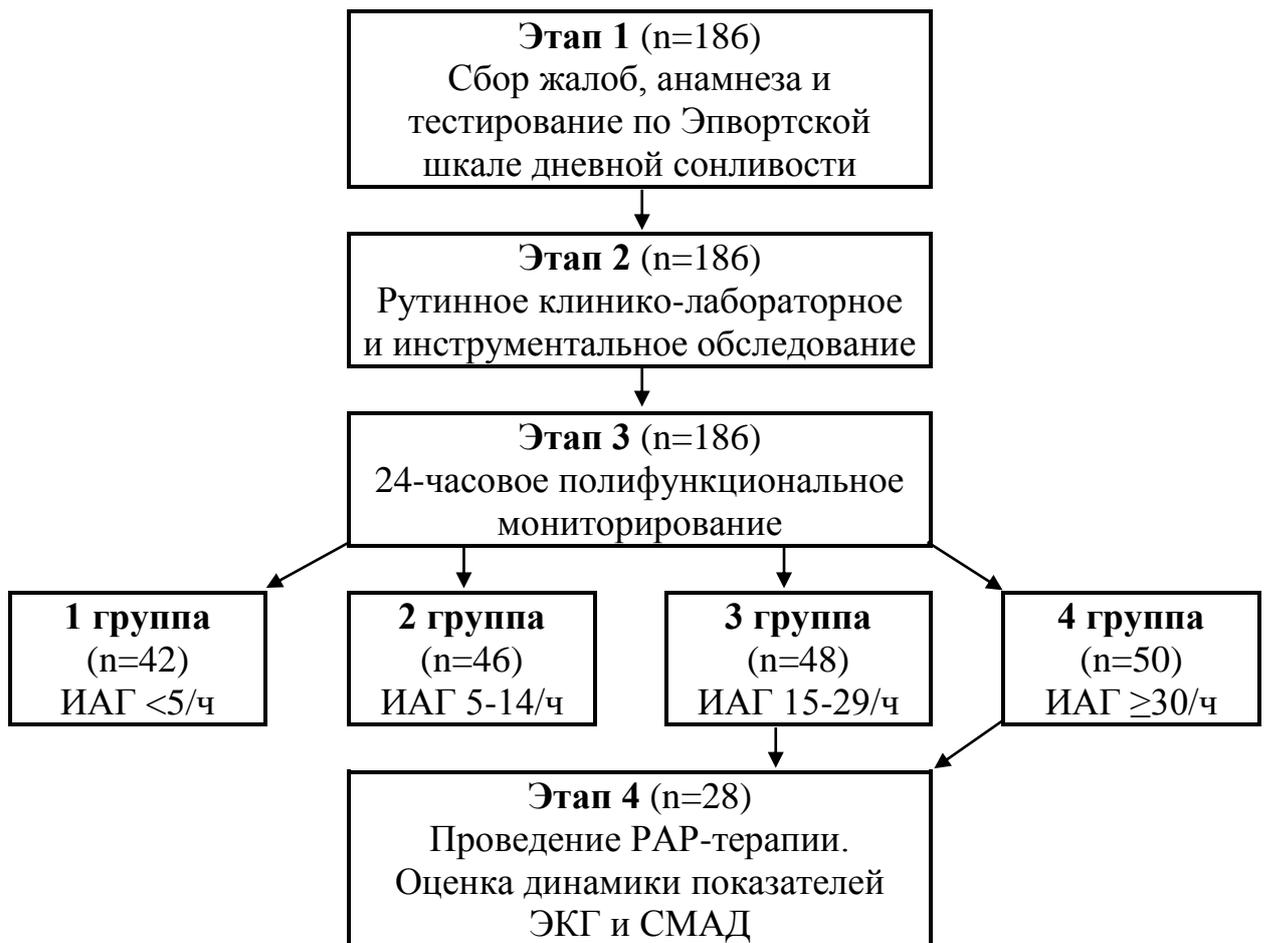


Рисунок 2. Этапы исследования

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. и жалобы на храп.

Критерии исключения из исследования: ассоциированные с АГ заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, клинически значимое поражение периферических артерий, хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии, тяжелая ретинопатия), сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, неврологические заболевания, постоянная форма фибрилляции предсердий, полные и неполные блокады ножек пучка Гиса, амплитудные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, прием антиаритмических (I и III классов), антигистаминных, психотропных препаратов и антибиотиков.

На первом этапе исследования проводили тщательный сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, наследственного и фармакологического анамнеза, выявление вредных привычек, анализ амбулаторных карт. Дополнительно всех пациентов тестировали по Эпвортской шкале дневной сонливости.

На втором этапе исследования выполнили физикальное, рутинное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. При объективном осмотре оценивали окружности шеи и талии. Окружность талии измеряли в положении пациента стоя, сантиметровую ленту накладывали горизонтально на середину расстояния между нижним краем ребер и вершиной гребня подвздошной кости. Определяли рост и массу тела с вычислением индекса массы тела по формуле Кетле: масса тела (кг) / рост (m^2) [35]. Уровень офисного АД измеряли на обеих руках по тонам Н.С. Короткова. Диагностику АГ осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского Медицинского Общества по АГ (2013) [53]. Проводили следующие лабораторные обследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. Определение показателей биохимического анализа крови (показателей липидного спектра, уровня

глюкозы, мочевой кислоты и креатинина) выполняли энзиматическим методом с помощью полуавтоматического анализатора «Clima MC-15» («RAL», Испания). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации эндогенного креатинина сыворотки крови по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [46]. Инструментальное исследование заключалось в регистрации поверхностной ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях и проведении трансторакальной доплер-эхокардиографии. Всем пациентам выполнено исследование глазного дна врачом-офтальмологом.

На третьем этапе исследования выполнили 24-часовое полифункциональное мониторирование. На основании значений ИАГ, всех пациентов разделили на 4 группы. Изучали ЭКГ показатели электрической нестабильности миокарда в группах.

На четвертом этапе исследования проводили краткосрочную PAF-терапию. Согласие дали 28 больных (с ИАГ ≥ 15 /ч), у которых оценивали динамику показателей ЭКГ и СМАД на фоне лечения при повторном 24-часовом полифункциональном мониторинге.

2.2. Общая характеристика пациентов

Обследовано 186 пациентов (все мужчины) в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст $M \pm SD$, $40,5 \pm 6,7$ лет) с впервые документированным повышением уровня офисного АД ≥ 140 и 90 мм рт. ст. и жалобами на храп при очередной ежегодной диспансеризации. В анализируемой выборке у каждого пациента определялось три и более фактора риска развития АГ. Частота их выявляемости перечислена в порядке убывания: гиперлипидемия ($n=176$; 95%), абдоминальный тип ожирения ($n=174$; 94%), отягощенный семейный анамнез по раннему развитию сердечно-сосудистой патологии ($n=102$; 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 данным анамнеза, в изучаемой выборке в единичных случаях отмечались синкопальные эпизоды (n=6; 3%) и ВСС близких родственников до 40 лет (n=4; 2%).

По уровню офисного АД, 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 амбулаторных карт, длительность наблюдения от момента выявления АГ до госпитализации в стационар составила от одного месяца до одного года (в среднем Me; P₂₅-P₇₅, 8 месяцев; 6-11 месяцев).

Согласно значениям ИМТ (по классификации ВОЗ, 1997), 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 документировано у 85 (46%) больных, из них поражение сердца – у 78 (92%), поражение почек – у 7 (8%). Патология сосудов сетчатки глаза не выявлялась ни разу. В итоге, диагноз гипертоническая болезнь I стадии установлен у 101 (54%), II стадии – у 85 (46%). При оценке риска в отношении сердечно-сосудистых осложнений по стратификационной шкале для больных АГ [53] выделены категории высокого (n=177; 95%) и очень высокого (n=9; 5%) суммарного сердечно-сосудистого риска.

Обследование у 99 (53%) больных проводили на фоне приема антигипертензивных препаратов, назначенных в терапевтическом стационаре согласно рекомендациям по АГ (2013) [53]. Продолжительность приема препаратов колебалась от одного до трех дней. Медикаментозное лечение включало препараты из следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n=77; 78%), тиазидные диуретики (n=56; 57%), бета-адреноблокаторы (n=25; 25%), антагонисты кальция (n=12; 12%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (n=2; 2%) и агонисты I₁-

имидазолиновых рецепторов ($n=2$; 2%). Монотерапия использовалась у 35 (35%), комбинированная терапия из двух препаратов – у 54 (55%) и из трех препаратов – у 10 (10%) больных.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись: хронический гастрит и дуоденит ($n=82$; 44%), хронический панкреатит ($n=78$; 41%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ($n=41$; 22%), хронический некалькулезный холецистит ($n=4$; 2%). На момент обследования сопутствующие заболевания были вне обострения.

Согласно значениям ИАГ, полученным при 24-часовом полифункциональном мониторинге, выборку разделили на 4 группы: в первую группу вошли 42 (22,6%) больных без СОАГС (ИАГ $<5/ч$) – группа контроля, во вторую 46 (24,7%) – с легкой степенью (ИАГ 5-14/ч), в третью 48 (25,8%) – со средней степенью (ИАГ 15-29/ч) и в четвертую 50 (26,9%) – с тяжелой степенью СОАГС (ИАГ $\geq 30/ч$). Общая характеристика обследованных в группах приведена в таблице 2.

Из представленных данных следует, что изучаемые группы сопоставимы по возрасту, уровню офисного ДАД и общей продолжительности сна на момент обследования. В 4-й группе, по сравнению с контрольной и остальными, наблюдался наименьший уровень $mSpO_2$ и наибольшие средние значения других показателей.

Усредненные значения $mSpO_2$ во всех группах находились в интервале от 90% до 94%, что свидетельствует об умеренной ночной гипоксемии. Клинически значимая ночная гипоксемия ($mSpO_2$ менее 90%) в целом в выборке определялась у 10% ($n=19$) больных, при этом усредненный уровень $mSpO_2$ составил $86,5 \pm 3,6\%$. Выявляемость клинически значимой ночной гипоксемии в группах была следующей: 28% ($n=14$) в 4-й, 6% ($n=3$) в 3-й, 4% ($n=2$) во 2-й и в группе контроля – ни разу. Различия достоверны между 4-й группой, контрольной и остальными ($p < 0,05$).

По средним значениям ИМТ и уровня офисного САД установлены достоверные различия между 4-й группой и контролем.

Таблица 2.

Общая характеристика пациентов (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
Окружность шеи, см	43,6±1,9	43,9±2,3	44,7±2,2	46,3±2,9^{1,2}
Окружность талии, см	113,3±12,2	112,7±11,9	120,5±12,2^{1,2}	121,1±9,5^{1,2}
Офисное САД, мм рт. ст.	144,3±8,1	149,7±9,9	149,8±12,8	153,1±14,5¹
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,6±4,7	94,9±8,8	96,3±7,3	96,1±9,4
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
mSpO ₂ , %	93,5±1,5	92,8±1,4	92,6±2,4	90,6±3,4^{1,2,3}

Примечание: ESS – Эпвортская шкала дневной сонливости (от англ. Epworth Sleepiness Scale); ^{1,2,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях (p<0,05) по критерию Краскела-Уоллиса.

По средним значениям окружностей шеи и талии определены достоверные отличия 4-й группы от 2-й и группы контроля. По средним значениям суммарного балла по Эпвортской шкале дневной сонливости выявлены достоверные отличия 4-й группы от 3-й и группы контроля. Во всех случаях p<0,05.

Все больные (n=186) предъявляли жалобы на храп каждую ночь. Избыточная и выраженная дневная сонливость, измеренная по Эпвортской шкале, определялась в 26% (n=49) случаев. Частота выявляемости этого симптома в группах перечислена в порядке убывания: 40% (n=20) в 4-й, 28%

(n=13) во 2-й, 23% (n=11) в 3-й и 12% (n=5) в группе контроля. Различия достоверны между 4-й группой, 2-й и контролем ($p < 0,05$).

2.3. Эпвортская шкала дневной сонливости

Эпвортская шкала дневной сонливости (от англ. Epworth Sleepiness Scale) разработана для выявления и измерения выраженности (слабой, средней или сильной) этого состояния. В анкете пациенту предлагается восемь разных жизненных ситуаций, в которых он оценивает степень дневной сонливости от 0 (отсутствие) до 3-х баллов (сильная сонливость). Затем баллы суммируют. Колебание суммарного балла может достигать от 0 до 24 баллов. Значение суммарного балла 0-10 баллов свидетельствует об отсутствии дневной сонливости, 11-15 баллов – избыточной и 16-24 балла – выраженной дневной сонливости [126].

2.4. Поверхностная электрокардиография

Поверхностную ЭКГ покоя регистрировали в 12 общепринятых отведениях со скоростью 50 мм/с на аппарате «Поли-Спектр-8/EX» (Нейрософт, Иваново, Россия). За час до исследования пациентам запрещалось курить, употреблять алкоголь, крепкий чай и кофе, выполнять интенсивные физические нагрузки. Обследование проводили пациенту после пятиминутного отдыха. В момент записи ЭКГ обследуемый находился в положении лежа на спине. На поверхностной ЭКГ оценивали ритм сердца, длительность интервалов RR и PQ, комплекса QRS, абсолютного и скорректированного интервала QT, морфологию T-волны и наличие амплитудных признаков гипертрофии миокарда ЛЖ. Длительность интервалов RR и абсолютного интервала QT измеряли во II стандартном отведении в трех последовательных кардиоциклах и рассчитывали средние значения. Затем с их помощью вычисляли скорректированный интервал QT по формуле (Bazett H.C., 1920; Taran I., 1947): $QT_c = QT / \sqrt{RR}$.

2.5. Трансторакальная доплер-эхокардиография

Трансторакальную доплер-эхокардиографию выполняли на аппарате Hitachi EUB-7000 (Япония) в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Оценку структуры, размеров и функции камер и клапанного аппарата сердца проводили в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации [14, 138].

По данным трансторакальной доплер-эхокардиографии анализировали следующие параметры: конечный диастолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, фракцию выброса ЛЖ (по формуле Teichholz L.E., 1976), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (пик E) и максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик A). С их помощью рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ для каждого пациента с учетом его возраста, роста и массы тела [46]. Гипертрофию миокарда ЛЖ диагностировали при значении индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 115 г/м^2 [53].

2.6. Полифункциональное 24-часовое мониторирование

Полифункциональное 24-часовое мониторирование проводили на программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия) в первые три дня госпитализации в стационар. Пациенту устанавливали портативный монитор, который одновременно регистрировал: динамическую ЭКГ, АД, реопневмограмму, двигательную активность (актиграмму), дополнительно во время сна – ороназальный поток воздуха и SpO_2 . Выполняли калибровку сигнала с датчиков: определяли положение тела, проводили дыхательную пробу и контрольное измерение АД. Подробное описание отдельных методов исследования приводится ниже. Обработку результатов осуществляли с

помощью программного обеспечения «КТ Result 3» (версия 3.4.206), при этом автоматический анализ дополнялся визуальным врачебным контролем.

При анализе полифункциональной мониторограммы выделяли периоды сна и бодрствования с учетом характера ЧСС, паттерна дыхания и двигательной активности, синхронно записанных с датчиков [28]. Участки сна во время смены положения тела пациента исключались из анализа. Цикл «сон-бодрствование» в каждом случае был индивидуальным.

2.6.1. Динамическая электрокардиография

Динамическую ЭКГ регистрировали в 12 отведениях на протяжении 24-х часов. В периоды сна и бодрствования учитывали следующие показатели: ритм сердца, средние, минимальные и максимальные значения ЧСС в 1 минуту, нарушения сердечного ритма и проводимости, средние, минимальные и максимальные значения интервалов QT, JT и их производных (QTc, JTs, QTd и JTd), а также средние значения временных и спектральных показателей ВРС.

Оценку наджелудочковой эктопической активности характерной (одиночная, парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия) и нехарактерной для здоровых лиц (пароксизмы наджелудочковой тахикардии и ускоренные наджелудочковые ритмы) проводили по В.М. Тихоненко (1996), градацию желудочковых нарушений ритма – по М. Ryan (1975). К частой наджелудочковой эктопической активности относили 30/ч экстрасистол и более, желудочковой – 10/ч и более. Анализ циркадной динамики аритмий выполняли по Л.М. Макарову (1996).

Длительность интервалов QT, JT и их производных анализировали в автоматическом режиме по восьми отведениям ЭКГ (II, III, V₁-V₆). Абсолютный интервал QT, отражающий продолжительность процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, измеряли от начала зубца Q до окончания зубца T в пределах одного кардиоцикла. Абсолютный интервал JT, характеризующий длительность процессов реполяризации

миокарда желудочков, измеряли от точки J до окончания зубца T в пределах одного кардиоцикла. Точку J определяли в месте перехода комплекса QRS в сегмент ST (рисунок 3).

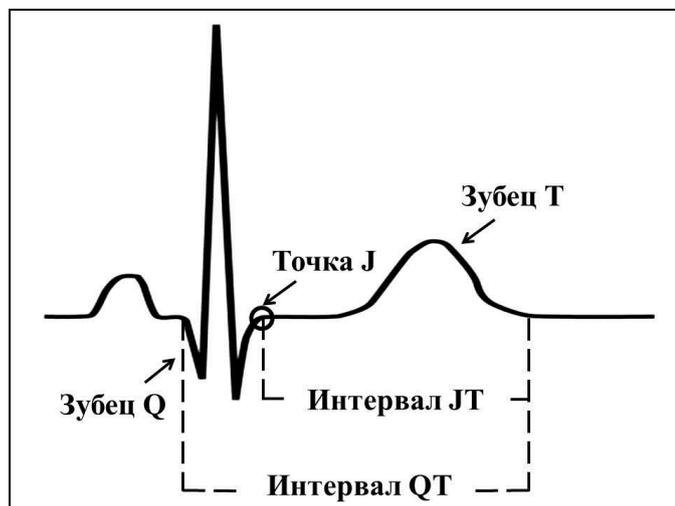
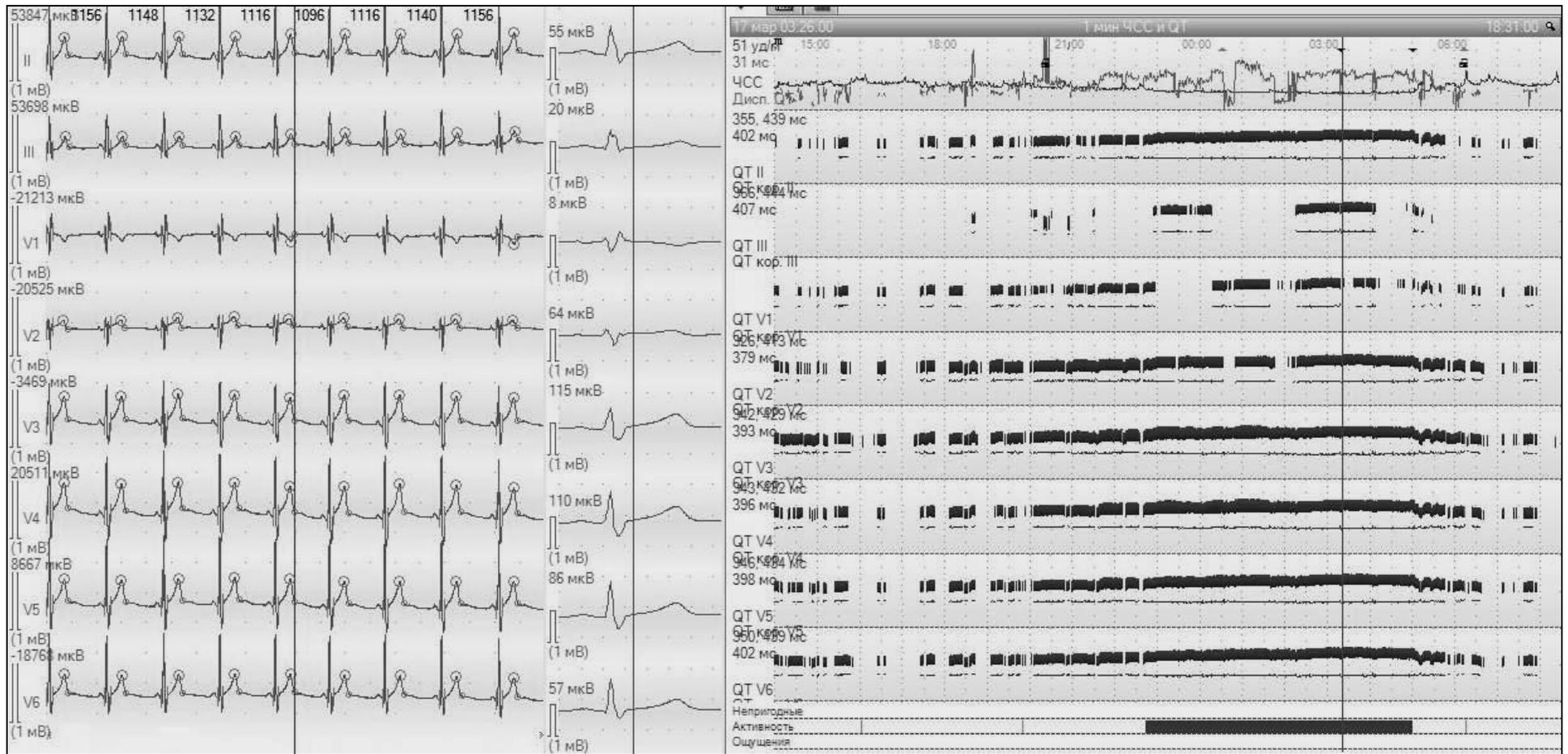


Рисунок 3. Определение интервалов QT и JT на электрокардиограмме

Корригированные интервалы QT (QTc) и, соответственно JT (JTc), рассчитывали по формуле указанной в главе 2.4. Значимое удлинение интервала QTc считали при его максимальных значениях ≥ 450 мс в течение 1 минуты и более [33, 197], незначимое – при достижении его максимальных значений ≥ 450 мс. Рассчитывали процент суммарного времени значимого удлинения интервала QTc относительно времени мониторингования (рисунок 4). Удлинение интервала JTc считали при его значениях ≥ 350 мс [199].

Дисперсию интервалов QT (QTd) и JT (JTd), являющуюся мерой негетомогенности процессов реполяризации миокарда, определяли как разницу между максимальным и минимальным значениями абсолютных интервалов QT и JT. Увеличение QTd расценивали как ≥ 60 мс [90], JTd – при значениях ≥ 55 мс [220].



Примечание: в левой части рисунка – 8 отведений электрокардиограммы (II, III, V₁-V₆), мВ – милливольт, мкВ – микровольт, штриховые вертикальные метки – начало и окончание комплекса QRS в кардиоцикле, круглые метки – вершина и окончание зубца Т в кардиоцикле; в правой части рисунка (сверху вниз) – тренд ЧСС в 1 минуту, тренды с временными областями анализа продолжительности интервала QT в каждом из 8 отведений электрокардиограммы, в строке «Активность» выделены эпизоды физической нагрузки в виде подъемов по лестнице (всего 3) и период сна.

