

УДЛИНЕННЫЙ ИНТЕРВАЛ QT И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА**ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Рассматриваются сведения об удлинённом интервале QT как о возможном предикторе неблагоприятных исходов у пациентов с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

Ключевые слова: удлинённый интервал QT, дисперсия интервала QT, деполяризация желудочков, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, внезапная сердечная смерть.

The data are considered on the long QT interval syndrome as a potential predictor of adverse outcome in patients with the syndrome of obstructive sleep apnea/hypopnea.

Key words: long QT interval, QT interval dispersion, ventricular depolarization, syndrome of obstructive sleep apnea/hypopnea, sudden cardiac death.

Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) представляет собой чрезвычайно значимую медико-социальную проблему [50]. Распространенность данной патологии в общей популяции высока и продолжает увеличиваться. По статистике, СОАГС среди взрослого населения выявляется у 3-7 % мужчин и у 2-5 % женщин. Более половины пациентов имеют сердечнососудистые заболевания [41].

СОАГС способствует развитию электрической нестабильности миокарда [19, 55] и считается независимым фактором риска внезапной сердечной смерти или ВСС [26]. Об этом свидетельствуют жизнеопасные нарушения ритма и проводимости сердца, ассоциированные с нарушением регуляции дыхания во сне [7, 22, 30, 42, 51, 65]. В связи с этим, первостепенная задача медицины - своевременная, ранняя диагностика электрической нестабильности миокарда, поиск и разработка неинвазивных маркеров фатальных аритмий [6, 14]. Одним из современных решений данной проблемы является изучение длительности интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) во взаимосвязи с СОАГС.

В настоящее время удлинённый интервал QT и его дисперсия рассматриваются как независимые предикторы неблагоприятных исходов у взрослых [14, 23, 62]. Прогностическая значимость этих показателей в отношении аритмической ВСС хорошо изучена у пациентов с органической патологией сердца [2, 43, 44, 57, 70], а также в ее отсутствие [14]. Но есть ли связь между СОАГС и удлинением интервала QT? Можно ли рассматривать удлинённый интервал QT в качестве предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с СОАГС? Ответы на поставленные вопросы будут обсуждаться в настоящем обзоре литературы.

Исторические аспекты

Термин «интервал QT» появился в литературе после того, как W.Einthoven (1901) предложил обозначения зубцов и интервалов на ЭКГ [34]. Вопрос о том, что отражает интервал QT, процесс возбуждения или сокращения в миокарде, до некоторого времени оставался спорным. Позже стало известно, что его длительность отражает процессы де- и реполяризации

миокарда (или электрической систолы сердца) и зависит от частоты сердечных сокращений [1, 9]. Для определения взаимосвязи между длительностью систолы и частотой сердечных сокращений, Н.С.Базетт (1920) предложил формулу расчета скорректированного интервала QT (QTc), которая считается наиболее точной и в настоящее время [53].

Изменение процессов де- и реполяризации на протяжении сна заинтересовало исследователей несколько десятилетий назад. В доступной литературе нам удалось встретить первые публикации начала 50-х гг. XX века, которые касались регистрации ЭКГ во время сна [36, 61]. В конце 50-х гг. установлена взаимосвязь между удлинением интервала QT и риском ВСС [35].

Во второй половине XX века N.J.Holter внедрил метод суточной регистрации кардиосигнала [33]. Это позволило исследователям записывать и анализировать ЭКГ во время бодрствования и сна. Однако одна из первых работ по изучению длительности интервала QT на протяжении сна опубликована только в 1983 году [17]. Десятью годами ранее C.Guillemainault и коллеги (1973) описали повторяющиеся эпизоды апноэ во время сна с последующим пробуждением и возобновлением дыхания [29]. Авторы объединили эти симптомы в новый клинический синдром - СОАГС, приводящий к нарушению сна и выраженной дневной сонливости.

В начале 90-х гг. зарегистрировано удлинённое интервалов QT и QTc в начальную фазу эпизодов апноэ на протяжении сна [28]. Однако взаимосвязь между количеством эпизодов апноэ за час сна и изменениями на ЭКГ будет установлена исследователями значительно позже.

Факторы, влияющие на длительность интервала QT

На процессы реполяризации в миокарде, соответственно, и на длительность интервала QT, оказывают влияние разнообразные факторы. К ним относят время употребления пищи [32], прием лекарственных препаратов и электролитный дисбаланс [8, 58], пол [9, 39, 68], возраст [68], сопутствующие заболевания [47, 60], гипертрофию миокарда [64],

фазы цикла «сон-бодрствование» [17, 27] и нарушения дыхания во сне [28].

Недавно опубликованы данные о том, что изменение длительности интервала QTc связано с употреблением пищи в различное время [32]. Так, у мужчин и женщин после обеда регистрировалось укорочение интервала QTc, а после ужина - удлинение.

Общеизвестно, некоторые лекарственные препараты удлиняют интервал QT. В литературе постоянно расширяется их спектр. Наиболее изучены антиаритмические, антигистаминные, противогрибковые средства, антибиотики, диуретики, нейролептики и антидепрессанты. Сочетанное назначение этих препаратов значительно увеличивает риск жизнеопасных аритмий. Поэтому для проведения безопасного лечения препаратами из указанных групп требуется частый ЭКГ мониторинг. Помимо медикаментов, электролитный дисбаланс способствует замедлению процессов реполяризации в миокарде. Дефицит калия, магния и кальция приводит к развитию жизнеопасных нарушений ритма сердца [8, 58].