Рисунок 4. Программа «KT Result 3», раздел «Интервал QT»

Временной и спектральный анализ variability интервалов RR проводили во все изучаемые периоды по следующим показателям. Из временных показателей ВРС оценивали среднее квадратичное отклонение всех интервалов RR (SDNN – standard deviation of all normal RR intervals), отражающее суммарную активность симпатического и парасимпатического звена вегетативной регуляции; значение интервалов RR длительностью более 50 мс, деленное на общее число интервалов RR (pNN50 – count divided by the total number of all NN intervals) и корень квадратный из суммы квадратов разниц между последовательными интервалами RR (RMSSD – the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals). Последние два показателя позволяют оценивать активность парасимпатических модуляций. Из спектральных параметров ВРС учитывали мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF – very low frequency), характеризующую церебральные симпатические влияния на сердце. Мощность спектра в диапазоне низких частот (LF – low frequency), отражающую активность вазомоторного центра симпатического отдела вегетативной нервной системы. Мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF – high frequency), являющуюся показателем вагусных влияний дыхательного и сосудистого центра. Рассчитывали соотношение мощности низкочастотных колебаний к высокочастотным (LF/HF), характеризующее баланс между симпатoadреналовыми и парасимпатическими влияниями на синусовый ритм. Интерпретацию результатов проводили на основании стандартов (1996) Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [149], а также Национальных российских рекомендаций (2013) по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [33].

2.6.2. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли аускультативным (по тонам Короткова Н.С.) и осциллометрическим методами в

автоматическом режиме. АД измеряли на левой руке с помощью манжеты, выбор которой осуществляли в соответствии с окружностью плеча обследуемого: от 22 до 32 см – использовали манжету стандартного размера, более 32 см – манжету большого размера.

Показатели СМАД регистрировали с интервалами в 15 минут (с 7.00 до 23.00 ч) и 30 минут (с 23.00 до 7.00 ч). Отдельно в дневные и ночные часы рассчитывали: средние значения САД и ДАД, индексы времени гипертензии (ИВ), а также суточный индекс (СИ). Нормальными значениями считали [171]: 1) среднедневной уровень САД и ДАД менее 135 и 85 мм рт. ст., средненочной – менее 120 и 70 мм рт. ст., 2) ИВ днем и ночью для САД и ДАД менее 20% во всех случаях. Согласно значениям СИ, различали следующие типы суточных профилей САД и ДАД: СИ 10-20% – оптимальное ночное снижение АД («dipper»), СИ менее 10% – недостаточное ночное снижение АД («non-dipper»), СИ менее 0% – ночная гипертензия («night-reaker») и СИ более 20% – избыточное снижение АД в ночные часы («over-dipper»).

2.6.3. Кардиореспираторное мониторирование во время сна

Кардиореспираторное мониторирование во время сна осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Одновременно с динамической ЭКГ и СМАД регистрировали (с ЭКГ электродов): 2 отведения реопневмограммы (грудное и брюшное дыхание), актиграмму и положение тела с помощью акселерометра. Датчик регистрации ороназального потока (носовую канюлю) и портативный пульсоксиметр пациенты накладывали самостоятельно перед сном после предварительного инструктажа.

При анализе результатов оценивали следующие показатели: общую продолжительность сна; наличие, количество, тип эпизодов апноэ и гипопноэ продолжительностью 10 с и более; минимальные, средние и среднемаксимальные значения SpO_2 ($minSpO_2$, $mSpO_2$ и $maxSpO_2$); ИАГ и

индекс гипоксемии (ИГ).

Автоматический поиск респираторных событий проводился в период сна, при этом дополнялся визуальным врачебным контролем. Дифференцировку эпизодов апноэ и гипопноэ проводили по соотношению амплитуд сигнала на основании практических рекомендаций Американской Академии Медицины Сна (American Academy of Sleep Medicine) [61]. Эпизоды апноэ определяли при снижении амплитуды сигнала по спирограмме на 90% и более относительно базового значения, эпизоды гипопноэ – на 30%-90%. Дифференцировка эпизодов апноэ на типы (центральное или обструктивное) выполнялась в случае, если его продолжительность достигала 25 с и более. Центральное апноэ диагностировалось при полном снижении амплитуды сигнала одновременно на спирограмме и реопневмограмме. Границей поиска центрального апноэ являлось менее 20% времени, при котором наблюдались дыхательные движения грудной клетки внутри эпизода апноэ на спирограмме.

Обструктивное апноэ определялось при полном снижении амплитуды сигнала на спирограмме и сохраняющихся колебаниях реопневмограммы. Граница определения обструктивного апноэ составляла более 55% времени, при котором сохранялись дыхательные движения грудной клетки внутри эпизода апноэ на спирограмме.

ИАГ рассчитывали в автоматическом режиме по формуле [61]: сумма эпизодов апноэ и гипопноэ / общая продолжительность сна (минуты) \times 60. ИГ вычисляли как среднее число эпизодов десатурации на 3% и более в час за время сна, пригодное для анализа SpO₂.

Диагностику СОАГС проводили в случае, если суммарное число обструктивных эпизодов апноэ и гипопноэ составляло более 50% от общего количества респираторных событий, а суммарный ИАГ достигал 5/ч и более [61]. Степень тяжести СОАГС оценивали по величине ИАГ: 5-14/ч – легкая степень, 15-29/ч – средняя степень, 30/ч и более – тяжелая степень.

Клинически значимую ночную гипоксемию диагностировали при уровне minSpO_2 менее 75% и/или mSpO_2 менее 90% [34].

Существуют некоторые ограничения применения портативных мониторов в диагностике нарушений дыхания во сне, что связано с отсутствием регистрации электроэнцефалограммы. Во-первых, невозможно различить стадии сна и мозговые активации, ассоциированные с апноэ, во-вторых, затруднена диагностика эпизодов гипопноэ. Несмотря на имеющиеся ограничения, диагностическая система позволяет определить тип апноэ, их связь с положением тела пациента в постели, нарушениями сердечного ритма и проводимости, выявить ночную гипоксемию. Обработка результатов требует меньших затрат и времени.

2.7. Неинвазивная респираторная поддержка во время сна

РАР-терапию во время сна проводили в условиях стационара. Для этой цели использовали аппарат «Somnoblance» (Weinmann, Германия) в автоматическом режиме титрации положительного давления воздуха. Применяли следующие опции: плавный старт, увлажнение и подогрев вдыхаемого воздуха через назальную маску, снижение давления на выдохе. Обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения «Weinmann Support» (версия 1.11 SP 1).

Показания для проведения пробной РАР-терапии (ИАГ $\geq 15/\text{ч}$) имели 98 (53%) больных из 186 обследованных. Во всех случаях противопоказания к данному методу лечения отсутствовали (перенесенные травмы и оперативные вмешательства на среднем и внутреннем ухе, головном мозге, пневмоторакс и буллезная болезнь легких в анамнезе). При этом учитывали субъективные ощущения и добровольное желание каждого больного продолжить или прекратить лечение. В итоге, после вводного инструктажа или одной ночи лечения 70 больных досрочно выбыли из исследования по различным причинам. Наиболее частыми причинами для прекращения

лечения были следующие: дискомфорт при нахождении в назальной маске (n=31; 44%), субъективное ощущение «давления на уши» (n=23; 33%), не почувствовали эффекта от терапии (n=12; 17%) и появление риносинусита (n=4; 6%).

Таким образом, нам удалось достигнуть приверженности к лечению у 28 больных в возрасте от 29 до 53 лет (средний возраст $40,9 \pm 5,4$ лет). Продолжительность лечения составила от двух до 11 ночей (в среднем 5 ночей). У 21 из 28 больных РАР-терапия проводилась на фоне медикаментозного лечения – комбинированной антигипертензивной терапии двумя лекарственными препаратами: 1) эналаприл или периндоприл и индапамид (n=16); 2) эналаприл и бисопролол (n=5).

Оценку эффективности РАР-терапии проводили на основании значений ИАГ, индексов обструктивных и центральных апноэ (соответственно ИОА и ИЦА), рассчитанных в программе «Weinmann Support»; ИГ, minSpO_2 и mSpO_2 , показателей ЭКГ, ВРС и СМАД, полученных при 24-часовом полифункциональном мониторинговании. При этом учитывали только тот период сна, во время которого применялась РАР-терапия, эпизоды сна без РАР-терапии исключали из анализа. Терапию считали эффективной при значениях ИАГ менее 5/ч; неэффективной – при ИАГ 5/ч и более, если ИОА и/или ИЦА превышали указанное значение.

2.8. Статистические методы обработки результатов

Статистическую обработку полученных данных провели на персональном компьютере с использованием прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, США) и «Statistica 10» (StatSoft, США). Описание результатов выполнили методами параметрической и непараметрической статистики [41]. Характер распределения признаков определяли методом визуального анализа гистограмм распределения и с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения

данные представили в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении отличном от нормального указали медиану, 25-й и 75-й процентиля ($Me; P_{25}-P_{75}$).

Для сравнения зависимых групп по одному количественному признаку с нормальным распределением использовали парный t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального применили W-критерий Уилкоксона. Межгрупповые различия по одному количественному признаку для трех независимых групп и более определяли с помощью метода ANOVA по Краскелу-Уоллису с последующим апостериорным анализом. Различия между независимыми группами по частоте изучаемого признака оценивали с помощью построения таблиц сопряженности и применения критерия χ^2 Пирсона.

С целью определения шансов наступления клинического события (удлинения интервалов QTc и JTc на динамической ЭКГ) в двух независимых группах рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с использованием таблиц сопряженности. Данные представили в виде значения ОШ, верхней и нижней границы 95% доверительного интервала (ДИ).

Анализ взаимосвязи между двумя количественными признаками выполнили по методу Пирсона. При значениях коэффициента корреляции (r) 0,75 и более корреляционную связь считали сильной; от 0,25 до 0,75 – средней; 0,25 и менее – слабой [41].

Для выявления взаимосвязи между продолжительностью интервалов QTc и JTc на динамической ЭКГ с изучаемыми показателями воспользовались многофакторным регрессионным анализом (множественная линейная регрессия). Данные представили в виде регрессионного коэффициента (β), точного значения уровня достоверности (p) и стандартной ошибки регрессионного коэффициента (Std. Error). Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным во всех процедурах статистического анализа.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ показателей электрической нестабильности миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна по данным поверхностной и динамической электрокардиографии

3.1.1. Длительность интервалов QT и JT, их производные

Первичную оценку показателей электрической нестабильности миокарда у всех больных проводили по данным поверхностной ЭКГ покоя, зарегистрированной в 12 общепринятых отведениях. Результаты этого метода обследования в группах представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда на поверхностной электрокардиограмме (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
ЧСС, в 1 мин	79 72-88	85 78-89	81 73-88	88^{1,3} 83-90
RR, мс	759 682-833	706 674-769	746 686-822	686^{1,3} 667-723
QT, мс	354 340-367	350 340-363	355 346-367	351 340-363
QTс, мс	414 397-421	417 405-422	418 401-424	420¹ 412-427

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

По данным ЭКГ покоя, наименьшая продолжительность интервалов RR и, соответственно, более высокие средние значения ЧСС, в диапазоне от 60 до 100 в минуту, отмечались в 4-й группе по сравнению с 3-й и группой контроля ($p < 0,05$ в обоих случаях). Средние значения абсолютного интервала QT и QTc в группах не превышали 450 мс. Наибольшая продолжительность интервала QTc регистрировалась в 4-й группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). По средним значениям абсолютного интервала QT межгрупповые различия отсутствовали.

Согласно данным 24-часового мониторинга ЭКГ, у всех обследованных регистрировался синусовый ритм. Анализируемые группы сопоставимы по средненочным, среднедневным и среднесуточным значениям ЧСС, длительности абсолютных интервалов QT и JT, а также их дисперсий (таблицы 4, 5 и 6). При сравнительном анализе длительности интервалов QTc и JTc выявлены межгрупповые различия во все изучаемые периоды. Так, во время сна средние значения длительности интервалов QTc и JTc в 4-й группе были больше, соответственно, на 11 мс и 12 мс по сравнению с контролем (таблица 4). Во время бодрствования средние значения длительности интервалов QTc и JTc в 4-й группе были больше на 9 мс и 14 мс по сравнению с контролем (таблица 5). Средние значения длительности интервалов QTc и JTc за сутки в 4-й группе были больше на 10 мс и 14 мс по сравнению с контролем (таблица 6). Во всех случаях различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4.

Средненочные показатели продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
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: * – достоверные различия (p<0,05) между 4-й группой и 1-й по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 5.

Среднедневные показатели продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
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

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

Таблица 6.

Среднесуточные показатели продолжительности деполяризации и реполяризации миокарда (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
ЧСС, в 1 мин	79 70-84	78 73-86	81 75-88	78 72-83
QT, мс	382 364-399	378 359-393	379 365-395	380 365-400
QTс, мс	411 398-427	416 407-427	415 400-428	421* 410-437
QTd, мс	15 11-20	18 10-21	18 12-24	15 10-20
JT, мс	283 268-297	280 268-295	286 269-300	282 267-299
JTс, мс	302 293-316	310 302-321	312 301-320	316* 302-327
JTd, мс	16 12-20	19 10-21	19 12-24	15 11-20

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

Среднемаксимальные значения длительности абсолютных интервалов QT, JT и их производных за сутки, а также связанные с ними среднеминимальные значения ЧСС приведены в таблице 7.

Таблица 7.

Среднеминимальные значения ЧСС, среднемаксимальные значения интервалов QT, JT и их производных за сутки (Me; P₂₅-P₇₅)

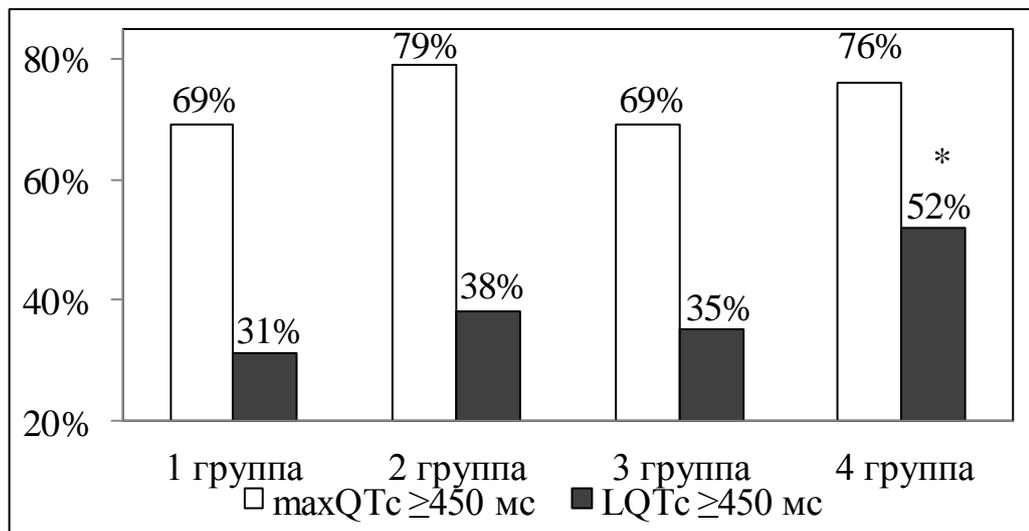
Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
ЧСС, в 1 мин	62 57-71	68 62-73	65 59-70,5	69* 66-73
QT, мс	427 411-456	428 407-440	430 414-444	425 406-461
QTс, мс	459 443-478	465 446-477	459 448-473	465 450-477
QTd, мс	52 38-63	49 30-64	54 39-66	55 35-68
JT, мс	330 315-351	329 314-340	331 314-350	330 309-358
JTс, мс	346 335-360	352 336-363	353 334-363	354 337-367
JTd, мс	52 39-62	52 32-64	54 39-66	54 36-67

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

Согласно данным, приведенным в таблице 7, более высокие среднеминимальные значения ЧСС за сутки наблюдались в 4-й группе относительно контроля ($p < 0,05$). Во всех группах среднемаксимальные значения длительности интервалов QTс и JTс превышали, соответственно,

450 мс и 350 мс. Исключение составила группа контроля, где среднемаксимальные значения длительности интервала JTc не достигали 350 мс. При этом во всех анализируемых группах среднемаксимальные значения QTd и JTd были менее 60 мс и 55 мс. По длительности среднемаксимальных абсолютных интервалов QT и JT, а также их производных межгрупповые различия отсутствовали.

В целом в выборке максимальный интервал QTc, отражающий замедление процессов деполяризации и реполяризации в миокарде желудочков, достигал значений 450 мс и более в 72% (n=133) случаев. Однако диагностически значимое удлинение максимального интервала QTc (1 минуту и более) отмечалось только в 39% (n=72). Подробные сведения о частоте выявляемости диагностически значимого и незначимого удлинения максимального интервала QTc в группах представлены на рисунке 5.



Примечание: maxQTc – незначимое удлинение интервала QTc (450 мс и более); LQTc – значимое удлинение интервала QTc (450 мс и более 1 минуту и более); * – достоверные различия ($p < 0,05$) между 4-й группой и остальными по критерию χ^2 Пирсона.

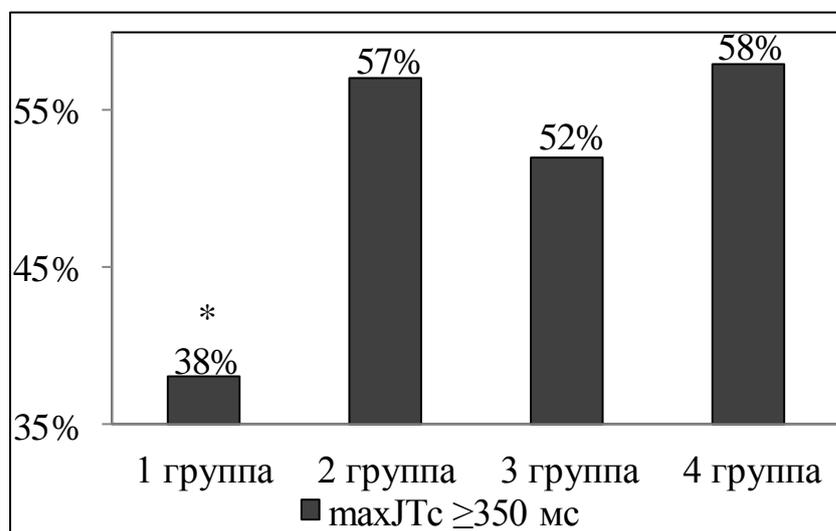
Рисунок 5. Выявляемость удлиненного интервала QTc за сутки (%)

В течение суток максимальный интервал QTc, превышавший значение 450 мс, регистрировался более чем у половины больных в каждой группе (от 69% до 79%). При этом диагностически значимое удлинение максимального

интервала QTc в 4-й группе (n=26; 52%) отмечалось примерно у половины больных, а в группе контроля и остальных (от 31% до 38%) – у трети, различия достоверны (p<0,05). В 4-й группе, по сравнению с контролем, в 2 раза выше шансы диагностически значимого удлинения максимального интервала QTc (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,03-5,69; p<0,05).

Колебание суммарного времени диагностически значимого удлинения максимального интервала QTc, рассчитанного в процентах от времени пригодного для его анализа, наблюдалось в пределах от 1% до 100%. Усредненные значения этого показателя в 4-й (32%; 14-70%) и в 3-й группе (33%; 14-49%) были больше в 2,5 раза, а во 2-й (20%; 5-45%) в 1,5 раза, чем в группе контроля (12%; 7-37%), различия недостоверны.

На протяжении суток максимальный интервал JTc, характеризующий замедление реполяризации миокарда желудочков, достигал значений 350 мс и более в 52% (n=96) от общего числа обследованных. Распределение этого признака в группах показано на рисунке 6.



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

Рисунок 6. Выявляемость удлиненного интервала JTc за сутки (%)

Согласно приведенным данным, удлинение максимального интервала JTc наблюдалось более чем у половины больных СОАГС (от 52% до 58%),

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

В анализируемой выборке максимальные значения QTd 60 мс и более за сутки, являющиеся характеристикой негетогенности деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, отмечались в 35% (n=65) случаев, 100 мс и более – в 4% (n=7). Частота выявляемости этих признаков в группах показана на рисунке 7.

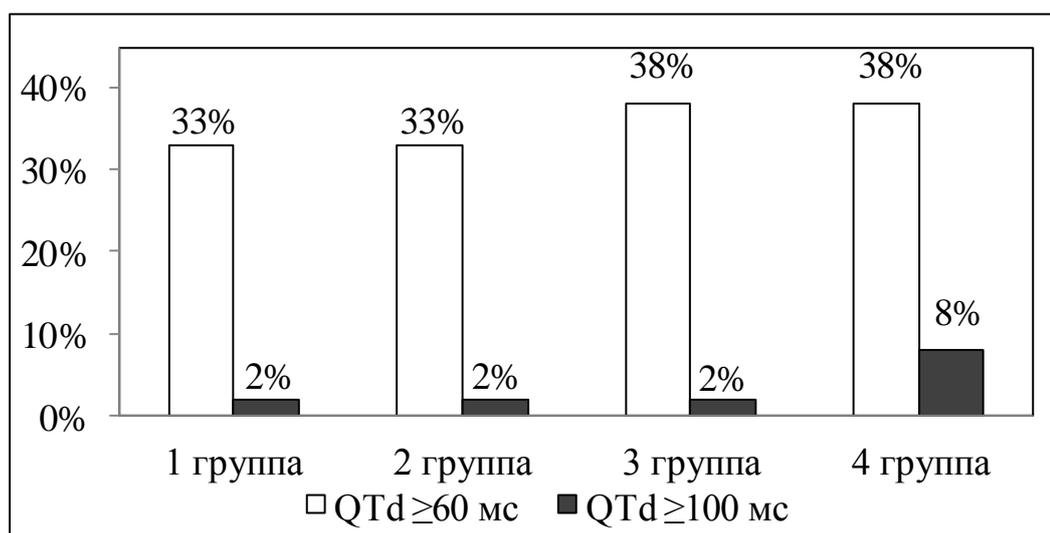


Рисунок 7. Выявляемость увеличенной QTd за сутки (%)

Максимальные значения QTd 60 мс и более зарегистрированы примерно у трети больных в каждой группе (от 33% до 38%). При этом максимальные значения QTd 100 мс и более у больных в 4-й группе (n=4; 8%) отмечались чаще в 4 раза по сравнению с группой контроля и остальными (n=1; 2% для каждого случая), различия недостоверны.

В целом в выборке максимальные значения JTd 55 мс и более за сутки, отражающие негетогенность процессов реполяризации миокарда желудочков, выявлялись в 44% (n=82) случаев, 100 мс и более – в 4% (n=7). Распределение этих признаков в группах показано на рисунке 8.

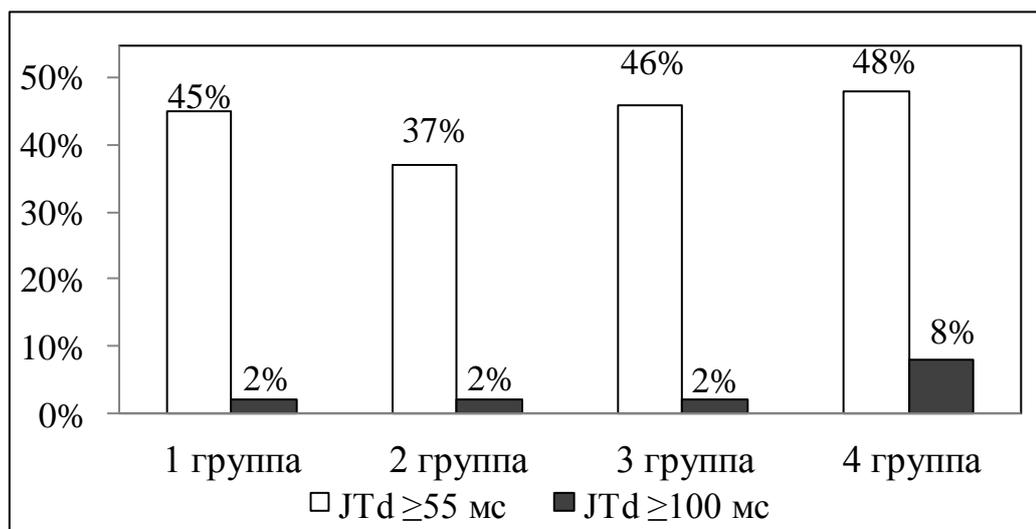


Рисунок 8. Выявляемость увеличенной JTd за сутки (%)

Максимальные значения JTd 55 мс и более зарегистрированы примерно у половины больных в 4-й (n=24; 48%), 3-й (n=22; 46%) и в контрольной группе (n=19; 45%), а также у трети больных во 2-й (n=17; 37%). Вместе с тем максимальные значения JTd 100 мс и более у больных в 4-й группе (n=4; 8%) отмечались чаще в 4 раза по сравнению с группой контроля и остальными (n=1; 2% для каждого случая), различия недостоверны.

3.1.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости

В анализируемой выборке наджелудочковая эктопическая активность характерная для здоровых лиц регистрировалась в 90% (n=168) случаев, нехарактерная для здоровых лиц – в 11% (n=20). Частота выявляемости наджелудочковой эктопической активности в группах представлена в таблице 8. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась у подавляющего большинства больных во всех группах (от 83% до 93%). Однако это нарушение ритма наблюдалось реже в 3-й группе (n=40; 83%) по сравнению с контролем (n=39; 93%).

Таблица 8.

**Выявляемость наджелудочковой эктопической активности
у обследованных (%)**

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
ОЭ	93	85	83¹	92
ПЭ	12	15	19	26¹
ГЭ	10	11	10	20^{1,3}
УПР	5	11	6	8
ППТ	5	0	4	4

Примечание: ОЭ – одиночная экстрасистолия, ПЭ – парная экстрасистолия, ГЭ – групповая экстрасистолия, УПР – эпизоды ускоренного предсердного ритма, ППТ – пароксизмы предсердной тахикардии. ^{1,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию χ^2 Пирсона.

Парная наджелудочковая экстрасистолия в 4-й группе (n=13; 26%) регистрировалась чаще в 2 раза по сравнению с контролем (n=5; 12%). Групповая наджелудочковая экстрасистолия в 4-й группе (n=10; 20%) отмечалась чаще в 2 раза в отличие от 3-й (n=5; 10%) и группы контроля (n=4; 10%). Во всех случаях различия достоверны ($p < 0,05$). Эпизоды ускоренного предсердного ритма выявлялись во всех группах у небольшого числа больных (от 5% до 11%), при этом во 2-й группе (n=5; 11%) чаще примерно в 2 раза, чем в 3-й (n=3; 6%) и в группе контроля (n=2; 5%), различия недостоверны. Пароксизмы предсердной тахикардии в контрольной (n=2; 5%), в 3-й и 4-й (по n=2; 4%) группах регистрировались в единичных случаях, тогда как во 2-й – ни разу.

Частая наджелудочковая эктопическая активность зарегистрирована в 6% (n=11) от общего числа обследованных. Распределение этого признака в группах перечислено в порядке убывания: 10% (n=5) в 4-й, 6% (n=3) в 3-й,

4% (n=2) во 2-й, 2% (n=1) в группе контроля. Различия достоверны между 4-й группой и контролем ($p<0,05$). Анализ циркадной динамики наджелудочковых аритмий в выборке показал, что преимущественно ночной тип отмечался только у 1% (n=2), дневной – у 3% (n=5) и смешанный – у 2% (n=4).

Желудочковые аритмии нехарактерные для здоровых лиц в анализируемой выборке выявлялись у небольшого числа обследованных (n=11; 6%). Подробные сведения о частоте выявляемости желудочковой эктопической активности в группах представлены в таблице 9.

Таблица 9.

**Выявляемость желудочковой эктопической активности
(по Ryan M., 1975) у обследованных (%)**

Градация	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
0	45	54^{3,4}	35	38
I	43	35	27	42
II	2	2	4	0
III	10	7	10	12
IVa	0	0	7	4
IVb	0	2	10²	0
V	0	0	7	4

Примечание: ^{2,3,4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p<0,05$) по критерию χ^2 Пирсона.

Согласно представленным данным, в течение 24-часового периода мониторинга ЭКГ в 3-й (n=17; 35%) и 4-й группе (n=19; 38%) желудочковая эктопическая активность не регистрировалась только у трети больных, во 2-й (n=25; 54%) – более чем у половины, в группе контроля (n=19; 38%) – менее половины. Одиночная мономорфная желудочковая

экстрасистолия I градации выявлялась во всех группах менее чем в половине случаев (от 27% до 43%), при этом в 4-й (n=21; 42%) и в контрольной группе (n=18; 43%) примерно в 1,5 раза чаще по сравнению с 3-й (n=13; 27%). Одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия II градации в 3-й группе (n=2; 4%) регистрировалась в 2 раза чаще, чем во 2-й и в группе контроля (n=1; 2% для каждого случая), тогда как в 4-й не определялась ни разу. Одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия (III градация) во всех группах отмечалась у небольшого числа больных (от 7% до 12%). Парная мономорфная желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (IVa и V градации) выявлялись в единичных случаях только в 3-й и 4-й группе (7% и 4% для каждого случая соответственно). Во всех случаях различия недостоверны. Парная полиморфная желудочковая экстрасистолия (IVb градация) в 3-й группе (n=5; 10%) отмечалась в 5 раз чаще по сравнению с группой контроля и остальными, различия достоверны ($p < 0,05$).

Частая желудочковая экстрасистолия зарегистрирована у 8% (n=14) из 186 обследованных. Распределение этого признака в группах следующее: 19% (n=9) в 3-й, 5% (n=2) в группе контроля, 4% (n=2) в 4-й и 2% (n=1) во 2-й. Различия достоверны между 3-й группой, контрольной и остальными ($p < 0,05$). Анализ циркадной динамики желудочковых аритмий в выборке показал, что преимущественно ночной тип определялся у 1% (n=2), дневной – у 2% (n=3) и смешанный – у 5% (n=9).

Синоатриальная блокада (от 2-х до 5 секунд) во 2-й (n=1; 2%) и в 4-й группе (n=3; 6%) регистрировалась в единичных случаях, тогда как в остальных группах не выявлялась ни разу. Паузы за счет синусовой аритмии (от 1,5 до 2-х секунд) в анализируемой выборке выявлялись у 12% (n=22) больных. Причем, этот признак чаще наблюдался в 4-й группе (n=8; 16%) и в контроле (n=9; 21%) по сравнению с 3-й (n=3; 6%) и 2-й (n=2; 4%), различия достоверны в каждом случае ($p < 0,05$).

Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц II выявлены у только одного больного из 4-й группы. Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц I зарегистрированы в единичных случаях: по двое больных в контрольной (5%), в 3-й (4%) и 4-й группе (4%), при этом во 2-й – ни разу. Все рассмотренные выше случаи нарушения проведения сердечного импульса выявлялись во время сна.

Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады 1-й степени во время сна и бодрствования зарегистрированы у 32% (n=60) от общего числа обследованных. Суммарная длительность таких эпизодов колебалась в диапазоне от 1 минуты до 15 ч 34 минут. Частота выявляемости этого признака в группах перечислена в порядке убывания: 41% (n=19) во 2-й, 38% (n=19) в 4-й, 27% (n=13) в 3-й и 21% (n=9) в группе контроля. Различия достоверны между 2-й группой, 3-й и контролем, а также между 4-й группой и контролем ($p < 0,05$ для каждого случая).

3.1.3. Показатели вариабельности ритма сердца

Результаты сравнительного анализа спектральных и временных показателей вариабельности интервалов RR на длительных участках записи ЭКГ в цикле «сон-бодрствование» систематизированы в таблицах 10, 11 и 12.

В период сна наиболее выраженная суммарная активность симпатического и парасимпатического звена вегетативной регуляции, по данным средних значений SDNN, наблюдалась в 4-й группе по сравнению со 2-й и с 3-й, $p < 0,05$ (таблица 10). Показатель мощности очень низкочастотной составляющей спектра (VLF), характеризующий церебральные симпатические влияния, в 4-й группе был больше примерно в 1,5 раза, чем в 3-й и в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 10.

Средненочные спектральные и временные показатели variability ритма сердца (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
VLF, $мс^2$	3568 2218-3568	5015 1837-5311	3005 1994-3659	5052^{1,3} 2927-5639
LF, $мс^2$	1534 1039-1534	1424 867-1424	1477 876-1984	2896^{1,2,3} 1670-3412
HF, $мс^2$	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^{1,3} 3,7-6,6
SDNN, $мс$	89 77-92	83 72-85	81 70-97	96^{2,3} 85-108
pNN50, %	15 4-15	12 4-12	13 4-23	15² 8-19
RMSSD, $мс$	36 23-36	33 25-33	34 25-45	39² 29-44

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

Таблица 11.

Среднедневные спектральные и временные показатели variability ритма сердца (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
VLF, $мс^2$	1931 1028-1931	1958 968-3896	1497 862-1935	1191^{1,2} 608-1487
LF, $мс^2$	1084 705-1084	1124 480-1167	768 526-955	575^{1,2} 351-699
HF, $мс^2$	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, $мс$	98 82-98	94 83-94	88 74-106	86¹ 68-97
pNN50, %	4 0-4	3 0-3	1 0-3	1^{1,2} 0-1
RMSSD, $мс$	22 15-22	21 14-21	17 14-22	16^{1,2} 12-16

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

Таблица 12.

Среднесуточные спектральные и временные показатели variability ритма сердца (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
VLF, ms^2	2556 1478-2556	3533 1236-3885	2160 1326-2560	2742 1600-3029
LF, ms^2	1261 807-1261	1299 624-1299	1044 655-1361	1477³ 817-1743
HF, ms^2	390 128-390	350 101-350	285 126-356	306 118-340
LF/HF	3,2 3,2-6,5	3,7 3,7-5,8	4,2 3,6-5,9	4,9¹ 3,9-7,5
SDNN, ms	138 129-138	127 115-132	127 108-149	126¹ 109-132
pNN50, %	8 1-8	6 2-6	6 2-9	6 3-8
RMSSD, ms	28 18-28	27 18-27	25 20-32	26 20-31

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

Величина мощности низкочастотного компонента спектра (LF), отражающая симпатические влияния вазомоторного центра, в 4-й группе была больше примерно в 1,8 раз, чем в группе контроля и остальных ($p < 0,05$). По средним значениям мощности высокочастотного компонента спектра (HF), являющейся маркером активности парасимпатических модуляций, межгрупповые различия отсутствовали. При этом наибольшие средние значения RMSSD и pNN50, также отражающие вагусную активность, наблюдались в 4-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$ в обоих случаях). Более высокий показатель соотношения симпатoadреналовых и вагусных модуляций (LF/HF) отмечался в 4-й группе по сравнению с 3-й и контролем ($p < 0,05$).

В период бодрствования наименьшие средние значения интегрального показателя симпатических и парасимпатических модуляций (SDNN) регистрировались в 4-й группе по сравнению с контролем, $p < 0,05$ (таблица 11). Величина мощности спектра в диапазоне очень низкочастотных колебаний (VLF) в 4-й группе оказалась меньше примерно в 1,5 раза, величина мощности спектра в низкочастотных колебаний (LF) – в 1,8 раз по сравнению со 2-й группой и контролем ($p < 0,05$ в обоих случаях). По средним значениям мощности высокочастотного компонента спектра (HF) и показателя вагосимпатического баланса (LF/HF) межгрупповые различия отсутствовали. Однако прослеживалась тенденция к более низким средним значениям показателя HF в 4-й группе и более высоким средним значениям показателя LF/HF в 3-й и 4-й группах в отличие от остальных. Установлены достоверные межгрупповые различия по средним значениям маркеров парасимпатических модуляций. Так, средние значения pNN50 в 4-й группе были меньше в 4 раза по сравнению с группой контроля и в 3 раза по сравнению со 2-й ($p < 0,05$ в обоих случаях). Более низкие средние значения RMSSD регистрировались в 4-й группе в отличие от 2-й и контроля ($p < 0,05$).

На протяжении всего периода мониторинга наименьшая суммарная активность симпатических и парасимпатических влияний на сердце (SDNN) регистрировалась в 4-й группе в отличие от контроля, $p < 0,05$ (таблица 12). Более высокие средние значения мощности очень низкочастотного компонента спектра (LF) отмечались в 4-й группе по сравнению с 3-й ($p < 0,05$). Наибольшие средние значения показателя баланса между симпатoadреналовыми и вагусными влияниями (LF/HF) наблюдались в 4-й группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). По средним значениям VLF, HF, pNN50 и RMSSD межгрупповые различия отсутствовали.

Таким образом, обобщая результаты, изложенные в этой главе, можно выделить следующие особенности проявлений электрической нестабильности миокарда у мужчин с АГ и СОАГС различной степени тяжести:

1. По данным ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях, более высокие значения ЧСС и интервала QTc, отражающего суммарную длительность процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, регистрируются у больных АГ и СОАГС тяжелой степени по сравнению с больными без СОАГС ($p < 0,05$ в обоих случаях).

2. Анализ динамической ЭКГ по 8 отведениям (II, III, V₁-V₆) в цикле «сон-бодрствование» показал, что у больных АГ и СОАГС тяжелой степени продолжительность среднесуточных интервалов QTc и JТс больше в среднем на 10 мс и 14 мс соответственно, чем у больных без СОАГС ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом средние значения ЧСС, продолжительности абсолютных интервалов QT, JT и их дисперсий не различаются.

3. Удлинение максимального интервала QTc (450 мс и более 1 минуту и более) регистрируется примерно у половины больных в группе с СОАГС тяжелой степени ($n=26$; 52%). Удлинение максимального интервала JТс (350 мс и более) регистрируется более чем у половины больных в группах с СОАГС легкой ($n=26$; 57%), средней ($n=25$; 52%) и тяжелой степени ($n=29$;

58%). Наличие СОАГС тяжелой степени у больных АГ в 2 раза повышает шансы удлинения максимальных интервалов QTc (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,03-5,69) и JTc (ОШ 2,24; 95% ДИ 0,97-5,19), в обоих случаях $p < 0,05$. Частота выявляемости увеличенных дисперсий абсолютных интервалов QT (60 мс и более) и JT (55 мс и более) не различается.

4. В изучаемой выборке желудочковая ($n=11$; 6%) и наджелудочковая ($n=20$; 11%) эктопическая активность, а также нарушения синоатриального ($n=4$; 2%) и атриовентрикулярного проведения ($n=7$; 4%) выявляются с низкой частотой. При этом указанные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще регистрируются среди больных СОАГС средней и тяжелой степени.

5. Временной и спектральный анализ variability интервалов RR показал, что в группе больных с СОАГС тяжелой степени, по сравнению с остальными, в период сна наблюдаются более выраженные симпатические и парасимпатические влияния на синусовый ритм, а также смещение вегетативного баланса в сторону симпатической активации, в период бодрствования – менее выраженные (во всех случаях $p < 0,05$).

3.2. Взаимосвязь между продолжительностью процессов деполяризации и реполяризации миокарда с показателями клинико-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии

3.2.1. Нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена

В клиническом анализе крови и мочи патологических изменений не выявлено ни в одном случае. Результаты показателей биохимического анализа крови, отражающих липидный, углеводный и пуриновый обмен, обобщены в таблице 13.

Таблица 13.

Результаты биохимического анализа крови (Ме; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 5,2-6,0	5,8 5,3-6,7	5,8 5,5-6,3	5,8¹ 5,6-6,5
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,21^{3,4} 2,64-3,81	3,60 2,81-4,52	3,98 3,31-4,47	3,86 3,46-4,42
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,39 1,22-1,73	1,37 1,07-1,65	1,08^{1,2} 0,94-1,26	1,0^{1,2} 0,96-1,22
Триглицериды, ммоль/л	1,8 1,5-2,0	1,9 1,7-2,1	2,0 1,7-2,4	2,1¹ 1,8-2,4
Глюкоза, ммоль/л	4,4 4,1-5,4	4,7 4,2-5,3	4,7 4,1-5,1	4,8 4,2-5,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	357,0 284,0-398,0	367,0 289,0-440,0	456,0^{1,2,4} 359,0-495,0	495,0^{1,2,3} 467,0-502,0

Примечание: ^{1,2,3,4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях (p<0,05) по критерию Краскела-Уоллиса.

Анализ параметров липидного спектра показал, что во всех группах средние значения общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов

превышали нормальные. Наибольшие средние значения общего холестерина и триглицеридов наблюдались в 4-й группе в отличие от контроля. Более высокие средние значения холестерина ЛПНП определялись в 3-й и 4-й группе относительно контроля. Средние значения холестерина ЛПВП в анализируемых группах находились в пределах нормы. Наименьшие средние значения этого показателя регистрировались в 4-й группе по сравнению с контролем. Во всех случаях различия достоверны ($p < 0,05$). Гиперлипидемия определялась у всех больных в 3-й ($n=48$; 100%) и 4-й группе ($n=50$; 100%), а также у преобладающего большинства во 2-й ($n=43$; 93%) и в контрольной группе ($n=37$; 88%).

Усредненные значения глюкозы крови находились в пределах нормативных колебаний, межгрупповые различия отсутствовали. Гипергликемия натощак имела место у небольшого числа обследованных: 7% ($n=3$) в группе контроля, по 4% ($n=2$) во 2-й и в 4-й, 2% ($n=1$) в 3-й. Нарушенная толерантность к глюкозе выявлялась в единичных случаях в группе контроля ($n=1$; 2%), во 2-й и в 3-й группе ($n=2$; 4% для каждого случая), при этом в 4-й – ни разу.

Средние значения мочевой кислоты превышали нормальные в 3-й и 4-й группе. Наибольшие средние значения этого показателя регистрировались в 4-й группе по сравнению с контрольной и остальными ($p < 0,05$). При этом в 3-й ($n=27$; 56%) и 4-й группе ($n=43$; 86%) гиперурикемия выявлялась более чем у половины обследованных, тогда как во 2-й ($n=15$; 33%) и в контрольной группе ($n=7$; 17%) – менее половины. Различия достоверны между 4-й группой, контрольной и остальными ($p < 0,05$).

Результаты биохимического анализа крови на креатинин и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, обобщены в таблице 14. Согласно представленным данным, усредненные значения креатинина крови и расчетной СКФ находились в пределах нормативных колебаний, межгрупповых различий не было.

Таблица 14.

Креатинин крови и скорости клубочковой фильтрации (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Креатинин, мкмоль/л	97 88-101	102 89-108	98 92-108	101 88-109
СКФ (по СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м ²	88 79-94	80 73-93	79 73-90	80 72-94

Снижение СКФ (60 мл/мин/1,73м² и менее) определялось в выборке у 4% (n=7) больных, при этом средняя СКФ составила 58,7±1,7 мл/мин/1,73м². Выявляемость сниженной СКФ в каждой группе перечислена в порядке убывания: 6% (n=3) в 3-й, 4% (n=2) во 2-й, по 2% (n=1) в 4-й и в группе контроля.

3.2.2. Данные трансторакальной доплер-эхокардиографии

Результаты межгруппового сравнительного анализа по показателям, полученным при трансторакальной доплер-эхокардиографии, приведены в таблице 15.

Таблица 15.

Результаты трансторакальной доплер-эхокардиографии (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,08 0,95-1,12	1,05 1,0-1,12	1,10 1,0-1,14	1,10 1,0-1,22
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,12 1,0-1,20	1,10 1,0-1,20	1,11 1,05-1,20	1,15 1,10-1,25
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,2 4,6-5,3	5,2 4,8-5,4	5,1 4,8-5,4	5,4 4,9-5,7

Продолжение таблицы 15

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Фракция выброса ЛЖ, %	62,0	62,0	64,0	63,0
	58,0-67,0	60,0-66,0	58,0-68,0	60,0-66,0
ИММЛЖ, г/м ²	111,6	111,4	111,7	118,8
	97,6-125,3	98,9-125,2	102,3-128,3	103,4-141,1

Согласно приведенным данным, средние значения толщины задней стенки, конечного диастолического размера и фракции выброса ЛЖ во всех группах находились в пределах нормативных колебаний. Средние значения толщины межжелудочковой перегородки в 4-й группе и в контроле, а также ИММЛЖ в 4-й группе превышали нормальные, тогда как в остальных группах эти показатели находились пределах нормы. По всем изучаемым эхокардиографическим параметрам межгрупповые различия отсутствовали. Однако прослеживалась тенденция к более высоким средним значениям ИММЛЖ в 4-й группе. Гипертрофия миокарда ЛЖ в анализируемой выборке определялась у 78 (42%) больных, при этом средний ИММЛЖ составил $139,9 \pm 21,9$ г/м². Во всех случаях имела место концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. В 4-й группе (n=27; 54%) гипертрофия миокарда ЛЖ выявлялась более чем у половины больных, во 2-й (n=15; 33%), в 3-й (n=19; 39%) и в контрольной группе (n=17; 40%) – менее половины. Различия достоверны между 4-й группой, контрольной и остальными ($p < 0,05$).

3.2.3. Определение взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных скорректированных интервалов QT и JT с показателями клинко-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии

Для определения взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных интервалов QTс и JTс с показателями клинко-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии

применили пошаговую процедуру многофакторного линейного регрессионного анализа. Объем выборки, число и характер распределения всех анализируемых признаков (зависимых и независимых – предикторов) удовлетворяли условиям применимости статистического метода. Построение регрессионных моделей выполнили в соответствии с общепринятым алгоритмом. На первом этапе провели предварительный парный корреляционный анализ по Пирсону между зависимой переменной и каждым предиктором. На втором этапе применили пошаговую процедуру множественной линейной регрессии. На третьем этапе выполнили проверку работоспособности статистических моделей на основе анализа остатков – разности между наблюдаемыми и смоделированными значениями изучаемых признаков. Ниже приведем результаты, полученные на каждом этапе статистического анализа.

Среди предикторов удлинения среднесуточных интервалов QTc и JTc изучали: возраст, ИМТ, окружности шеи и талии, показатели липидного спектра, уровни глюкозы, мочевой кислоты, креатинина крови, расчетную СКФ, фракцию выброса ЛЖ и ИММЛЖ. Результаты парного корреляционного анализа по Пирсону между изучаемыми признаками обобщены в таблице 16.

Таблица 16.

Результаты парного корреляционного анализа по Пирсону между среднесуточными интервалами QTc, JTc и изучаемыми предикторами

Предиктор	QTc, мс		JTc, мс	
	r	p	r	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Возраст, лет	0,05	0,45	0,10	0,14
ИМТ, кг/м ²	0,34*	0,000*	0,20*	0,006*
Окружность шеи, см	0,28*	0,000*	0,15*	0,036*

Продолжение таблицы 16

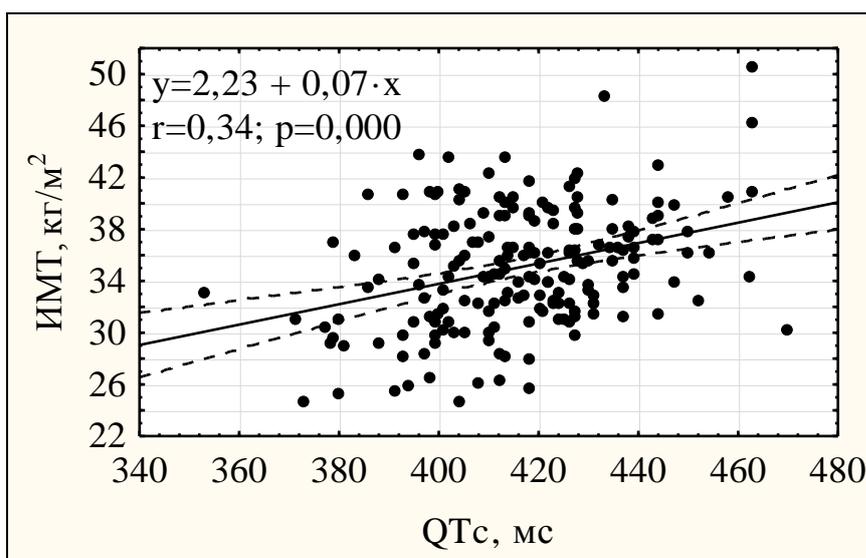
1	2	3	4	5
Окружность талии, см	0,31*	0,000*	0,18*	0,01*
Общий холестерин, ммоль/л	0,20*	0,005*	0,13	0,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	0,17*	0,015*	0,13	0,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	-0,13	0,06	-0,05	0,42
Триглицериды, ммоль/л	0,14*	0,042*	-0,02	0,76
Глюкоза, ммоль/л	-0,04	0,054	-0,21*	0,003*
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,32*	0,000*	0,18*	0,014*
Креатинин, мкмоль/л	-0,000	0,99	-0,004	0,95
СКФ (по СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	-0,05	0,46	-0,04	0,52
Фракция выброса ЛЖ, %	-0,15*	0,03*	-0,16*	0,02*
ИММЛЖ, г/м ²	0,06	0,39	0,03	0,61

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона, p – уровень достоверности, * – достоверная корреляционная связь (p<0,05).

Корреляционный анализ показал наличие достоверных положительных корреляционных связей средней силы между продолжительностью среднесуточного интервала QTc с ИМТ (r=0,34), значениями окружностей шеи (r=0,28) и талии (r=0,31), уровнем мочевого кислоты (r=0,32), во всех случаях p=0,000. Определены достоверные положительные корреляционные связи слабой силы между продолжительностью среднесуточного интервала QTc с уровнем общего холестерина (r=0,20; p=0,005), холестерина ЛПНП (r=0,17; p=0,015) и триглицеридов (r=0,14; p=0,042). Выявлены достоверные положительные корреляционные связи слабой силы между продолжительностью среднесуточного интервала JTc с ИМТ (r=0,20; p=0,006), значениями окружностей шеи (r=0,15; p=0,036) и талии (r=0,18; p=0,01), уровнем мочевого кислоты (r=0,18; p=0,014). Обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь слабой силы между продолжительностью среднесуточного интервала JTc с уровнем глюкозы (r=-

0,21; $p=0,003$). Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь слабой силы между значениями фракции выброса ЛЖ со среднесуточными интервалами QTc ($r=-0,15$; $p=0,03$) и JTc ($r=-0,16$; $p=0,02$).

Графики зависимости между среднесуточными интервалами QTc и JTc, соответственно, с ИМТ и уровнем глюкозы венозной плазмы, а также диаграммы рассеяния показаны на рисунках 9 и 10.



Примечание: здесь и далее $y=2,23 + 0,07 \cdot x$ – уравнение линейной регрессии; r – парциальный коэффициент корреляции; p – уровень достоверности; пунктирная линия – границы 95% доверительного интервала.

Рисунок 9. График зависимости между среднесуточным интервалом QTc и индексом массы тела (ИМТ)

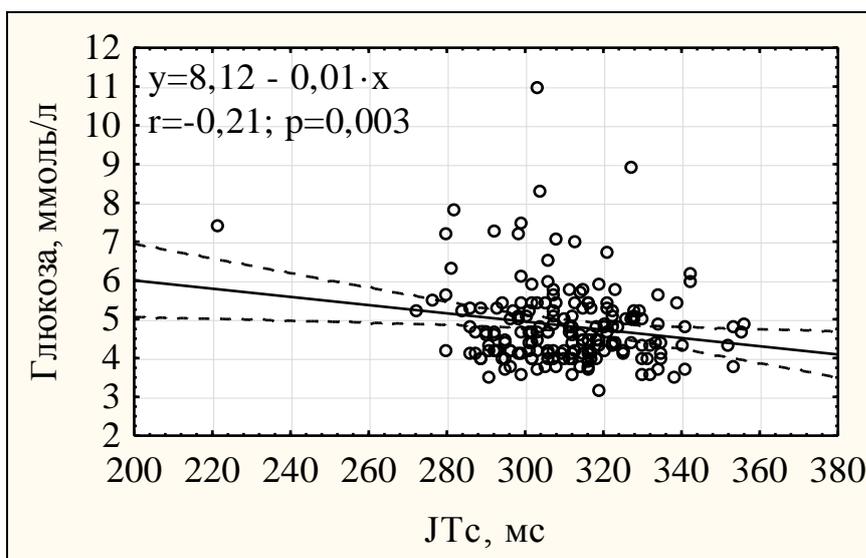


Рисунок 10. График зависимости между среднесуточным интервалом JTc и уровнем глюкозы венозной плазмы

По результатам пошагового многофакторного регрессионного анализа установлена достоверная линейная положительная взаимосвязь между продолжительностью среднесуточного интервала QTc и ИМТ ($\beta=0,34$; $p=0,000$; $\text{Std.Error}=0,06$), а также отрицательная взаимосвязь между продолжительностью среднесуточного интервала JTc и уровнем глюкозы венозной плазмы ($\beta=-0,23$; $p=0,001$; $\text{Std.Error}=0,07$).

Суммарные статистические характеристики, описывающие регрессионные модели, приведены в таблице 17.

Таблица 17.

Суммарные статистические характеристики регрессионных моделей

Характеристика	QTc, <i>мс</i>	JTc, <i>мс</i>
R^2	0,34	0,35
F	24,09	6,51
p	0,000	0,000
Std. Error	18,72	16,79

Примечание: R^2 – коэффициент множественной детерминации, F – критерий Фишера, p – уровень достоверности, Std. Error – стандартная ошибка оценки модели.

Из приведенных данных следует, что значения критерия Фишера в регрессионных моделях, построенных для среднесуточных интервалов QTc (24,09) и JTc (6,51), превышают критические (соответственно 1,18 и 4,18; $p < 0,05$ в обоих случаях). В результате, математические модели достаточно адекватно описывают взаимосвязь изучаемых признаков.

На последнем этапе статистической процедуры провели оценку работоспособности моделей, основанную на анализе остатков. Графики зависимости между остатками и наблюдаемыми переменными, а также диаграммы рассеяния продемонстрированы на рисунках 11 и 12.

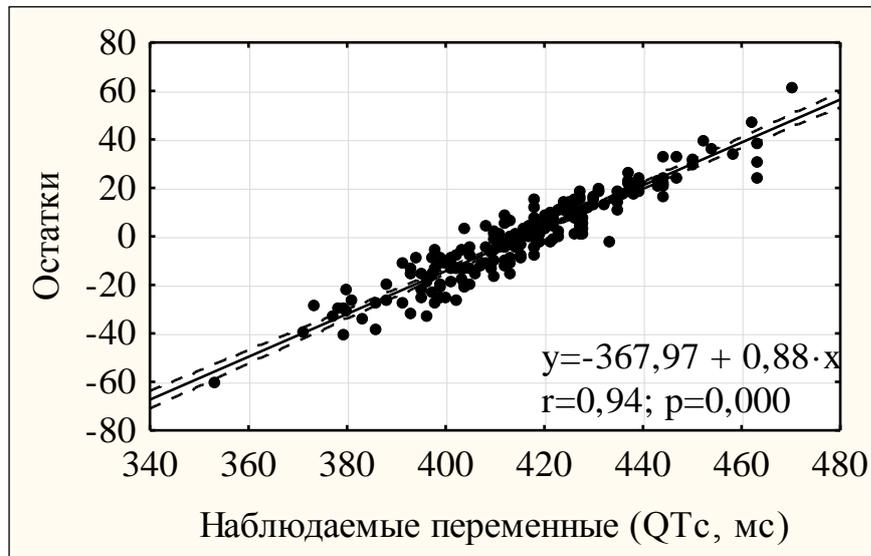


Рисунок 11. График зависимости между наблюдаемыми переменными (среднесуточным интервалом QTс) и остатками

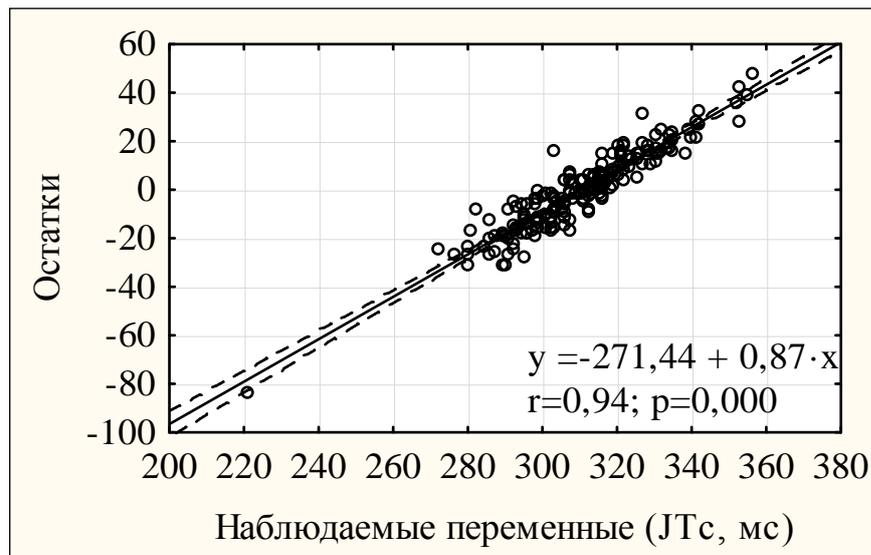


Рисунок 12. График зависимости между наблюдаемыми переменными (среднесуточным интервалом JTс) и остатками

Согласно данным статистического анализа, между остатками и значениями среднесуточных интервалов QTс и JTс установлены достоверные положительные сильные корреляционные связи ($p=0,000$ в обоих случаях). Эти результаты свидетельствуют о работоспособности построенных математических моделей.

Таким образом, независимо от возраста, окружности шеи и талии, уровня липидов, мочевой кислоты, креатинина крови и его СКФ, фракции выброса ЛЖ и ИММЛЖ удлинение среднесуточного интервала QTc коррелирует с увеличением ИМТ, удлинение среднесуточного интервала JTc – со снижением уровня глюкозы венозной плазмы.

На основании приведенных результатов в данной главе можно заключить следующее:

1. В группе больных СОАГС тяжелой степени, в отличие от остальных, регистрировались более высокие средние уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$ во всех случаях).

2. В группе больных СОАГС тяжелой степени, по сравнению с остальными, наиболее часто выявлялась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, что составило более половины случаев ($n=27$; 54%).

3. По данным многофакторного регрессионного анализа, удлинение среднесуточного интервала QTc ассоциировалось с увеличением ИМТ, а удлинение среднесуточного интервала JTc – со снижением уровня глюкозы венозной плазмы.

3.3. Взаимосвязь между продолжительностью деполяризации и реполяризации миокарда с показателями 24-часового полифункционального мониторинга

3.3.1. Показатели суточного мониторинга артериального давления

Средние значения САД и ДАД, зарегистрированные в периоды сна и бодрствования, приведены в таблице 18.

Таблица 18.

Средние значения артериального давления у обследованных в цикле «сон-бодрствование» (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель (мм рт. ст.)	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
Период бодрствования				
САД	138 128-146	141 131-153	138 131-149	149 134-157
ДАД	81 78-85	85 79-94	86 79-92	89¹ 83-91
Период сна				
САД	120 113-131	124 114-130	122 112-134	139^{1,2,3} 125-146
ДАД	67 60-73	71 65-81	73¹ 65-82	80^{1,2} 72-86

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

Из приведенных данных следует, что средненочные и среднедневные уровни САД и ДАД превышали нормальные значения. В группе контроля средненочные уровни САД и ДАД оказались в пределах нормальных значений. Более высокие средненочные и среднедневные значения САД и ДАД наблюдались в 4-й группе. При этом по уровню САД в период сна установлены достоверные различия между 4-й группой, контрольной и

остальными ($p < 0,05$). По уровню САД в период бодрствования межгрупповые различия отсутствовали. По уровню ДАД в период сна достоверные различия определены между 4-й группой, 2-й и контролем, а также между 3-й группой и контролем ($p < 0,05$). По уровню ДАД в период бодрствования достоверные различия установлены между 4-й группой и контролем ($p < 0,05$).

Средние значения ИВ гипертензии САД и ДАД, рассчитанные отдельно для периодов сна и бодрствования, обобщены в таблице 19.

Таблица 19.

**Средние значения индексов времени гипертензии
у обследованных 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				
ИВ САД	43 8-64	49 23-82	39 14-73	60 23-90
ИВ ДАД	13 5-36	33 9-66	32 9-58	44¹ 23-55
Период сна				
ИВ САД	47 22-78	62 26-88	53 17-91	82^{1,2,3} 71-100
ИВ ДАД	3^{2,3,4} 0-20	26 1-64	30 0-62	50² 16-79

Примечание: ^{1,2,3,4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию Краскела-Уоллиса.

Средние значения ИВ САД на протяжении периода сна и бодрствования превышали нормальные во всех изучаемых группах. Исключением являлась группа контроля, где средние значения ИВ ДАД на протяжении периода сна и бодрствования были в пределах нормы. Более

высокие средние значения ИВ САД в период сна наблюдались в 4-й группе относительно контроля ($p < 0,05$). По средним значениям ИВ САД в период бодрствования межгрупповые различия отсутствовали. По средним значениям ИВ ДАД в период сна выявлены достоверные отличия 4-й группы от 2-й и контроля ($p < 0,05$). Более высокие средние значения ИВ ДАД в период бодрствования регистрировались в 4-й группе по сравнению с контрольной и остальными ($p < 0,05$).

Средние значения суточного индекса САД и ДАД, отражающего степень ночного снижения АД, приведены в таблице 20.

Таблица 20.

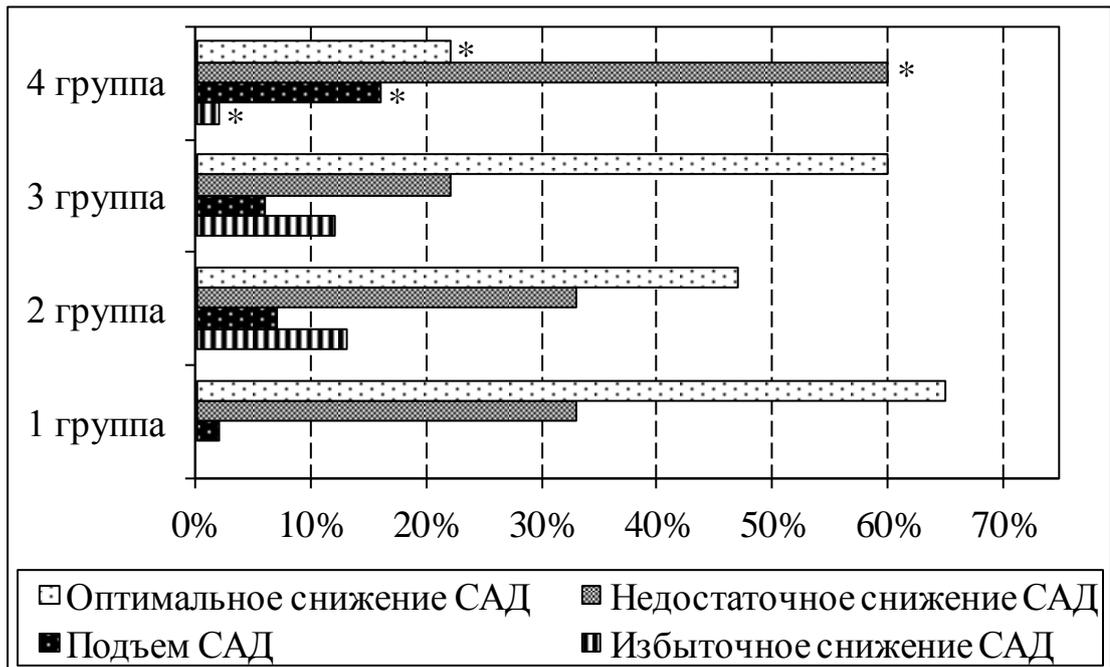
Средние значения суточного индекса у обследованных (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель (%)	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
СИ САД	11 7-14	13 7-18	14 8-17	6 ^{1,2,3} 3-9
СИ ДАД	19 13-25	16 9-22	16 9-21	10 ^{1,2,3} 5-13

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

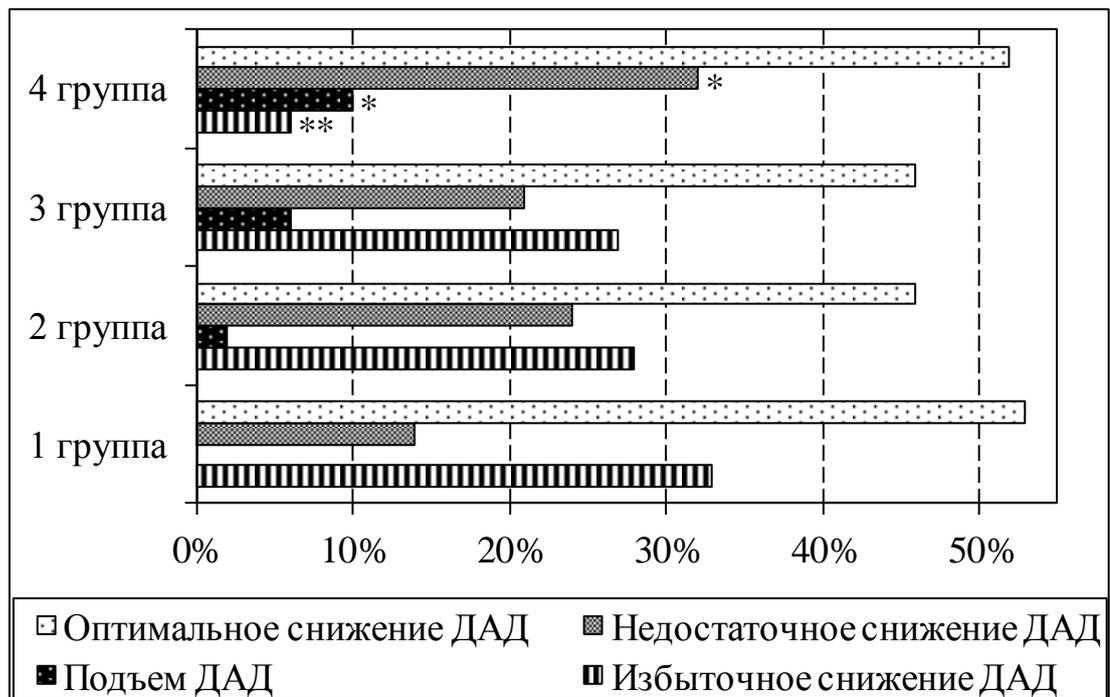
Средние значения СИ САД и ДАД во всех группах, кроме 4-й, находились в интервале от 10% до 20%, что соответствует оптимальному ночному снижению САД и ДАД. В 4-й группе наблюдались достоверно наименьшие средние значения СИ САД в диапазоне от 0% до 10%, что соответствует недостаточному ночному снижению САД, в обоих случаях $p < 0,05$.

Распределение типов суточного профиля САД и ДАД в каждой группе наглядно показано на рисунках 13 и 14.



Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между 4-й группой и остальными по критерию χ^2 Пирсона.

Рисунок 13. Распределение типов суточного профиля систолического артериального давления (САД) у обследованных



Примечание: *, ** – достоверность различий ($p < 0,05$) по критерию χ^2 Пирсона, соответственно, между 4-й группой и 1-й; 4-й и остальными.

Рисунок 14. Распределение типов суточного профиля диастолического артериального давления (ДАД) у обследованных

Наиболее выраженные нарушения суточной динамики САД (n=39; 78%) и ДАД (n=24; 48%) наблюдались у больных в 4-й группе. Так, в этой группе, по сравнению с контрольной и остальными, достоверно чаще выявлялось недостаточное ночное снижение САД (n=30; 60%) и ДАД (n=16; 32%), а также подъем САД (n=8; 16%) и ДАД (n=5; 10%). Избыточное ночное снижение САД достоверно чаще регистрировалось во 2-й (n=6; 13%) и в 3-й группе (n=6; 12%) по сравнению с 4-й (n=1; 2%), тогда как в группе контроля не определялось ни разу. Выявляемость избыточного ночного снижения ДАД была одинаково частой во 2-й (n=13; 28%), в 3-й (n=13; 27%), в контрольной группе (n=14; 33%) и достоверно отличалась от 4-й (n=3; 6%). Во всех случаях $p < 0,05$. Оптимальное ночное снижение САД в 3-й (n=28; 60%) и в контрольной группе (n=27; 65%) наблюдалось более чем у половины больных, во 2-й (n=22; 47%) – около половины. Однако в 4-й группе только 22% (n=11) имели нормальный суточный профиль САД. Оптимальное ночное снижение ДАД имело место примерно у половины больных в каждой группе (от 46% до 53%).

3.3.2. Данные кардиореспираторного мониторинга во время сна

Показатели динамической пульсоксиметрии во время сна, полученные при кардиореспираторном мониторинге, приведены в таблице 21. Согласно приведенным данным, во всех группах наблюдалась умеренная гипоксемия во время сна, поскольку средние значения minSpO_2 находились в диапазоне от 76% до 88%. Наименьшие средние значения этого показателя отмечались в 4-й группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Клинически значимая ночная гипоксемия (minSpO_2 менее 75%) в выборке определялась в 17% (n=31) случаев, при этом усредненная minSpO_2 составила $65,2 \pm 7,8\%$. Распределение этого признака в группах следующее: 44% (n=22) в 4-й, 13% (n=6) в 3-й, 5% (n=2) в группе контроля и 2% (n=1) во 2-й. Различия достоверны между 4-й группой, контрольной и остальными ($p < 0,05$).

Таблица 21.

Показатели динамической пульсоксиметрии во время сна (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатель	1 группа (n = 42)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 48)	4 группа (n = 50)
ИГ, в час сна	1	7	16^{1,2,4}	48^{1,2,3}
	0-9	2-11	8-22	26-57
minSpO ₂ , %	88	84	84¹	76^{1,2,3}
	84-89	83-86	78-86	65-83
maxSpO ₂ , %	95	95	95	95
	94-96	94-96	95-96	96-97

Примечание: ^{1,2,3,4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях (p<0,05) по критерию Краскела-Уоллиса.

Усредненный показатель maxSpO₂ во всех изучаемых группах был в пределах нормальных значений, различия отсутствовали. Наибольшие средние значения ИГ, отражающего количество эпизодов десатурации за час сна, регистрировались в 4-й группе в отличие от контрольной и остальных (p<0,05).

3.3.3. Определение взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных скорректированных интервалов QT и JT с показателями 24-часового полифункционального мониторинга

Для определения взаимосвязи между продолжительностью среднесуточных интервалов QTc и JTc с показателями 24-часового полифункционального мониторинга применили многофакторный регрессионный анализ, алгоритм которого подробно описан в главе 3.2.3.

Среди предикторов удлинения среднесуточных интервалов QTc и JTc изучали: показатели кардиореспираторного мониторинга во время сна – ИАГ, ИГ, mSpO₂ и minSpO₂; показатели СМАД – средненочные и

среднедневные уровни САД и ДАД, степень снижения САД и ДАД от дня к ночи (СИ). Результаты парного корреляционного анализа по Пирсону между изучаемыми признаками обобщены в таблице 22.

Таблица 22.

Результаты парного корреляционного анализа по Пирсону между среднесуточными интервалами QTc, JTc и изучаемыми предикторами

Предиктор	QTc, мс		JTc, мс	
	r	p	r	p
ИАГ, в час	0,23*	0,001*	0,20*	0,005*
ИГ, в час	0,23*	0,001*	0,18*	0,011*
mSpO ₂ , %	-0,26*	0,000*	-0,16*	0,029*
minSpO ₂ , %	-0,21*	0,003*	-0,18*	0,014*
САД день, мм рт. ст.	0,09	0,217	0,15*	0,040*
САД ночь, мм рт. ст.	0,14*	0,044*	0,17*	0,020*
СИ САД, %	-0,14*	0,045*	-0,09	0,179
ДАД день, мм рт. ст.	0,12	0,078	0,17*	0,018*
ДАД ночь, мм рт. ст.	0,13	0,072	0,19*	0,007*
СИ ДАД, %	-0,07	0,283	-0,12	0,080

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона, p – уровень достоверности, * – достоверная корреляционная связь (p<0,05).

Согласно данным корреляционного анализа, установлены достоверные положительные корреляционные связи слабой силы между продолжительностью среднесуточных интервалов QTc и JTc с ИАГ (r=0,23; p=0,001 и r=0,20; p=0,005; соответственно), ИГ (r=0,23; p=0,001 и r=0,18; p=0,011) и средненочным уровнем САД (r=0,14; p=0,044 и r=0,17; p=0,020). Выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи слабой силы между продолжительностью среднесуточных интервалов QTc и JTc с minSpO₂ (r=-0,21; p=0,003 и r=-0,18; p=0,014). Между mSpO₂ с

продолжительностью среднесуточного интервала QTc определена достоверная отрицательная коррекционная взаимосвязь средней силы ($r=-0,26$; $p=0,000$) и с JTc – слабой силы ($r=-0,16$; $p=0,029$). Установлены достоверные положительные корреляционные связи слабой силы между продолжительностью среднесуточного интервала JTc со среднедневным уровнем САД ($r=0,15$; $p=0,040$) и ДАД ($r=0,17$; $p=0,018$), а также со средненочным уровнем ДАД ($r=0,19$; $p=0,007$). Обнаружена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь слабой силы между продолжительностью среднесуточного интервала QTc и значениями СИ САД ($r=-0,14$; $p=0,045$).

В ходе пошаговой процедуры многофакторного регрессионного анализа установлена достоверная линейная отрицательная взаимосвязь между продолжительностью среднесуточного интервала QTc и $mSpO_2$ ($\beta=-0,26$; $p=0,000$; $\text{Std.Error}=0,07$), а также положительная взаимосвязь между продолжительностью среднесуточного интервала JTc и ИАГ ($\beta=0,18$; $p=0,011$; $\text{Std.Error}=0,07$). Графики зависимости между перечисленными показателями, а также диаграммы рассеяния показаны на рисунках 14 и 15.

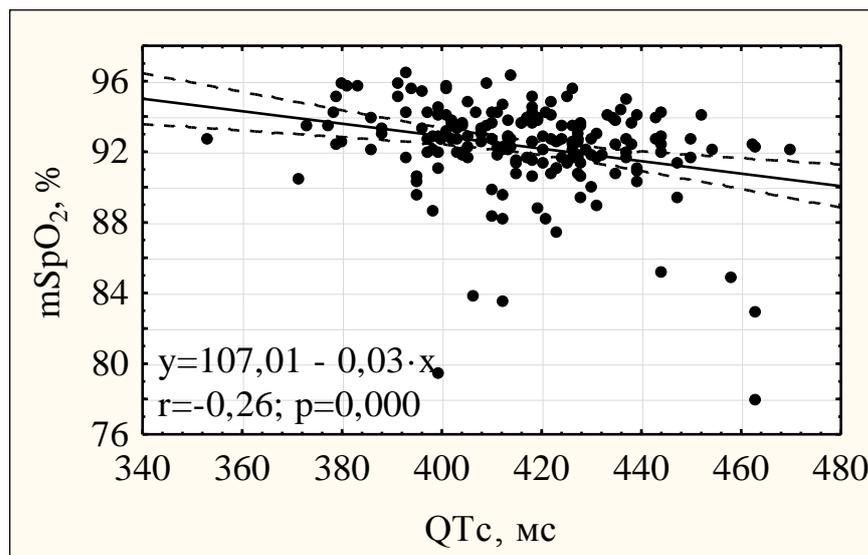


Рисунок 14. График зависимости между среднесуточным интервалом QTc и средней сатурацией кислорода крови во время сна ($mSpO_2$)

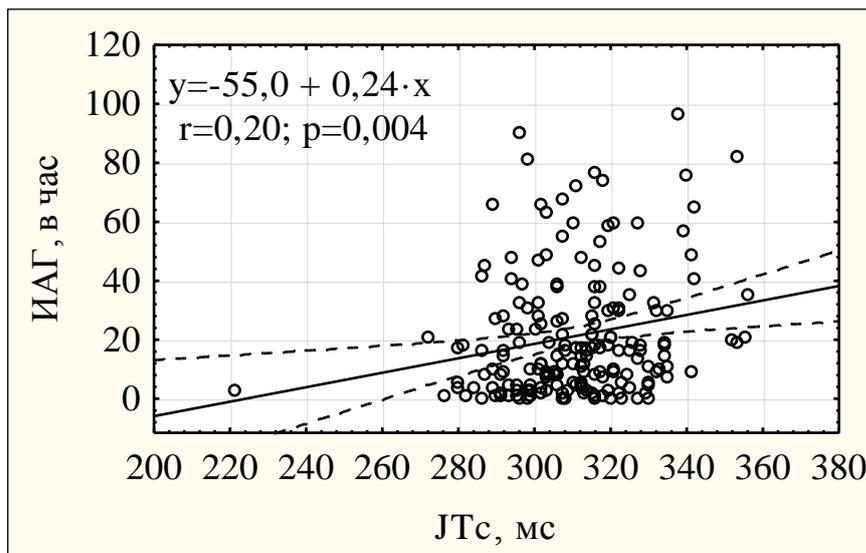


Рисунок 15. График зависимости между среднесуточным интервалом JTс и индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ)

Суммарные статистические характеристики регрессионных моделей приведены в таблице 23. Значения критерия Фишера в регрессионных моделях, построенных для среднесуточных интервалов QTс (8,34) и JTс (6,14), превышают критические (2,18; $p < 0,05$ в обоих случаях). Эти результаты свидетельствуют, что математические модели достаточно адекватно описывают взаимосвязь изучаемых признаков.

Таблица 23.

Суммарные статистические характеристики регрессионных моделей

Характеристика	QTс, мс	JTс, мс
R^2	0,28	0,25
F	8,34	6,14
p	0,000	0,002
Std. Error	19,11	17,29

Примечание: R^2 – коэффициент множественной детерминации, F – критерий Фишера, p – уровень достоверности, Std. Error – стандартная ошибка оценки модели.

В заключение статистической процедуры провели оценку работоспособности моделей, основанную на анализе остатков или разности между наблюдаемыми и смоделированными значениями признаков. Графики зависимости между остатками и наблюдаемыми переменными, среднесуточными значениями интервалов QTс и JTс, а также диаграммы рассеяния продемонстрированы на рисунках 16 и 17.

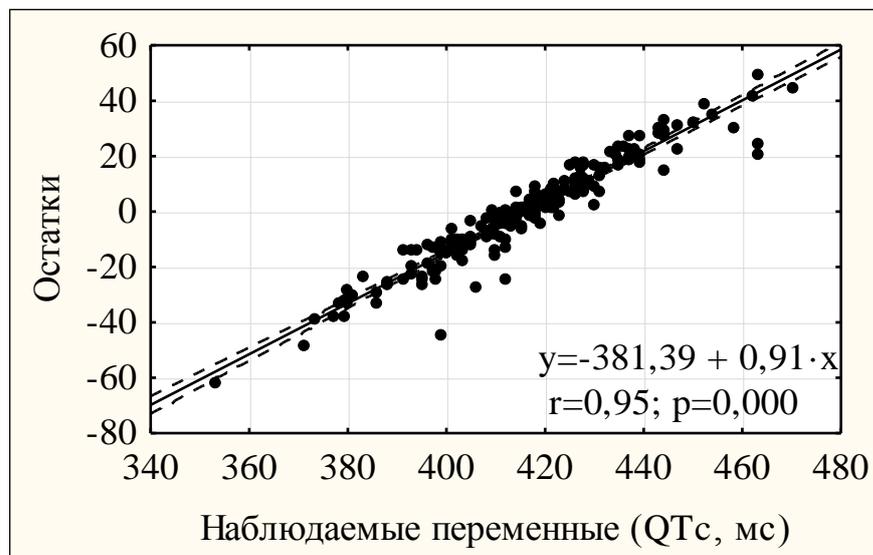


Рисунок 16. График зависимости между наблюдаемыми переменными (среднесуточным интервалом QTс) и остатками

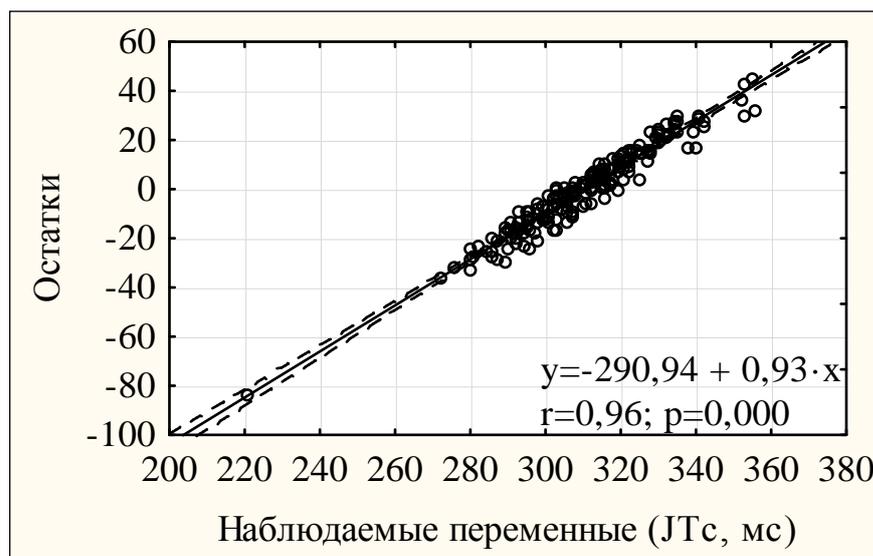


Рисунок 17. График зависимости между наблюдаемыми переменными (среднесуточным интервалом JTс) и остатками

Согласно данным статистического анализа, между остатками и среднесуточными интервалами QTc и JTc определены достоверные положительные сильные корреляционные связи ($p=0,000$ в обоих случаях). Полученные данные свидетельствуют о работоспособности построенных регрессионных моделей.

В результате, независимо от среднедневных и средненочных уровней САД и ДАД, а также степени их ночного снижения, ИГ и minSpO_2 удлинение среднесуточного интервала QTc происходило со снижением уровня mSpO_2 во время сна, а удлинение среднесуточного интервала JTc – с увеличением ИАГ.

Таким образом, исходя из представленных данных в этой главе, можно сформулировать следующие выводы:

1. На протяжении периода сна более высокие средние уровни САД, ДАД и индексы времени наблюдались в группе больных СОАГС тяжелой степени, по сравнению с остальными ($p<0,05$ для каждого случая).

2. На протяжении периода бодрствования более высокий средний уровень и индекс времени ДАД регистрировались у больных СОАГС тяжелой степени по сравнению с больными без СОАГС ($p<0,05$ для каждого случая). При этом средний уровень и индекс времени САД у больных СОАГС и без него не различались.

3. В группе больных СОАГС тяжелой степени, в отличие от остальных, достоверно чаще выявлялась нарушенная суточная динамика САД ($n=39$; 78%) и ДАД ($n=24$; 48%), оцениваемая по значениям суточного индекса.

4. У больных СОАГС тяжелой степени, по сравнению с остальными, наблюдалось закономерно наибольшее количество эпизодов десатурации кислорода крови во время сна, а также чаще выявлялись случаи клинически значимой ночной гипоксемии ($p<0,05$ для каждого случая).

5. По данным многофакторного регрессионного анализа, удлинение среднесуточного интервала QTc ассоциировалось со снижением среднего уровня сатурации кислорода в гемоглобине артериальной крови во время сна,

а удлинение среднесуточного интервала JTс – с увеличением индекса апноэ-гипопноэ, отражающего степень тяжести СОАГС.

3.4. Динамика показателей электрической нестабильности миокарда и кардиореспираторного мониторинга на фоне неинвазивной респираторной поддержки во время сна

Все больные (n=28), которым проводили PAP-терапию, предъявляли жалобы на храп во сне, пробуждения и никтурию (3 раза и более) каждую ночь (n=18), частые головные боли по утрам и прерывистое дыхание (n=10 для каждого случая). По Эпвортской шкале дневной сонливости среднее значение суммарного балла, Me (P₂₅-P₇₅), равнялось 8 баллам (4-14 баллов). При этом избыточную и выраженную дневную сонливость испытывали 11 больных. На вопрос об отягощенном семейном анамнезе по раннему развитию ССЗ у одного или обоих родителей утвердительно ответили 17, о никотиновой зависимости – 11 больных.

По данным антропометрических измерений у всех диагностировали абдоминальное ожирение: окружность шеи 46 см (44-48 см), окружность талии 122 см (113-128 см). Минимальное и максимальное значения ИМТ колебались в диапазоне от 30,2 кг/м² до 46,2 кг/м² (37,7 кг/м²; 34,5-40,8 кг/м²). При этом определялось ожирение 1-й (n=8), 2-й и 3-й степени (n=10 для каждого случая). По уровню офисного АД, измеренного на левой руке по тонам Н.С. Короткова, АГ 1-й степени диагностировали у 10, 2-й – у 12 и 3-й – у 6 больных. Повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в крови выявлялось у всех больных, при этом средние значения превышали нормальные и составили: 5,7 ммоль/л (5,4-6,3 ммоль/л); 3,74 ммоль/л (3,30-4,12 ммоль/л) и 2,2 ммоль/л (1,7-2,5 ммоль/л) соответственно. Среднее значение холестерина ЛПВП в крови находилось в пределах нормы – 1,04 ммоль/л (0,94-1,22 ммоль/л). Среднее значение мочевины в крови превышало нормальные значения и составило 489

мкмоль/л (466,0-500,5 мкмоль/л). Нарушения углеводного обмена не регистрировались, средний уровень глюкозы венозной плазмы равнялся 4,9 ммоль/л (4,4-5,2 ммоль/л).

Бессимптомное поражение органов-мишеней установлено у 14 больных, из них 13 имели концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ, средний ИММЛЖ 129,7 г/м² (124,3-136,6 г/м²); и еще у одного – снижение скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73м². При оценке риска в отношении кардиоваскулярных осложнений по стратификационной шкале для больных АГ, определили высокий (n=24) и очень высокий (n=4) суммарный сердечно-сосудистый риск. По данным ночного кардиореспираторного мониторинга ИАГ 30/ч и более зарегистрирован у 21, а ИАГ 15-29/ч – у 7 больных.

Аритмический синдром, по данным динамической ЭКГ, был представлен наджелудочковой и желудочковой эктопической активностью. Одиночная, парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия отмечалась у 19 больных, только у двух из них в количестве 30/ч и более; эпизоды ускоренного предсердного ритма – у двух больных. Одиночная, парная мономорфная желудочковая экстрасистолия зарегистрирована у 13 больных, только у двух из них в количестве 10/ч и более; парные полиморфные желудочковые экстрасистолы и пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии – у трех больных.

Нарушения проведения сердечного импульса, в частности, синоатриальная блокада, с паузами продолжительностью от 2-х до 5 секунд, регистрировались у двух больных. Паузы за счет синусовой аритмии длительностью от 1,5 до 2-х секунд – у четырех больных. Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады 2-й степени Мобитц I и Мобитц II наблюдались у одного больного в каждом случае. Все рассмотренные выше нарушения проведения сердечного импульса зарегистрированы во время ночного сна. Эпизоды транзиторной атриовентрикулярной блокады 1-

й степени в дневные и ночные часы регистрировались у 13 больных. Длительность таких эпизодов колебалась в диапазоне от одной минуты до 14 ч 35 минут.

Из 28 больных 24 применяли РАР-терапию более 4-х ч каждую ночь, остальные – менее, время лечения колебалось от 1 ч 43 минут до 8 ч 32 минут (в среднем 6 ч 17 минут). Основные показатели кардиореспираторного мониторинга до и на фоне РАР-терапии приведены в таблице 24.

Таблица 24.

**Динамика показателей кардиореспираторного мониторинга
у обследованных до и на фоне лечения (Me; P₂₅-P₇₅)**

Показатель	До лечения	На фоне лечения
Общее время сна, час	8 (7-9)	7 (6-8)*
ИАГ, в час	43 (31-62)	4 (2-7)*
ИОА, в час	37 (27-50)	2 (1-3)*
ИОГ, в час	3 (2-4)	0 (0-1)*
ИЦА, в час	1 (0-2)	2 (0-5)
ИГ, в час	41 (22-60)	5 (2-11)*
minSpO ₂ , %	76 (69-83)	85 (81-88)*
mSpO ₂ , %	92 (89-93)	93 (92-94)*

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

Согласно приведенным данным, общая продолжительность сна с применением РАР-терапии оказалась достоверно меньше по сравнению с продолжительностью сна до лечения ($p < 0,05$). На фоне лечения у 11 больных имели место эпизоды сна без аппарата, их длительность – от 1 ч 16 минут до 8 ч 21 минут (в среднем 3 ч 22 минут). Среднее терапевтическое давление воздуха, рассчитанное как медиана, составило 6,5 гПа (5,9-7,5 гПа). Более

чем у половины больных ($n=16$) отмечалось эффективное лечение (ИАГ менее 5/ч), у 7 наблюдалось увеличение ИЦА от 6 до 34/ч.

До начала лечения у 13 больных диагностировали клинически значимую ночную гипоксемию (minSpO_2 менее 75% и/или mSpO_2 менее 90%), тогда как на фоне лечения признаки гипоксемии сохранялись только у 5 из них. В целом прирост уровня сатурации кислорода в крови составил 9% для minSpO_2 и 1% для mSpO_2 (таблица 24). Анализ случаев неэффективной РАР-терапии позволил выделить следующие причины: лечение менее 4-х ночей или менее 4-х ч каждую ночь, а также прирост ИЦА.

На протяжении 24-часового мониторинга ЭКГ до лечения максимальный интервал QTc превышал значение 450 мс у 18 больных (максимальные значения от 453 мс до 602 мс), а максимальная QTd превышала значение 60 мс у 12 больных (максимальные значения от 61 мс до 123 мс). На фоне лечения у 18 больных отмечалось уменьшение максимальных суточных значений интервала QTc на 9 мс или 1,9% (до и на фоне лечения, соответственно, 477 мс; 465-500 мс и 468 мс; 455-483 мс) и максимальных суточных интервала JTc на 12 мс или 3,2% (374 мс; 355-388 мс и 362 мс; 347-374 мс). Кроме того, на фоне лечения у 12 больных наблюдалось уменьшение максимальных суточных значений QTd на 17 мс или 21,5% (79 мс; 64-85 мс и 62 мс; 55-67 мс). Во всех рассмотренных выше случаях различия достоверны ($p<0,05$).

Динамика среднемаксимальных значений интервалов QTc, JTc и QTd в цикле «сон-бодрствование» до и на фоне РАР-терапии показана на рисунке 18. На фоне лечения наблюдалось достоверное уменьшение максимальных значений интервалов QTc (рисунок 18а) и JTc (рисунок 18б), рассчитанных отдельно для периодов бодрствования и сна ($p<0,05$ во всех случаях), тогда как динамика максимальных значений QTd оказалась недостоверной (рисунок 18в).

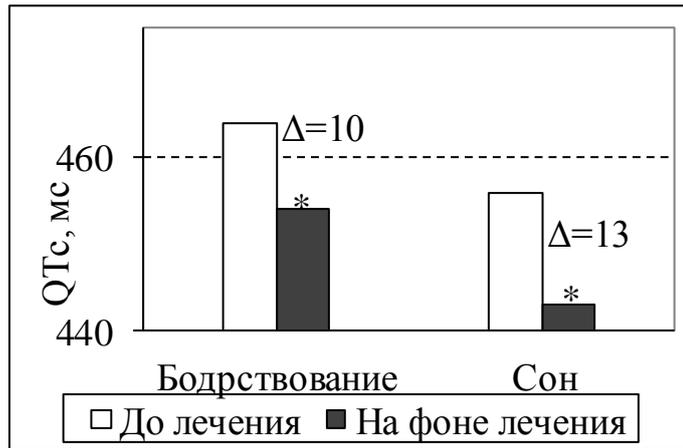


Рисунок 18а

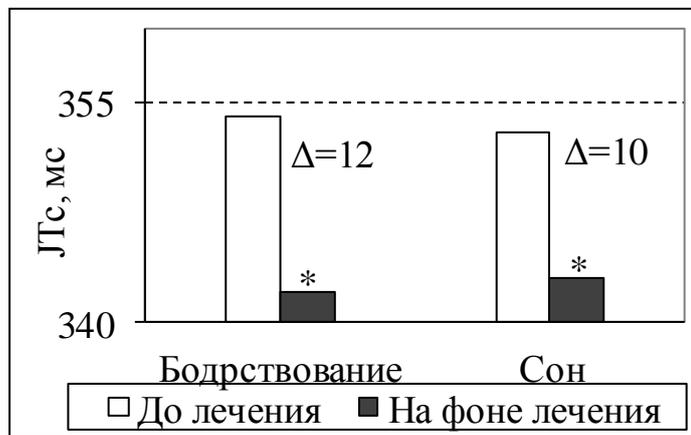


Рисунок 18б

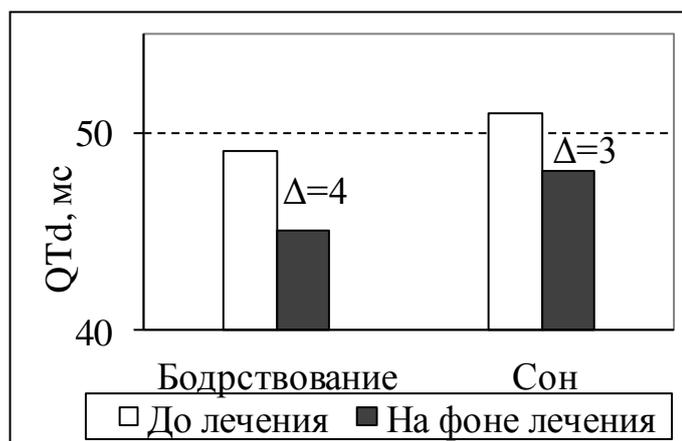


Рисунок 18в

Примечание: Δ – разница между значениями показателей до и на фоне лечения, * – достоверность различий ($p < 0,05$) по W-критерию Уилкоксона.

Рисунок 18. Динамика среднemaxимальных значений интервалов

QTc (а), JTc (б) и QTd (в) до и на фоне лечения

Динамика средненочных и среднедневных значений ЧСС, абсолютных интервалов QT, JT и их производных до и на фоне лечения представлена в таблице 25.

Таблица 25.

Динамика средних значений ЧСС, производных интервалов QT и JT в цикле «сон-бодрствование» 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)
QT, мс	358 (341-385)	355 (343-388)
QTс, мс	421 (404-438)	410 (402-428)*
QTd, мс	12 (10-18)	13 (9-19)
JT, мс	269 (248-289)	266 (251-292)
JTс, мс	317 (301-332)	307 (293-321)*
JTd, мс	12 (10-18)	14 (9-21)
Период сна		
ЧСС, в 1 мин	68 (64-72)	68 (64-71)
QT, мс	396 (374-418)	387 (368-423)
QTс, мс	423 (403-438)	410 (400-432)*
QTd, мс	21 (11-27)	28 (17-35)
JT, мс	303 (279-318)	293 (274-321)
JTс, мс	320 (303-336)	312 (295-331)*
JTd, мс	22 (11-28)	28 (17-34)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по t-критерию Стьюдента.

По данным сравнительного анализа средних значений ЧСС, продолжительности абсолютных интервалов QT, JT и их производных, на фоне лечения положительная динамика наблюдалась только для значений

интервалов QTc и JTc. Так, во время сна продолжительность интервалов QTc и JTc уменьшилась в среднем на 13 мс (3,1%) и 8 мс (2,5%) соответственно, во время бодрствования – на 11 мс (2,6%) и 10 мс (3,2%), во всех случаях различия достоверны ($p < 0,05$).

При анализе показателей ВРС установлено, что эффект PAF-терапии во время сна заключался в одновременном уменьшении и симпатoadреналовых, и парасимпатических влияний на синусовый ритм непосредственно в этот временной период (таблица 26). При этом снижение средних значений маркеров симпатической модуляции – мощности спектра низкочастотных и очень низкочастотных колебаний (соответственно LF и VLF) произошло в 2 раза. Количество смежных интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс, отнесенных к их общему количеству (pNN50), уменьшилось в 3 раза.

Таблица 26.

**Динамика показателей variability ритма сердца в цикле
«сон-бодрствование» до и на фоне лечения (Me; P₂₅-P₇₅)**

Показатель	До лечения	На фоне лечения
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Период бодрствования		
VLF, $мс^2$	1114 (599-1717)	1201 (792-1911)
LF, $мс^2$	542 (219-785)	508 (316-839)
HF, $мс^2$	59 (25-109)	63 (40-131)
SDNN, <i>мс</i>	76 (68-102)	92 (69-125)*
pNN50, %	0 (0-1)	1 (0-2)
RMSSD, <i>мс</i>	13 (11-17)	16 (13-19)*
Период сна		
VLF, $мс^2$	3999 (2260-5693)	1898 (1281-3354)*
LF, $мс^2$	1933 (972-2856)	928 (553-1439)*
HF, $мс^2$	359 (229-675)	183 (98-377)*
SDNN, <i>мс</i>	93 (75-111)	76 (61-92)*

Продолжение таблицы 26

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
pNN50, %	14 (4-18)	4 (1-15)*
RMSSD, мс	36 (24-42)	25 (18-43)*

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

Согласно данным, приведенным в таблице 26, сравнительно менее выраженная, но статистически значимая динамика также наблюдалась для среднеквадратичного различия между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR (RMSSD) и для мощности спектра в высокочастотном диапазоне (HF). Заметим, что во время сна существенной динамики не было отмечено только для показателя ВРС, отражающего суммарную активность симпатoadреналовых и парасимпатических модуляций (SDNN). В период бодрствования, напротив, практически все анализируемые временные и спектральные показатели ВРС до и на фоне лечения статистически не различались, за исключением SDNN и RMSSD, в обоих случаях различия достоверны ($p < 0,05$).

Динамика показателей суточного мониторинга АД, рассчитанных отдельно для периодов сна и бодрствования, до и на фоне лечения приведена в таблице 27.

Таблица 27.

**Динамика показателей артериального давления
в цикле «сон-бодрствование» до и на фоне лечения (Me; P₂₅-P₇₅)**

Показатель	До лечения	На фоне лечения
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Период бодрствования		
САД, мм рт. ст.	149 (132-166)	142 (133-148)*
ДАД, мм рт. ст.	89 (82-98)	88 (79-88)
ИВ САД, %	60 (22-94)	47 (23-70)*

Продолжение таблицы 27

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
ИВ ДАД, %	43 (13-74)	33 (5-39)*
Период сна		
САД, мм рт. ст.	131 (121-143)	127 (120-133)*
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-86)	75 (70-78)
ИВ САД, %	82 (48-100)	65 (42-90)
ИВ ДАД, %	50 (14-77)	21 (2-34)*

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

Согласно приведенным данным, на фоне лечения наблюдалось снижение следующих показателей СМАД: во время сна – среднее САД (на 4 мм рт. ст.), ИВ ДАД (на 29%), во время бодрствования – среднее САД (на 7 мм рт. ст.), ИВ САД (на 13%) и ИВ ДАД (на 10%). Во всех случаях различия достоверны ($p < 0,05$).

При анализе значений СИ, отражающего динамику АД от дня к ночи, наблюдались существенные изменения. Так, если до начала лечения нарушенный суточный профиль САД выявлялся у 22 больных: недостаточное снижение ($n=14$), ночной подъем ($n=4$), избыточное снижение ($n=4$), то 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 ($n=2$).

В заключение следует отметить, что из 28 больных 5 перешли на долгосрочную РАР-терапию в домашних условиях под наблюдением врача.

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. Ниже приведем клиническое наблюдение больного, находившегося на краткосрочном лечении с положительным эффектом.

Больной П., 37 лет. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии. АГ 1 степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дислипидемия. Ожирение 3 степени. Риск 3 (высокий). Хроническая сердечная недостаточность 0. СОАГС тяжелой степени. Клинически значимая ночная гипоксемия. Окружность шеи 53 см, окружность талии 134 см и ИМТ 46,5 кг/м². Назначение, дополнительно к комбинированной антигипертензивной схеме из двух препаратов – диуретика индапамид 2,5 мг в сутки и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл 20 мг в сутки, PAP-терапии при среднем уровне терапевтического давления воздуха 8,5 гПа, в течение 5 ч 45 минут во время сна, курсом 5 ночей, у данного больного оказало следующие эффекты: уменьшение выраженности дневной сонливости по Эпвортской шкале от 13 до 6 баллов.

Результаты кардиореспираторного мониторинга во время сна: снизился ИАГ от 65/ч до 4/ч и ИГ от 55/ч до 2/ч, повысился уровень minSpO₂ от 50,0% до 92,2% и mSpO₂ от 77,9% до 94,3%.

Согласно результатам 24-часовой регистрации ЭКГ: на фоне синусового ритма уменьшилась ЧСС во время сна от 101 до 78 в минуту и во время бодрствования от 140 до 131 в минуту. Нарушения ритма сердца, нехарактерные для здоровых лиц, не регистрировались. Во время сна более чем в 4 раза снизилась мощность очень низкочастотных (VLF) от 14154 мс² до 2921 мс² и низкочастотных колебаний интервалов RR (LF) от 3720 мс² до 879 мс², в 1,3 раза снизилась мощность высокочастотных колебаний интервалов RR (HF) от 588 мс² до 440 мс². Во время бодрствования в 2 раза снизилась мощность VLF от 2044 мс² до 883 мс² и мощность LF от 720 мс² до

310 мс², более чем в 4 раза снизилась мощность HF от 234 мс² до 36 мс². Коэффициент симпато-парасимпатического баланса (LF/HF) уменьшился во время сна от 6,3 до 1,9 и увеличился во время бодрствования от 3,1 до 8,6. Во время сна уменьшилась продолжительность интервалов QTc и JTc, соответственно, от 465 мс до 441 мс и от 345 мс до 329 мс, а также во время бодрствования от 461 мс до 442 мс и от 338 мс до 324 мс. Уменьшилась продолжительность суточного максимального интервала QTc от 567 мс до 483 мс. В последнем случае процент суммарного времени его удлинения оставался высоким от 79% до 70%.

По данным 24-часового мониторинга АД: во время сна уменьшились средние значения САД от 147 до 134 мм рт. ст. и ДАД от 68 до 65 мм рт. ст., а также во время бодрствования уменьшились средние значения САД от 139 до 127 мм рт. ст. и ДАД от 88 до 74 мм рт. ст., во время сна снизился ИВ САД от 99% до 71% и ИВ ДАД от 16% до 3%, а также во время бодрствования снизился ИВ САД от 16% до 10% и ИВ ДАД от 71% до 48%. До лечения регистрировался ночной подъем САД и недостаточное снижение ДАД, тогда как на фоне лечения отмечалось оптимальное ночное снижение САД (СИ от минус 4% до 10%) и ДАД (СИ от 5% до 12%).

Помимо выше перечисленного, на фоне краткосрочной РАР-терапии (на протяжении 5 ночей) больной П. отмечал улучшение самочувствия и прилив сил, однако от продолжения лечения в домашних условиях он отказался.

Таким образом, обобщая представленные результаты в этой главе, посвященной анализу динамики показателей ЭКГ и СМАД на фоне РАР-терапии, можно сделать следующие выводы. Проведение краткосрочной РАР-терапии (на протяжении 5 ночей) у мужчин с впервые выявленной АГ и СОАГС средней или тяжелой степени приводит к следующим изменениям:

1. Уменьшению продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков в цикле «сон-бодрствование» по

данным средних и максимальных значений скорректированных интервалов QT и JT. При этом динамика средних значений ЧСС, продолжительности абсолютных интервалов QT, JT и их дисперсий отсутствовала.

2. Одновременному снижению симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца по данным средних значений мощности спектра в диапазоне низкочастотных и очень низкочастотных колебаний, а также количества смежных интервалов RR с межинтервальным различием превышающим 50 мс.

3. Нормализации суточного профиля систолического и диастолического артериального давления, снижению средненочных и среднедневных значений систолического артериального давления, а также индекса времени диастолического артериального давления во время сна и бодрствования, индекса времени систолического артериального давления во время бодрствования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью настоящей работы явилось изучение временных параметров продолжительности процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков на динамической ЭКГ в цикле «сон-бодрствование» у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией при наличии СОАГС, а также после его устранения на фоне РАР-терапии во время сна.

В этой связи необходимо проанализировать продолжительность абсолютных интервалов QT, JT и их производных у мужчин с АГ, не имеющих и имеющих СОАГС различной степени тяжести. Определить частоту выявляемости удлинённых максимальных интервалов QTc (450 мс и более 1 минуту и более) и JTc (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 этих больных. Изучить особенности нарушений сердечного ритма и проводимости, соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердце на основании спектральных и временных показателей ВРС на длительных участках записи ЭКГ в цикле «сон-бодрствование». Установить наличие взаимосвязей между продолжительностью среднесуточных интервалов QTc и JTc с показателями клинико-лабораторного обследования, трансторакальной доплер-эхокардиографии, СМАД и кардиореспираторного мониторинга во время сна. Оценить динамику абсолютных интервалов QT, JT и их производных; спектральных и временных параметров ВРС по данным динамической ЭКГ; показателей СМАД и кардиореспираторного мониторинга на фоне краткосрочной РАР-терапии во время сна у больных СОАГС средней и тяжелой степени.

Для решения поставленных задач выполнили комплексное обследование 186 мужчин в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст $40,5 \pm 6,7$ лет) с впервые выявленной АГ 1-3-й степени и жалобами на храп

при очередной ежегодной диспансеризации. Все больные имели 3 и более фактора риска развития АГ, среди которых у подавляющего большинства – гиперлипидемия и абдоминальное ожирение. По результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования, диагноз гипертоническая болезнь I стадии установлен у 101 (54%) больного, II стадии – у 85 (46%). Все больные не придерживались регулярного приема антигипертензивных препаратов. По величине ИАГ, полученного при 24-часовом полифункциональном мониторинге, выборку разделили на 4 группы. Так, в исследование вошли больные АГ в сочетании с СОАГС легкой, средней и тяжелой степени. Группу контроля составили больные без СОАГС.

В серии исследований показано, что у больных АГ наблюдается замедление процессов деполяризации и реполяризации в миокарде согласно значениям интервала QT и его производных [47, 182, 209]. Данные о продолжительности интервала QTc у больных СОАГС, по сравнению с больными без СОАГС, противоречивы: одни авторы сообщали об увеличении интервала QTc [148, 83, 217], тогда как другие – об отсутствии различий [246]. Между тем, продолжительность интервалов QTc и JТс при АГ в сочетании с СОАГС различной степени тяжести в цикле «сон-бодрствование» изучена недостаточно. В настоящей работе установлено, что у мужчин с АГ и СОАГС тяжелой степени, в отличие от больных без СОАГС, регистрируется достоверно бóльшая длительность среднесуточных интервалов QTc и JТс, в среднем на 10 мс и 14 мс соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$). При этом средние значения ЧСС, продолжительности абсолютных интервалов QT, JT и их дисперсий не различаются. Как известно, увеличение длительности интервала QTc на 10 мс и более от исходного уровня ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [68].

В литературе имеются сведения о высокой выявляемости замедления процессов деполяризации и реполяризации в миокарде при ССЗ. Так, при

обследовании больных АГ (n=59) с гипертрофией миокарда ЛЖ и без нее, удлинённый интервал QTc выявлялся в 69% [162]. У больных с впервые диагностированной АГ (n=140) удлинённый интервал QTc выявлялся в 52%, увеличенная QTd – в 36% [57]. В настоящее время отсутствуют общепринятые значения удлинённого интервала QTc и увеличенной QTd, при которых можно идентифицировать больных с высоким риском ВСС. Поэтому в указанных выше работах авторы расценивали удлинение интервала QTc как 440 мс и более, увеличенную QTd как 80 мс и более. Вместе с тем, работы по выявляемости удлинённого интервала QTc у больных СОАГС единичные. Сообщалось, что среди больных гипертонической болезнью I-III стадии в сочетании с обструктивными и центральными нарушениями дыхания во сне (n=148) удлинённый интервал QTc (450 мс и более) регистрировался у 22%, при этом половина из них имели СОАГС тяжелой степени [52]. В данном исследовании установлено, что удлинение максимального интервала QTc (450 мс и более 1 минуту и более) определяется меньше чем у половины больных АГ и СОАГС различной степени тяжести (n=59; 41%) и примерно у трети больных без СОАГС (n=13; 31%). Кроме того, в нашем исследовании получены новые данные о выявляемости других маркеров ЭНМ. Так, удлинение максимального интервала JTc (350 мс и более) зарегистрировано более чем у половины больных АГ и СОАГС различной степени тяжести (n=80; 56%), что примерно в 1,5 раза чаще в отличие от больных без СОАГС (n=16; 38%), $p < 0,05$. Показано, что увеличенная QTd (60 мс и более) выявляется примерно у трети у больных АГ и не зависит от наличия СОАГС и его степени тяжести (от 33% до 38%). Увеличенная JTd (55 мс и более) отмечается примерно у половины больных АГ и СОАГС различной степени тяжести (n=63; 44%) и без СОАГС (n=19; 45%). Увеличенные QTd и JTd (100 мс и более) в анализируемой выборке регистрируются в единичных случаях, при этом у больных АГ и СОАГС различной степени тяжести (n=6; 4% в обоих случаях)

в 2 раза чаще по сравнению с больными без СОАГС ($n=1$; 2%). Исходя из полученных данных следует, что у больных АГ и СОАГС целесообразно анализировать значения максимального интервала JTс. В результате, определены шансы выявления замедленных процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков при 24-часовом мониторинге ЭКГ у больных АГ в сочетании с СОАГС. Наличие СОАГС тяжелой степени у больных АГ в 2 раза увеличивает шансы удлинения максимальных интервалов QTс (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,03-5,69) и JTс (ОШ 2,24; 95% ДИ 0,97-5,19), в обоих случаях $p<0,05$.

Общеизвестно, замедление и негетогенность электрофизиологических процессов в миокарде предрасполагают к возникновению жизнеопасных аритмий. Учитывая высокую выявляемость предикторов ЭНМ, следует ожидать частые нарушения ритма сердца в анализируемой выборке. Однако желудочковая ($n=11$; 6%) и наджелудочковая ($n=20$; 11%) эктопическая активность нехарактерна для здоровых лиц, а также нарушения синоатриального ($n=4$; 2%) и атриовентрикулярного проведения ($n=7$; 4%) регистрировались у небольшого числа обследованных. При этом указанные нарушения сердечного ритма и проводимости чаще наблюдались среди больных АГ с СОАГС средней и тяжелой степени. Низкая частота выявляемости аритмий позволила выполнить временной и спектральный анализ вариабельности интервалов RR на длительных участках записи ЭКГ.

При сравнительной оценке показателей вариабельности интервалов RR в цикле «сон-бодрствование» обнаружены некоторые особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных АГ и СОАГС тяжелой степени. Так, в этой группе, по сравнению с остальными, в период сна наблюдались более выраженные симпатические и парасимпатические влияния на синусовый ритм, а также смещение вегетативного баланса в сторону гиперсимпатикотонии, в период бодрствования – менее выраженные. Полученные нами результаты подтвердили данные ранее опубликованных

работ, основанных на изучении показателей ВРС как на коротких [49], так и на длительных участках записи ЭКГ [64, 62, 246].

Согласно данным литературы, при СОАГС часто встречается абдоминальное ожирение [185] и нарушения метаболизма [92], регистрируется гиперсимпатикотония по данным анализа ЭКГ [133, 62], повышение уровня АД [225, 169] и развивается ремоделирование ЛЖ [154, 132]. По нашим данным, в группе больных АГ и СОАГС тяжелой степени, в отличие от остальных, определялось абдоминальное ожирение (n=50; 100%), регистрировались более высокие средние значения ИМТ, уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты и низкий уровень холестерина ЛПВП ($p < 0,05$ во всех случаях). Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=27; 54%) имела место более чем у половины обследованных в этой группе, в единичных случаях регистрировались гипергликемия натощак (n=2; 4%). Кроме того, для группы больных АГ и СОАГС тяжелой степени, по сравнению с больными без СОАГС, характерны достоверно более высокие средненочные уровни и индексы времени САД и ДАД, а также средненеделной уровень и индекс времени ДАД. Аналогичные результаты получены в ранее опубликованной работе при обследовании мужчин с СОАГС и метаболическим синдромом [21].

Результаты исследований свидетельствуют, что замедление процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков по данным значений интервала QTc происходит при увеличении уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов [143, 162], ИМТ [215, 110] и ИММЛЖ [233, 209], а также при повышении и снижении уровня глюкозы крови [15]. В настоящей работе изучалась взаимосвязь между продолжительностью интервалов QTc и JTc с рядом показателей клинико-лабораторного обследования и трансторакальной доплер-эхокардиографии. С целью выявления корреляционных связей наибольшей силы применили пошаговую процедуру многофакторного регрессионного анализа. Проведенный

статистический анализ показал, что удлинение среднесуточного интервала QTc коррелирует с увеличением ИМТ, а удлинение среднесуточного интервала JTc – со снижением уровня глюкозы венозной плазмы независимо от возраста, окружности шеи и талии, уровня липидов, мочевой кислоты, креатинина крови и его СКФ, фракции выброса ЛЖ и ИММЛЖ.

Ранее сообщалось о взаимосвязи между длительностью интервала QTc с ИАГ и уровнем гипоксемии у больных СОАГС [83], а также с уровнем АД у больных АГ [209]. В ходе многолетнего популяционного исследования установлено, что снижение уровня $mSpO_2$ и увеличение ИАГ являются мощными независимыми предикторами ВСС у больных СОАГС [104]. В этой связи представляется актуальным изучение зависимости между показателями продолжительности биоэлектрических процессов в миокарде и указанными предикторами. В настоящей работе в многофакторный регрессионный анализ включили показатели кардиореспираторного мониторинга во время сна и СМАД. По результатам статистического анализа, удлинение среднесуточного интервала QTc коррелирует со снижением уровня $mSpO_2$ во время сна, а удлинение среднесуточного интервала JTc – с увеличением ИАГ независимо от ИГ и $minSpO_2$, среднедневных и средненочных уровней САД и ДАД, а также степени их ночного снижения. Похожие данные получены при обследовании больных СОАГС в сочетании с врожденным синдромом удлиненного интервала QTc [218].

Взаимосвязь длительности интервалов QTc и JTc с уровнем $mSpO_2$ и ИАГ у больных СОАГС можно объяснить следующими патогенетическими механизмами. Так, интермиттирующая гипоксемия, микропробуждения и перепады внутригрудного давления во время обструктивных апноэ вызывают структурное и электрическое ремоделирование миокарда. Эти изменения приводят к замедлению процессов деполяризации и реполяризации, что отражается на ЭКГ удлинением интервалов QTc и JTc [202, 152].

Следует обратить внимание на имеющиеся ограничения рассмотренной выше части исследования. Во-первых, небольшое число обследованных в группах. Во-вторых, ИММЛЖ и СКФ рассчитывались с помощью универсального медицинского калькулятора. В-третьих, не проводилась оценка показателей электролитного и гормонального обмена.

Таким образом, замедление биоэлектрических процессов миокарда является одним из проявлений ЭНМ. Последняя рассматривается в качестве субстрата для возникновения жизнеопасных аритмий и ВСС. В настоящей работе показано, что с нарастанием уровня гипоксемии и с увеличением числа эпизодов обструктивных апноэ-гипопноэ во время сна происходит замедление процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. В этой связи целесообразно оценить динамику продолжительности интервалов QTc и JTc при устранении СОАГС с помощью PAF-терапии у больных АГ и СОАГС.

Перейдем к обсуждению результатов, полученных при проведении краткосрочной PAF-терапии у 28 мужчин с АГ, абдоминальным ожирением, гиперлипидемией в сочетании с СОАГС средней и тяжелой степени. У большинства из них (n=17) отмечался отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ. Примерно у половины больных (n=13) определялась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. По данным 24-часового мониторирования ЭКГ регистрировался синусовый ритм, эктопические нарушения ритма сердца у большинства – в непатологическом количестве. В условиях стационара проводилась краткосрочная PAF-терапия (в среднем на протяжении 5 ночей), при этом подавляющее большинство больных (n=21) дополнительно получали комбинированную антигипертензивную терапию (ингибитор ангиотензипревращающего фермента и диуретик или бета-адреноблокатор).

В эксперименте показано, что нарастание внутригрудного давления и гипоксемия, возникающие при обструктивных апноэ, сопровождаются

симпатической активацией и замедлением реполяризации миокарда [146]. Примечательно, что во время центральных апноэ подобные изменения не происходят. В другой работе выявлено преобладание мощности низкочастотных колебаний интервалов RR над высокочастотными у больных с сочетанием АГ и СОАГС, что характеризует симпатическую активацию [62].

В этой связи мы предположили, что при устранении обструктивных нарушений дыхания во сне, гипоксемии и гиперсимпатикотонии следует ожидать урежение ЧСС, уменьшение продолжительности интервалов QT, JT и их производных, а также нормализацию уровня АД. Для этой цели мы воспользовались патогенетически обоснованной терапией СОАГС – методом создания положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях во время сна (РАР-терапия).

В настоящее время опубликовано небольшое количество работ, целью которых являлось изучение влияния РАР-терапии на процессы реполяризации в миокарде. Однако сроки наблюдения за больными более продолжительные, чем в настоящем исследовании, и составляли от двух недель до шести месяцев. Во всех случаях авторы наблюдали уменьшение длительности интервалов QT и QTc, причем с увеличением срока наблюдения эти изменения становились более отчетливыми. Например, имеются сведения о снижении среднесуточных значений интервала QT на 2,8% и QTc на 0,02% через 2 недели РАР-терапии, которая проводилась не менее 5 ч каждую ночь [202], а также о снижении среднесуточных значений интервала QTc на 4,1% через 3 месяца [84]. Примечательно, что под влиянием РАР-терапии снижение среднесуточных значений дисперсии интервала QTc оказалось более выраженным: на 27,0% через 3 месяца [84] и на 35,0% через 6 месяцев [98]. В приведенных выше исследованиях авторы оценивали изучаемые показатели как на поверхностной ЭКГ в 12 отведениях [98, 202], так и во время холтеровского мониторирования [84].

На фоне проводимого лечения регистрировалось достоверное уменьшение средних значений длительности интервала QTc – во время сна на 3,1%, в период бодрствования на 2,6%. Менее выраженные изменения произошли с максимальными значениями этого интервала – его длительность уменьшилась во время сна на 2,9%, в период бодрствования на 2,2%. Кроме того, наблюдалось уменьшение длительности средних значений интервала JTc на 2,5% и 3,2% во время сна и бодрствования соответственно, а также его максимальных значений на 2,2% и 3,4% в анализируемые периоды. В целом, статистически значимая динамика среднесуточных значений QTd и JTd отсутствовала, но у 12 больных с максимальными значениями суточной QTd (60 мс и более) на фоне лечения наблюдалось достоверное уменьшение этого показателя в среднем на 21,5%.

Имеющиеся в литературе данные о влиянии PАР-терапии на ЧСС противоречивы: в одних работах показано снижение ЧСС [84], в других – отсутствие какой-либо динамики [98]. По нашим данным, краткосрочное лечение не оказало существенного влияния на динамику средних и максимальных значений ЧСС. Вместе с тем, анализ временных и спектральных показателей ВРС показал следующие результаты. Непосредственно во время лечения происходило двукратное снижение симпатической активности, сочетающееся со снижением парасимпатических модуляций на ритм сердца. При этом существенная динамика касалась только показателей, отражающих быстрые высокочастотные колебания, связанные с дыхательной аритмией. Подобные изменения при оценке ВРС на длительных участках ЭКГ наблюдали и другие исследователи [80].

Влияние PАР-терапии на уровень АД продолжает оставаться предметом дискуссий. Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали выраженный эффект PАР-терапии в сочетании с медикаментозным лечением (3 препарата, включая диуретик) на протяжении трех недель в отношении снижения офисного АД у больных с резистентной

АГ. Авторы констатировали уменьшение уровня офисного САД на 31,2 мм рт. ст., ДАД на 15,9 мм рт. ст. [147]. В многоцентровом рандомизированном исследовании аналогичная комбинированная терапия в течение 12 недель оказала скромный эффект в отношении снижения среднесуточных значений АД. Установлено снижение среднесуточного САД на 3,1 мм рт. ст. и ДАД на 3,2 мм рт. ст., при этом наблюдалась нормализация их суточных профилей у 35 из 98 больных [153]. В настоящем исследовании наблюдались больные без резистентной АГ, а снижение САД во время сна составило 4,0 мм рт. ст., во время бодрствования – 7,0 мм рт. ст. Помимо этого, на фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение индексов нагрузки ДАД во время сна (на 29%) и бодрствования (на 10%), САД во время бодрствования (на 13%), а также нормализация суточного профиля АД. Несмотря на то, что нарушенный профиль САД и ДАД сохранялся у 12 из 28 больных, ночная гипертензия и избыточное ночное снижение АД продолжали регистрироваться в единичных случаях.

По результатам рассмотренной выше части исследования разработан «Способ коррекции вегетативного дисбаланса у мужчин с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна в сочетании с артериальной гипертензией» и получен патент на изобретение № 2609051 от 31 января 2017 г. (по заявке № 2015132819 от 06 августа 2015 г.).

Таким образом, внедрение в клиническую практику 24-часового полифункционального мониторинга физиологических параметров открывает новые возможности не только в диагностике нарушений регуляции дыхания во сне, но и в комплексной оценке предикторов неблагоприятных исходов. Большие надежды возлагаются на РАР-терапию в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и случаев внезапной сердечной смерти.

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, V₁-V₆) 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 вариабельности ритма сердца на длительных участках записи ЭКГ.

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

5. Проведение краткосрочной (на протяжении 5 ночей) PAP-терапии во время сна у мужчин с АГ и СОАГС средней и тяжелой степени сопровождается уменьшением продолжительности корригированных 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 , корригированных 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 корригированными 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 PAF-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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
ВРС	–	вариабельность ритма сердца
ВСС	–	внезапная сердечная смерть
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ИАГ	–	индекс апноэ-гипопноэ
ИВ	–	индекс времени гипертензии
ИГ	–	индекс гипоксемии
ИМТ	–	индекс массы тела
ИММЛЖ	–	индекс массы миокарда левого желудочка
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛПВП	–	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
САД	–	систолическое артериальное давление
СИ	–	суточный индекс
СКФ	–	расчетная скорость клубочковой фильтрации эндогенного креатинина
СМАД	–	суточное мониторирование артериального давления
СОАГС	–	синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭНМ	–	электрическая нестабильность миокарда
СКД-ЕPI	–	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
JT	–	абсолютный интервал JT
JTd	–	дисперсия абсолютного интервала JT
JTc	–	корректированный интервал JT
mSpO ₂	–	средняя (от англ. mean) сатурация кислорода в гемоглобине артериальной крови
minSpO ₂	–	минимальная (от англ. minimum) сатурация кислорода в гемоглобине артериальной крови
maxSpO ₂	–	среднемаксимальная (от англ. maximum) сатурация кислорода в гемоглобине артериальной крови
РАР-терапия	–	лечение положительным давлением воздуха в верхних дыхательных путях или неинвазивная респираторная поддержка во время сна (от англ. Positive Airway Pressure Therapy)
QT	–	абсолютный интервал QT
QTd	–	дисперсия абсолютного интервала QT
QTc	–	корректированный интервал QT

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / А.В. Ардашев. – Москва : Медпрактика-М, 2013. – 152 с.
2. Ардашев А.В. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы риска и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.В. Ардашев. – Внезапная сердечная смерть. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 704 с. – Гл. 1. – С. 17-30.
3. Бабский Е.Б. Физиология кровообращения. Физиология сердца / Е.Б. Бабский, Г.П. Конради, В.В. Глаголева [и др.] // Ленинград : Наука, 1980. – 598 с.
4. Баум О.В. QT-дисперсия: модели и измерения / О.В. Баум, Л.А. Попов, В.И. Волошин, Г.А. Муромцева // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С. 6-17.
5. Баум О.В. QT-дисперсия в ортогональных и псевдоортогональных системах отведений / О.В. Баум, Л.А. Попов, В.И. Волошин, Г.А. Муромцева // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 49-56.
6. Бойцов С.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) / С.А. Бойцов, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 59-64.
7. Бокерия Л.А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 41-49.

8. Бокерия Л.А. Обструктивное апноэ сна и внезапная смерть / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.Х. Меликулов, Л.А. Глушко // *Анналы аритмологии*. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 15-25.
9. Бокерия Л.А. Внезапная сердечная смерть / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревিশвили, Н.М. Неминуций. – Москва : Гэотар-Медиа, 2013. – 272 с.
10. Бокерия О.Л. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска / О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 5-13.
11. Бокерия О.Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков // *Анналы аритмологии*. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 176-184.
12. Болдуева С.А. Влияние коронарной ангиопластики на величину дисперсии интервала Q-T у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Болдуева, Т.Я. Бурак, В.К. Сухов [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2001. – №23. – С. 40-42.
13. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.05 / Бузунов Роман Вячеславович. – Москва, 2003. – 244 с.
14. Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, О.Н. Корнеева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – Т. 3, № 95. – С. 1-28.
15. Гарипова А.Ф. Изменения интервала QT у больных стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Гарипова Алсу Фаритовна. – Казань, 2016. – 21 с.
16. Гимаев Р.Х. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического моделирования сердца у больных артериальной гипертонией / Р.Х.

- Гимаев, В.И. Рузов, В.А. Разин, Е.Е. Юдина // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, №1. – С. 57-64.
17. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинико-инструментальной диагностики и прогнозирование течения : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.06 / Гришаев Сергей Леонидович. – Санкт-Петербург, 2006. – 249 с.
18. Дмитриев Д.А. Динамика нелинейных параметров интервала QT ЭКГ при снижении частоты дыхания / Д.А. Дмитриев, Н.М. Ремизова // Science Time. – 2014. – Т. 12, № 12. – С. 150-158.
19. Довгалевский П.Я. Временная негомогенность реполяризации миокарда желудочков у практически здоровых людей: нормативные значения длительности и дисперсии интервала QT и его производных / П.Я. Довгалевский, О.К. Рыбак, А.Н. Бурлака [и др.] // Вестник аритмологии. – 2006. – № 44. – С. 30-34.
20. Звартау Н.Э. Метаболические и нейрогуморальные изменения у больных с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06. / Звартау Надежда Эдвиновна. – Санкт-Петербург, 2005. – 18 с.
21. Иванникова Л.В. Сравнительная характеристика информативности скрининговых методов в диагностике синдрома апноэ-гипопноэ сна на примере больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Иванникова Людмила Викторовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 25 с.
22. Князева М.Ю. Комплексная оценка электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Князева Марианна Юрьевна. – Москва, 2006. – 133 с.
23. Кулик В.Л. Интервал QT в кардиологической клинике / В.Л. Кулик, Н.И. Яблучанский // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. – 2009. – Т. 879, № 18. – С. 73-96.

24. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2014. – 720 с.
25. Латфуллин И.А. Поздние потенциалы желудочков / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, Г.М. Тептин // Вестник аритмологии. – 2009. – № 53. – С. 44-55.
26. Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертония: двунаправленная взаимосвязь / А.Ю. Литвин, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова [и др.] // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 10. – С. 34-39.
27. Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события / А.Ю. Литвин, О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 83-87.
28. Лышова О.В. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм) / О.В. Лышова, В.М. Провоторов. – Санкт-Петербург : Инкарт, 2006. – 271 с.
29. Лышова О.В. Желудочковая экстрасистолия на протяжении сна у мужчин с синдромом Z / О.В. Лышова, Л.В. Иванникова, В.Е. Моргачев // Вестник аритмологии. – 2008. – № 53. – С. 33-40.
30. Лышова О.В. Внезапная сердечная смерть у пациентов с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.В. Ардашев. – Внезапная сердечная смерть. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 704 с. – Гл. 25. – С. 589-619.
31. Макаров Л.М. Причины приобретенного синдрома удлиненного интервала QT / Л.М. Макаров // Вестник аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 32.
32. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – Москва : Медпрактика-М, 2017. – 504 с.

- 33.Макаров Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 2, № 106. – С. 6-71.
- 34.Маркин А.В. Диагностика, лечение дыхательной недостаточности и расстройств дыхания в клинике внутренних болезней / А.В. Маркин, И.Я. Цеймах. – Барнаул : Изд-во Алтайск. гос. мед. ун-та, 2015. – 116 с.
- 35.Мычка Б.В. Проект рекомендаций экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр (2013) [Электронный ресурс] / Б.В. Мычка [и др.]. – URL: <http://www.scardio.ru> (дата обращения: 21 июля 2016).
- 36.Никитин Ю.П. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов QT и RR в общей популяции Новосибирска / Ю.П. Никитин, А.А. Кузнецов, С.К. Малютина [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 76-83.
- 37.Никифоров В.С. Инструментальные методы стратификации риска внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.В. Ардашев. – Внезапная сердечная смерть. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 704 с. – Гл. 5. – С. 99-138.
- 38.Осипова И.В. Электрическая нестабильность миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертонией и профессиональным стрессом / И.В. Осипова, О.Н. Антропова, К.И. Шахматова, В.Д. Кондаков. Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 73-76.
- 39.Пивченко Н.А. Электрическая нестабильность миокарда у больных с артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Пивченко Наталья Александровна. – Москва, 2004. – 47 с.
- 40.Попов В.В. Диагностика электрической нестабильности миокарда и прогнозирование риска внезапной сердечной смерти у больных ишемической болезнью сердца / В.В. Попов, Н.А. Буланова, М.Ю.

- Князева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 119-124.
41. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
42. Рябыкина Г.В. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа / Г.В. Рябыкина, Д.Н. Лаптев, А.А. Сеид-Гусейнов // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 35-38.
43. Рябыкина Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – Москва : Медпрактика-М, 2016. – 352 с.
44. Сапожникова И.Е. Дисперсия интервалов Q-T и J-T у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями в рамках инсулинорезистентного синдрома / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский, А.А. Соболев // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 22-26.
45. Свиряев Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.05 / Свиряев Юрий Владимирович. – Санкт-Петербург, 2010. – 40 с.
46. Синкевич Д.А. Универсальный медицинский калькулятор, версия 4.1. [Электронный ресурс] / Д.А. Синкевич // URL: <http://cardioplaneta.ru> (дата обращения: 19 мая 2016).
47. Сперанская С.М. Дисперсия интервалов QT у больных гипертонической болезнью / С.М. Сперанская, Н.В. Баканова, А.М. Шутов // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 4, № 9. – С. 139-142.
48. Список препаратов, удлиняющих интервал QT [Электронный ресурс] // URL: <https://www.crediblemeds.org> (дата обращения: 21 июля 2016).
49. Тришкина Н.Н. Взаимосвязь нарушений сна, тревожно-депрессивных расстройств и дисфункции эндотелия при гипертонической болезни :

- автореф. дисс... канд. мед. наук : 14.00.06 / Тришкина Наталья Николаевна. – Кемерово, 2009. – 23 с.
50. Фогельсон Л.И. Основы клинической электрокардиографии / Л.И. Фогельсон. – Москва : Медгиз, 1948. – 434 с.
51. Фурман Н.В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов / Н.В. Фурман, С.С. Шматова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 311-315.
52. Харина Н.В. Нарушения дыхания во сне у мужчин с артериальной гипертензией в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями : автореф. дисс... канд. мед. наук : 14.01.04 / Харина Наталья Вячеславовна. – Москва, 2016. – 24 с.
53. Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 3-30.
54. Шабалин А.В. Клиническая значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности интервала Q-T при холтеровском мониторинге ЭКГ у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, Е.Е. Торочкина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 1, № 10. – С. 39-42.
55. Явелов И.С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме, ожирении, диете и анорексии / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.В. Ардашев. – Внезапная сердечная смерть. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 704 с. – Гл. 19. – С. 415-428.
56. Akbarzadeh M.A. Acute effects of smoking on QT dispersion in healthy males / M.A. Akbarzadeh, S. Yazdani, M.E. Ghaidari [et al.] // ARYA Atheroscler. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 89-93.
57. Akintunde A.A. QT Interval prolongation and dispersion: Epidemiology and clinical correlates in subjects with newly diagnosed systemic hypertension in

- Nigeria / A.A. Akintunde, A.T. Oyedeji, O.B. Familoni [et al.] // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 290-295.
58. Algra A. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest / A. Algra, J.G. Tijssen, J.R. Roelandt [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83, № 6. – P. 1888-1894.
59. Algra A. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death / A. Algra, J.G. Tijssen, J.R. Roelandt [et al.] // *Br. Heart J.* – 1993. – Vol. 70, № 1. – P. 43-48.
60. Alpert M.A. Effect of weight loss on ventricular repolarization in normotensive severely obese patients with and without heart failure / M.A. Alpert, M.B. Nusair, R. Mukerji [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 349, № 1. – P. 17-23.
61. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
62. Amino M. Arrhythmogenic Substrates in Sleep-Disordered Breathing with Arterial Hypertension / M. Amino, K. Yoshioka, T. Aoki [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 321-329.
63. Andreas S. Obstructive sleep apnoea and signal averaged electrocardiogram / S. Andreas, B. von Breska, A. Schaumann [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, № 4. – P. 546-550.
64. Aytimir K. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome / K. Aytimir, A. Deniz, B. Yavuz [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 6. – P. 1277-1282.
65. Balanescu S. Correlation between QT interval dispersion and ventricular arrhythmia in hypertension / S. Balanescu, M. Galinier, J. Fourcade [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1996. – Vol. 89, № 8. – P. 987-990.

66. Barta K. The Effect of Sleep Apnea on QT Interval, QT Dispersion, and Arrhythmias / K. Barta, Z. Szabó, C. Kun // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 35-39.
67. Baumert M. Variability of QT interval duration in obstructive sleep apnea: an indicator of disease severity / M. Baumert, J. Smith, P. Catcheside [et al.] // *Sleep.* – 2008. – Vol. 31, № 7. – P. 959-966.
68. Beinart R. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study / R. Beinart, Y. Zhang, J.A. Lima [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 20. – P. 2111-2119.
69. Benoit S.R. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey / S.R. Benoit, A.B. Mendelsohn, P. Nourjah [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 363-368.
70. Bixler E.O. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, T. Ten Have [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157, № 1. – P. 144-148.
71. Brown C.D. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia / C.D. Brown, M. Higgins, K.A. Donato [et al.] // *Obes. Res.* – 2000. – Vol. 8, № 9. – P. 605-619.
72. Brown D.A. Cardiac mitochondria and arrhythmias / D.A. Brown, B. O'Rourke // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 241-249.
73. Browne K.F. Prolongation of the QT interval in man during sleep / K.F. Browne, E. Prystowsky, J.J. Heger [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 1983. – Vol. 52, № 1. – P. 55-59.
74. Burns J. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns, M.U. Sivananthan, S.G. Ball [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1999-2005.

75. Camen G. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects / G. Camen, C.F. Clarenbach, A.C. Stöwhas [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2013. – Vol. 113, № 2. – P. 489-496.
76. Cameron J.S. ATP-sensitive K⁺ channels are altered in hypertrophied ventricular myocytes / J.S. Cameron, S. Kimura, D.A. Jackson-Burns [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255, № 5 (Pt. 2). – P. 1254-1258.
77. Castro-Torres Y. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice / Y. Castro-Torres, R. Carmona-Puerta, R.E. Katholi // *World J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 705-720.
78. Chan K.H. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias / K.H. Chan, I. Wilcox // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8, № 7. – P. 981-994.
79. Chang H.Y. The utilization of twelve-lead electrocardiography for predicting sudden cardiac death after heart transplantation / H.Y. Chang, W.H. Yin, L.W. Lo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 2665-2672.
80. Cheng J.H. Autonomic activity difference during continuous positive airway pressure titration in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome with or without hypertension / J.H. Cheng, C.C. Hua, N.H. Chen [et al.] // *Chang Gung Med. J.* – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 410-417.
81. Chiladakis J. Predicting torsade de pointes in acquired long QT syndrome: optimal identification of critical QT interval prolongation / J. Chiladakis, A. Kalogeropoulos, F. Zagkli [et al.] // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 3-11.
82. Cho E.J. Paced QT interval as a risk factor for new-onset left ventricular systolic dysfunction and cardiac death after permanent pacemaker implantation / E.J. Cho, S.J. Park, K.M. Park [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 158-163.
83. Çiçek D. Effect of obstructive sleep apnea on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients / D. Çiçek,

- H. Lakadamyali, S. Gökay [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 344, № 3. – P. 180-185.
84. Cicek D. Effects of Three Month Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Electrocardiographic, Echocardiographic and Overnight Polysomnographic Parameters in Newly Diagnosed Moderate/Severe Obstructive Sleep Apnea Patients / D. Cicek, A.S. Balcioğlu, H. Lakadamyali [et al.] // *Int. Heart J.* – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 94-99.
85. Cintra F.D. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study / F.D. Cintra, R.P. Leite, L.J. Storti [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 103, № 5. – P. 368-374.
86. Corović N. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients / N. Corović, Z. Duraković, Misigoj- M. Duraković // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 150-154.
87. Crow R.S. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up / R.S. Crow, P.J. Hannan, A.R. Folsom // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 16. – P. 1985-1989.
88. Davis J. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide / J. Davis, J.D. Molkentin // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 9-18.
89. Day C.P. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals / C.P. Day, J.M. McComb, R.W. Campbell // *Br. Heart J.* – 1990. – Vol. 63, № 6. – P. 342-344.
90. De Bruyne M.C. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study / M.C. De Bruyne, A.W. Hoes, J.A. Kors [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 5. – P. 467-472.
91. De Vreede-Swagemakers J.J. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and

- survival / J.J. De Vreede-Swagemakers, A.P. Gorgels, W.I. Dubois-Arbouw [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 6. – P. 1500-1505.
92. DeMartino T. Oxidative Stress and Inflammation Differentially Elevated in Objective Versus Habitual Subjective Reduced Sleep Duration in Obstructive Sleep Apnea / T. DeMartino, R.E. Ghoul, L. Wang [et al.] // *Sleep.* – 2016. – Vol. 39, № 7. – P. 1361-1369.
93. Dinh Q.N. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [Электронный ресурс] / Q.N. Dinh, G.R. Drummond, C.G. Sobey, S. Chrissobolis // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/406960/> (дата обращения: 13 июня 2017).
94. Djoussé L. Dietary linolenic acid and adjusted QT and JT intervals in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study / L. Djoussé, P.M. Rautaharju, P.N. Hopkins [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1716-1722.
95. Drager L.F. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension / L.F. Drager, P.R. Genta, R.P. Pedrosa [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1135-1139.
96. Drenick E.J. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men / E.J. Drenick, G.S. Bale, F. Seltzer, D.G. Johnson // *JAMA.* – 1980. – Vol. 243, № 5. – P. 443-445.
97. Dursunoglu D. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu, H. Evrengül // *European Respiratory Journal.* – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 677-681.
98. Dursunoglu D. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 478-483.
99. Elming H. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish

- citizens / H. Elming, E. Holm, L. Jun [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, № 9. – P. 1391-1400.
100. Ertaş F. The relationship between QT dispersion and exaggerated blood pressure response to exercise stress testing / F. Ertaş, C. Yavuz, H. Kaya [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2013. – Vol. 35, № 6. – P. 470-474.
101. Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea / K.A. Franklin, E. Lindberg // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1311-1322.
102. Fu G.S. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function / G.S. Fu, A. Meissner, R. Simon // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18, № 2. – P. 281-289.
103. Gami A.S. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea / A.S. Gami, D.E. Howard, E.J. Olson, V.K. Somers // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 12. – P. 1206-1214.
104. Gami A.S. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults / A.S. Gami, E.J. Olson, W.K. Shen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 610-616.
105. German D.M. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram / D.M. German, M.M. Kabir, T.A. Dewland [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 20-29.
106. Gillis A.M. The QT Interval During Wake and Sleep in Patients with Ventricular Arrhythmias / A.M. Gillis, K.E. MacLean, C. Guilleminault // *Sleep.* – 1988. – Vol. 11, № 4. – P. 333-339.
107. Gillis A.M. Changes in the QT Interval During Obstructive Sleep Apnea / A.M. Gillis, R. Stoohs, C. Guilleminault // *Sleep.* – 1991. – Vol. 14, № 4. – P. 346-350.
108. Gillis A.M. Dispersion of ventricular repolarization and ventricular fibrillation in left ventricular hypertrophy: influence of selective potassium

- channel blockers / A.M. Gillis, H.J. Mathison, E. Kulisz, W.M. Lester // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 292, № 1. – P. 381-386.
109. Goldenberg I. QT Interval: How to Measure It and What Is «Normal» / I. Goldenberg, A.J. Moss, W. Zareba // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 333-336.
110. Grandinetti A. Association of increased QTc interval with the cardiometabolic syndrome / A. Grandinetti, D.C. Chow, M. Miyasaki, P. Low // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 315-320.
111. Grassi G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension / G. Grassi, G. Seravalle, R. Dell'Oro [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 538-542.
112. Greenwood J.P. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive / J.P. Greenwood, E.M. Scott, J.B. Stoker, D.A. Mary // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1711-1717.
113. Guilleminault C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52, № 5. – P. 490-494.
114. Haider A.W. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death / A.W. Haider, M.G. Larson, E.J. Benjamin, D. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 1454-1459.
115. Hedner J. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study / J. Hedner, K. Bengtsson-Boström, Y. Peker [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, № 3. – P. 564-570.
116. Higham P.D. QT dispersion / P.D. Higham, R.W. Campbell // *Br. Heart J.* 1994. – Vol. 71, № 6. – P. 508-510.
117. Hnatkova K. QTc changes after meal intake: sex differences and correlates / K. Hnatkova, D. Kowalski, J.J. Keirns [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2014. – Vol. 47, № 6. – P. 856-862.

118. Hobbs J.B. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome / J.B. Hobbs, D.R. Peterson, A.J. Moss [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 10. – P. 1249-1254.
119. Hoffmann M.S. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea / M.S. Hoffmann, P. Singh, R. Wolk [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 661-669.
120. Hoshino T. Prolonged QTc interval predicts poststroke paroxysmal atrial fibrillation / T. Hoshino, T. Nagao, T. Shiga [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 71-76.
121. Ip M.S. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences / M.S. Ip, B. Lam, L.C. Tang [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125, № 1. – P. 127-134.
122. Iqbal N. Clinical features and outcome in obese patients with undiagnosed obstructive sleep apnea admitted with respiratory failure in a tertiary care center [Электронный ресурс] / N. Iqbal, M. Irfan, A. Zubairi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – URL: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2328 (дата обращения: 13 июня 2017).
123. Ishikawa J. Prolonged corrected QT interval is predictive of future stroke events even in subjects without ECG-diagnosed left ventricular hypertrophy / J. Ishikawa, S. Ishikawa, K. Kario // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 554-560.
124. Israel C.W. Mechanisms of sudden cardiac death / C.W. Israel // Indian Heart J. – 2014. – Vol. 66 (Suppl. 1). – P. 10-17.
125. Jervell A. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death / A. Jervell, F. Lange-Nielsen // Am. Heart J. – 1957. – Vol. 54, № 1. – P. 59-68.
126. Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // Chest. – 1993. – Vol. 103, № 1. – P. 30-36.

127. Karjalainen J. QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola, M. Viitasalo // Heart. – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 543-548.
128. Katholi R.E. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications [Электронный ресурс] / R.E. Katholi, D.M. Couri // Int. J. Hypertens. – 2011. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2011/495349/> (дата обращения: 13 июля 2017).
129. Kato M. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control / M. Kato, B.G. Phillips, G. Sigurdsson [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 1173-1175.
130. Kessler E.L. Passive ventricular remodeling in cardiac disease: focus on heterogeneity / E.L. Kessler, M. Boulaksil, H.V. van Rijen [et al.] // Front Physiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 482.
131. Konecny T. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction / T. Konecny, F.H. Kuniyoshi, M. Orban [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 9. – P. 742-743.
132. Koshino Y. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea / Y. Koshino, H.R. Villarraga, M. Orban [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 282-289.
133. Koskinen T. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study / T. Koskinen, M. Kähönen, A. Jula [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 354-361.
134. Kulan K. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension / K. Kulan, D. Ural, B. Komsuoğlu [et al.] // Int. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 64, 2. – P. 179-184.

135. Kumar G.K. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress / G.K. Kumar, V. Rai, S.D. Sharma [et al.] // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 575, № 1. – P. 229-239.
136. Kunisek J. Influence of the left ventricular types on QT intervals in hypertensive patients / J. Kunisek, L. Zaputovic, Z. Cubranic [et al.] // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 33-39.
137. Lanfranchi P.A. Sex-Selective QT Prolongation During Rapid Eye Movement Sleep / P.A. Lanfranchi, A.S.M. Shamsuzzaman, M.J. Ackerman [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1488-1492.
138. Lang R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *J. Am. Society Echocardiography.* – 2005. – Vol. 18, № 12. – P. 1440-1463.
139. Lederman Y.S. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review / Y.S. Lederman, C. Balucani, J. Lazar [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23, № 10. – P. 2467-2478.
140. Lee S.W. Decrease in Na⁺,K⁺-ATPase activity and [3H]ouabain binding sites in sarcolemma prepared from hearts of spontaneously hypertensive rats / S.W. Lee, A. Schwartz, R.J. Adams [et al.] // *Hypertension.* – 1983. – Vol. 5, № 5. – P. 682-688.
141. Lee Y.H. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea in a multiethnic population of patients presenting for bariatric surgery in Singapore / Y.H. Lee, A. Johan, K.K. Wong [et al.] // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 226-232.

142. Leotta G. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects / G. Leotta, S. Maule, F. Rabbia [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, № 8. – P. 623-627.
143. Li W. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc) / W. Li, Y. Bai, K. Sun [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, № 12. – P. 93-99.
144. Lin J.F. QT interval Independently Predicts Mortality and Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / J.F. Lin, S.Y. Hsu, S. Wu [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 968-973.
145. Lin Y.C. Leptin decreases heart rate associated with increased ventricular repolarization via its receptor / Y.C. Lin, J. Huang, S. Hileman [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 10. – P. 1731-1739.
146. Linz D. Impact of obstructive and central apneas on ventricular repolarisation: lessons learned from studies in man and pigs / D. Linz, A. Denner, S. Illing [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2016. – Vol. 105, № 8. – P. 639-647.
147. Litvin A.Y. Effects of CPAP on «vascular» risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension / A.Y. Litvin, Z.N. Sukmarova, E.M. Elfimova [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2013. – Vol. 9. – P. 229-235.
148. Luo Y.Q. Influence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on the QTc interval / Y.Q. Luo, Y. Yang, S.F. Yu // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2004. – Vol. 29, № 1. – P. 97-98.
149. Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology / M. Malik // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 354-381.

150. Malik M. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion / M. Malik, V.N. Batchvarov // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1749-1766.
151. Mancia G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1804-1814.
152. Mansukhani M.P. Sleep, death, and the heart / M.P. Mansukhani, S. Wang, V.K. Somers // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 5. – P. 739-749.
153. Martínez-García M.A. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial / Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310, № 22. – P. 2407-2415.
154. Mathew B. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis / B. Mathew, L. Francis, A. Kayalar, J. Cone // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 562-568.
155. Matsuno Y. GIFU Substudy Group of The Case-J Trial. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients / Y. Matsuno, S. Minatoguchi, H. Fujiwara // *Blood Press. Suppl.* – 2011. – № 1. – P. 12-19.
156. May A.M. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation / A.M. May, R. Mehra // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 531-544.
157. Messerli F.H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death / F.H. Messerli, T. Grodzicki // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. Suppl. D. – P. 66-9.
158. Misigoj-Durakovic M. Heart Rate-Corrected QT and JT Intervals in Electrocardiograms in Physically Fit Students and Student Athletes / M.

- Misigoj-Durakovic, Z. Durakovic, I. Prskalo // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 595-603.
159. Montanez A. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies / A. Montanez, J.N. Ruskin, P.R. Hebert [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, № 9. – P. 943-948.
160. Morita H. The QT syndromes: long and short / H. Morita, J. Wu, D.P. Zipes // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9640. – P. 750-763.
161. Morita S.T. Acute ischemia of canine interventricular septum produces asymmetric suppression of conduction / S.T. Morita, H. Morita, D.P. Zipes, J. Wu // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. 1057-1062.
162. Mozos I. The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients / I. Mozos, C. Serban // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 339-344.
163. Mozos I. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality [Электронный ресурс] / I. Mozos, A. Caraba // *Dis. Markers.* – 2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/727401/> (дата обращения: 13 июня 2017).
164. Mukerji R. Effect of weight loss after bariatric surgery on left ventricular mass and ventricular repolarization in normotensive morbidly obese patients / R. Mukerji, M. Petruc, J.L. Fresen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 3. – P. 415-419.
165. Müller-Brunotte R. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, B. López [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 1958-1966.

166. Myerburg R.J. Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research / R.J. Myerburg, P.M. Spooner // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 50, № 2. – P. 177-185.
167. Nakamura T. Corrected QT Dispersion and Cardiac Sympathetic Function in Patients With Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome / T. Nakamura, K. Chin, R. Hosokawa [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, № 6. – P. 2107-2114.
168. Nakayama-Ashida Y. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan / Y. Nakayama-Ashida, M. Takegami, K. Chin [et al.] // *Sleep.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 419-425.
169. Narkiewicz K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea / K. Narkiewicz, V.K. Somers // *Acta Physiol. Scand.* – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 385-390.
170. Nathan A.W. Electrophysiological effects of sotalol – just another beta blocker? / A.W. Nathan, K.J. Hellestrand, R.S. Bexton [et al.] // *Br. Heart J.* – 1982. – Vol. 47, № 6. – P. 515-520.
171. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 821-848.
172. Omran J. Effect of obesity and weight loss on ventricular repolarization: a systematic review and meta-analysis / J. Omran, B. Firwana, S. Koerber [et al.] // *Obes. Rev.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 520-530.
173. O'Neal W.T. The association of the QT interval with atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / W.T. O'Neal, J.T. Efird, H. Kamel [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, № 9. – P. 743-750.
174. O'Neal W.T. Interrelationship between electrocardiographic left ventricular hypertrophy, QT prolongation, and ischaemic stroke: the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study / W.T. O'Neal, V.J.

- Howard, D. Kleindorfer [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 767-772.
175. Orosz A. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / A. Orosz, I. Baczkó, V. Nagy [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93, № 9. – P. 765-772.
176. Ozdemir A. Left ventricular hypertrophy increases the frequency of ventricular arrhythmia in hypertensive patients / A. Ozdemir, H.H. Telli, A. Temizhan [et al.] // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 293-299.
177. Ozer O. Acute sleep deprivation is associated with increased QT dispersion in healthy young adults / O. Ozer, B. Ozbala, I. Sari [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 979-984.
178. Park S.K. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: the VA Normative Aging Study / S.K. Park, J. Schwartz, M. Weiskopf [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – Vol. 114, № 11. – P. 1718-1724.
179. Pecori Giralardi F. Increased prevalence of prolonged QT interval in males with primary or secondary hypogonadism: a pilot study / F. Pecori Giralardi, P.M. Toja, B. Filippini [et al.] // *Int. J. Androl.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 132-138.
180. Pecori Giralardi F. High prevalence of prolonged QT interval in obese hypogonadal males / F. Pecori Giralardi, G. Manzoni, J. Michailidis [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 2015-2018.
181. Peker Y. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up / Y. Peker, J. Hedner, J. Norum [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166, № 2. – P. 159-165.

182. Peng S. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives / S. Peng, Y. Yu, K. Hao [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2006. – Vol. 39, № 2. – P. 206-210.
183. Peng Y.J. Heterozygous HIF-1a deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia / Y.J. Peng, G. Yuan, D. Ramakrishnan [et al.] // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 577, № 2. – P. 705-716.
184. Peppard P.E. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults / P.E. Peppard, T. Young, J.H. Barnet [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177, № 9. – P. 1006-1014.
185. Peromaa-Haavisto P. Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea Among Patients Admitted for Bariatric Surgery. A Prospective Multicentre Trial / P. Peromaa-Haavisto, H. Tuomilehto, J. Kössi [et al.] // *Obes. Surg.* – 2016. – Vol. 26, № 7. – P. 1384-1390.
186. Piccirillo G. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy / G. Piccirillo, G. Germanò, R. Quaglione [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2002. – Vol. 102, № 3. – P. 363-371.
187. Piotrowicz K. Repolarization duration in patients with conduction disturbances after myocardial infarction / K. Piotrowicz, W. Zareba, S. McNitt, A.J. Moss // *Am. J. Cardiol.* 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 163-168.
188. Pleavă R. Obesity in association with Sleep Apnea Syndrome as predictor for coronary-vascular comorbidities / R. Pleavă, D. Gaiță, C. Ardeleanu [et al.] // *Pneumologia.* – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 14-18.
189. Pontiroli A.E. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure / A.E. Pontiroli, P. Pizzocri, A. Saibene [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28, № 9. – P. 1118-1123.
190. Porthan K. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension / K. Porthan,

- J. Virolainen, T.P. Hiltunen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 1951-1957.
191. Priori S.G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / S.G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti [et al.] // *Eur. Heart J.* 2015. – Vol. 36, № 41. – P. 2793-2867.
192. Pshenichnikov I. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study / I. Pshenichnikov, T. Shipilova, J. Kaik [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2003. – Vol. 37, № 2. – P. 87-90.
193. Rabkin S.W. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics / S.W. Rabkin // *Can. J. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60, № 5. – P. 206-214.
194. Raghuram A. A Systematic Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias / A. Raghuram, R. Clay, A. Kumbam [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 1155-1160.
195. Rahmouni K. Obesity-Associated Hypertension: Recent Progress in Deciphering the Pathogenesis / K. Rahmouni // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 215-221.
196. Rautaharju P.M. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects / P.M. Rautaharju, Z.M. Zhang, R. Prineas, G. Heiss // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 8. – P. 1017-1021.
197. Rautaharju P.M. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the

- Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / P.M. Rautaharju, B. Surawicz, L.S. Gettes [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 10. – P. 241-250.
198. Reddy K.S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries / K.S. Reddy, S. Yusuf // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 596-601.
199. Rekiene D.E. JTc prolongation in hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension / D.E. Rekiene // *Medicina (Kaunas)*. – 2002. – Vol. 38, № 11. – P. 1083-1085.
200. Roche F. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients / F. Roche, J.C. Barthélémy, M. Garet [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 819-825.
201. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) – The Man behind the QT Interval Correction Formula / A. Roguin // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 384-388.
202. Rossi V.A. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial / V.A. Rossi, A.C. Stoewhas, G. Camen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33, № 17. – P. 2206-2212.
203. Rossi V.A. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm / V.A. Rossi, J.R. Stradling, M. Kohler // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1439-1451.
204. Rubart M. Mechanisms of sudden cardiac death / M. Rubart, D.P. Zipes // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 9. – P. 2305-2315.
205. Rukhadze I. Chronic intermittent hypoxia alters density of aminergic terminals and receptors in the hypoglossal motor nucleus / Rukhadze I., Fenik V.B., Benincasa K.E. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 10. – P. 1321-1329.

206. Sakata K. QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy / K. Sakata, M. Shimizu, H. Ino [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, № 8. – P. 882-886.
207. Salles G. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A.R. Nogueira [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 437-442.
208. Salles G.F. Prognostic value of ventricular repolarization prolongation in resistant hypertension: a prospective cohort study / G.F. Salles, C.R. Cardoso, E.S. Muxfeldt // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 1094-1101.
209. Sani I.M. QT dispersion in adult hypertensives / I.M. Sani, D.S. Solomon, O.A. Imhogene [et al.] // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 631-636.
210. Sauer A.J. Long QT syndrome in adults / A.J. Sauer, A.J. Moss, S. McNitt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 329-37.
211. Scherrer U. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity / U. Scherrer, C. Sartori // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 11. – P. 4104-4113.
212. Schlatzer C. ECG risk markers for atrial fibrillation and sudden cardiac death in minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised trial [Электронный ресурс] / C. Schlatzer, D.J. Bratton, S.E. Craig [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/3/e010150> (дата обращения: 13 июня 2017).
213. Schwartz P.J. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update / P.J. Schwartz, A.J. Moss, G.M. Vincent, R.S. Crampton // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88, № 2. – P. 782-784.

214. Sedlak T. Sex hormones and the QT interval: a review / T. Sedlak, C. Shufelt, C. Iribarren [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 933-941.
215. Seyfeli E. Effect of weight loss on QTc dispersion in obese subjects / E. Seyfeli, M. Duru, G. Kuvandik [et al.] // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 126-129.
216. Shah A.J. An Electrocardiogram-Based Risk Equation for Incident Cardiovascular Disease From the National Health and Nutrition Examination Survey / A.J. Shah, V. Vaccarino, A.C. Janssens [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1, № 7. – P. 779-786.
217. Shamsuzzaman A. Daytime cardiac repolarization in patients with obstructive sleep apnea / A. Shamsuzzaman, R.S. Amin, C. van der Walt [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 1135-1140.
218. Shamsuzzaman A.S. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Congenital Long QT Syndrome: Implications for Increased Risk of Sudden Cardiac Death / A.S. Shamsuzzaman, V.K. Somers, T.K. Knilans [et al.] // *Sleep.* – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 1113-1119.
219. Sherif K.A. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease / K.A. Sherif, E. Abo-Salem, R. Panikkath [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37, № 7. – P. 417-421.
220. Shimizu H. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation / H. Shimizu, Y. Ohnishi, T. Inoue, M. Yokoyama // *J. Electrocardiol.* – 2001. – Vol. 34, № 2. – P. 119-125.
221. Simonyi G. Electrocardiological features in obesity: the benefits of body surface potential mapping / G. Simonyi // *Cardiorenal. Med.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 123-129.
222. Soliman E.Z. Inter-relationship between electrocardiographic left ventricular hypertrophy and QT prolongation as predictors of increased risk of mortality in

- the general population / E.Z. Soliman, A.J. Shah, A. Boerkercher [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 400-406.
223. Somers V.K. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans / V.K. Somers, A.L. Mark, D.C. Zavala, F.M. Abboud // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 1989. – Vol. 67, № 5. – P. 2101-2106.
224. Somers V.K. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans / V.K. Somers, M.E. Dyken, J.L. Skinner // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1993. – Vol. 44, № 2-3. – P. 253-259.
225. Somers V.K. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V.K. Somers, M.E. Dyken, M.P. Clary, F.M. Abboud // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, № 4. – P. 1897-1904.
226. Statters D.J. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance / D.J. Statters, M. Malik, D.E. Ward, A.J. Camm // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 5, № 8. – P. 672-685.
227. Stevens S.M. Increased Left Ventricular Mass as a Predictor of Sudden Cardiac Death: Is it Time to put it to the Test? / S.M. Stevens, K. Reinier, S.S. Chugh // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 212-217.
228. Straus S.M. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults / S.M. Straus, J.A. Kors, M.L. De Bruin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 362-367.
229. Strohmer B. Relationship of QT interval duration with carotid intima media thickness in a clinically healthy population undergoing cardiovascular risk screening / B. Strohmer, M. Pichler, B. Iglseder, B. Paulweber // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257, № 3. – P. 238-246.
230. Struthers A.D. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. / A.D. Struthers // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1229-1234.

231. Sullivan C.E. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares / C.E. Sullivan, F.G. Issa, M. Berthon-Jones [et al.] // *Lancet*. – 1981. – Vol. 1, № 8225. – P. 862-865.
232. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? / J. B. Surawicz // *Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1996. – Vol. 7, № 8. – P. 777-784.
233. Swynghedauw B. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy / B. Swynghedauw, C. Baillard, P. Milliez // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2003. – Vol. 81, № 6. – P. 336-345.
234. Szabó Z. Effect of hyperlipidemia on QT dispersion in patients without ischemic heart disease / Z. Szabó, M. Harangi, I. Lőrincz [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 21, № 10. – P. 847-850.
235. Tabatabaei P. Assessment of QT and JT Intervals in Patients With Left Bundle Branch Block [Электронный ресурс] / P. Tabatabaei, A. Keikhavani, M. Haghjoo [et al.] // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2016. – URL: http://cardiovascmed.com/?page=article&article_id=31528 (дата обращения: 13 июня 2017).
236. Tanchoco C.C. Prevalence of metabolic syndrome among Filipino adults aged 20 years and over / C.C. Tanchoco, A.J. Cruz, C.A. Duante, A.D. Litonjua // *Asia Pac. J. Clin Nutr.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 271-276.
237. Thomopoulos C. Sleep apnea: secondary cause or risk factor for hypertension? / C. Thomopoulos, K. Dimitriadis, A. Kasiakogias, C. Tsioufis // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 405-406.
238. Tilkian A.G. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy / A.G. Tilkian, C. Guilleminault, J.S. Schroeder [et al.] // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 63, № 3. – P. 348-358.
239. Tisdale J.E. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients / J.E. Tisdale, H.A. Jaynes, J.R.

- Kingery [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 479-487.
240. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management / J.E. Tisdale // *Can. Pharm. J. (Ott).* – 2016. – Vol. 149, № 3. – P. 139-152.
241. Tsai C.T. Mechanical stretch of atrial myocyte monolayer decreases sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase expression and increases susceptibility to repolarization alternans / C.T. Tsai, F.T. Chiang, C.D. Tseng [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 20. – P. 2106-2115.
242. Vaartjes I. Sudden death in persons younger than 40 years of age: incidence and causes / I. Vaartjes, A. Hendrix, E.M. Hertogh [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 592-596.
243. Verrier R.L. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep / R.L. Verrier, L.W. Dickerson // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83 (Suppl. 4). – P. 1181-1189.
244. Vicente J. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans / J. Vicente, L. Johannesen, L. Galeotti // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 168, № 5. – P. 749-756.
245. Viigimae M. QT Interval Variability Index and QT Interval Duration in Different Sleep Stages: Analysis of Polysomnographic Recordings in Nonapneic Male Patients [Электронный ресурс] / M. Viigimae, D. Karai, P. Pirm [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/963028/> (дата обращения: 13 июня 2017).
246. Viigimae M. QT interval variability index and QT interval duration during different sleep stages in patients with obstructive sleep apnea / M. Viigimae, D. Karai, P. Pilt [et al.] // *Sleep Medicine.* – 2017. – Vol. 37. – P. 160-167.

247. Virolainen J. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation / J. Virolainen, M. Ventila, H. Turto, M. Kupari // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol. 79, № 2. – P. 455-460.
248. Voigt L. Effect of obstructive sleep apnea on QT dispersion: a potential mechanism of sudden cardiac death / L. Voigt, S.A. Haq, C.A. Mitre [et al.] // *Cardiology.* – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 68-73.
249. Yap J. Longitudinal Community-Based Study of QT Interval and Mortality in Southeast Asians [Электронный ресурс] / J. Yap, A.Z. Jin, S.Z. Nyunt [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154901> (дата обращения: 13 июня 2017).
250. Young T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328, № 17. – P. 1230-1235.
251. Young T. Excess weight and sleep-disordered breathing / T. Young, P.E. Peppard, S. Taheri // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99, № 4. – P. 1592-1599.
252. Zhang Y. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis / Y. Zhang, W.S. Post, E. Blasco-Colmenares [et al.] // *Epidemiology.* – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 660-670.
253. Zhang Y. Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval duration: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Электронный ресурс] / Y. Zhang, W.S. Post, D. Dalal [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017584> (дата обращения: 13 июня 2017).
254. Zhao Z. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG / Z. Zhao, Z. Yuan, Y. Ji [et al.] // *J. Biomed Res.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 69-72.

255. Zhou S.H. Should the JT rather than the QT interval be used to detect prolongation of ventricular repolarization? An assessment in normal conduction and in ventricular conduction defects / S.H. Zhou, S. Wong, P.M. Rautaharju [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 1992. – Suppl. 25. – P. 131-136.
256. Zimmer H.G. Some aspects of cardiac heterogeneity / H.G. Zimmer // *Basic Res. Cardiol.* – 1994. – Vol. 89, № 2. – P. 101-117.
257. Zipes D.P. Sudden cardiac death / D.P. Zipes, H.J. Wellens // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, № 21. – P. 2334-2351.
258. Zulqarnain M.A. Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey) / M.A. Zulqarnain, W.T. Qureshi, W.T. O'Neal [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 74-78.