Эндогенные половые гормоны и их синтетические аналоги при заместительной гормональной терапии оказывают влияние на интервал QT. Тестостерон и прогестерон укорачивают интервал QT, а эстрогены его удлиняют [59]. Этим объясняется тот факт, что у женщин интервал QT несколько длиннее, чем у мужчин. Иными словами, у женщин реполяризация в миокарде протекает медленнее [9, 39]. С возрастом эти различия уменьшаются, что обусловлено изменением уровня кальция и тестостерона [68]. Так, снижение уровня тестостерона приводит к удлинению интервала QTc. Подобная взаимосвязь выявлена у мужчин с гипогонадизмом и ожирением [48].

Существующие гендерные различия в длительности реполяризации миокарда позволили выдвинуть гипотезу о том, что при трансплантации сердца пол донора и реципиента впоследствии может повлиять на длительность интервала QTc. Однако проведенные экспериментальные исследования такой зависимости не подтвердили. Хотя, авторы отмечали тенденцию к удлинению интервала QTc после трансплантации сердца у женщин-реципиентов независимо от пола доноров [46].

Наличие сопутствующих заболеваний также оказывает влияние на процессы реполяризации в миокарде. Имеются сведения о том, что прогрессирование хронической болезни почек приводит к замедлению реполяризации. Эти данные подтвердила взаимосвязь между увеличением уровня креатинина сыворотки крови и удлинением интервала QTc независимо от пола, возраста и уровня калия сыворотки крови [60]. Кроме того, печеночная

недостаточность в терминальной стадии ассоциирована с нарушением реполяризации желудочков. Установлено, что удлинение интервала QT коррелирует со снижением белок-синтетической функции печени, в частности, с уровнем альбуминов плазмы [47].

Как известно, гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии (АГ) вносит свой вклад в замедление процессов реполяризации [64]. Есть основания полагать, что определенный тип гипертрофии миокарда в большей или меньшей степени воздействует на длительность интервала QTc. Однако, недавно опубликованные данные, свидетельствуют о том, что интервал QTc удлинялся прямо пропорционально увеличению массы миокарда левого желудочка как при концентрическом, так и при эксцентрическом типе гипертрофии [38].

Особого внимания заслуживают работы по изучению длительности интервала QT на протяжении фаз цикла «сон-бодрствование». Показано, что у пациентов без структурных заболеваний сердца интервалы RR, QT и QTc во время быстрой и медленной фазы сна имели большую продолжительность, по сравнению с периодом активного бодрствования [17, 27]. Авторы предположили, что увеличение данных показателей связано с доминированием парасимпатического тонуса и/или уменьшением симпатических влияний на сердце. Некоторые исследователи утверждают, что сон как таковой может воздействовать на длительность интервала QT [27].

Итак, длительность процессов реполяризации в миокарде зависит от большого числа эндогенных и экзогенных факторов. Следовательно, интервал QT на ЭКГ является чрезвычайно лабильным показателем, что создает серьезные ограничения для изучения его продолжительности.

Патогенетические механизмы влияния

СОАГС на процессы реполяризации в миокарде

В настоящее время влияние нарушений дыхания во сне на процессы реполяризации в миокарде описывается тремя патогенетическими механизмами [55]:



Рис. 1. Возможные патогенетические механизмы ассоциации синдрома обструктивного апноэ-гиппноэ сна и внезапной сердечной смерти (по Rossi V.A. et al., 2013).

гипоксия, микропробуждения и перепады внутригрудного давления (рис. 1).

Экспериментальные исследования показали, что интермиттирующая гипоксия и реоксигенация ассоциированы с увеличением активных форм кислорода или оксидативным стрессом [49]. Оксидативный стресс индуцирует повреждение кардиомиоцитов, их гипертрофию, истощение аденозинтрифосфата, колебание концентрации ионов и трансмембранного потенциала митохондрий [16]. Кроме того, активные формы кислорода, воздействуя на каротидные синусы, приводят к симпатической активации [37]. Перечисленные механизмы способствуют возникновению в миокарде неоднородных по возбудимости очагов микроишемии, что благоприятствует замедлению реполяризации и развитию аритмий по механизму re-entry [55].

При СОАГС нарушается вентиляция легких и, как следствие, развивается интермиттирующая гипоксия и гиперкапния. Это может привести к микропробуждениям мозга для восстановления нормального дыхания и газового состава крови. Микропробуждения связаны со снижением парасимпатического тонуса и острой симпатической активацией, приводящей к АГ, коронарному вазоспазму [67] и формированию очагов микроишемии миокарда с удлинением процессов реполяризации [10].

СОАГС характеризуется повторяющимися инспираторными усилиями грудной клетки при закупорке дыхательных путей на уровне глотки, что способствует избыточному отрицательному внутригрудному давлению [19]. Описанный механизм вызывает напряжение стенок и увеличение объема левого желудочка, а также нарастание трансмурального градиента давления [69]. При напряжении стенок миокарда на мембране кардиомиоцитов открываются кальциевые каналы, активируемые растяжением, и нарушаются процессы реполяризации [66]. В результате, это приводит к структурному ремоделированию миокарда и его электрической гетерогенности.

Гипоксия и гиперкапния, микропробуждения и избыточное отрицательное внутригрудное давление прямо или опосредованно связаны с симпатической активацией. Следовательно, дисфункцию автономной нервной системы можно рассматривать, как один из основополагающих патогенетических механизмов при СОАГС. Для пациентов с СОАГС характерно доминирование симпатического тонуса не только во время сна, но и на протяжении бодрствования [31]. Клинически это проявляется тахикардией и АГ, которая приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка. Доказано, что гипертрофия миокарда [64] и АГ [56] - факторы, замедляющие процессы реполяризации.

Таким образом, в ряде экспериментальных работ продемонстрированы различные патогенетические механизмы, вызывающие структурное и электрическое ремоделирование миокарда при СОАГС. Подобные изменения представляет собой морфологический субстрат для нарушения процессов реполяризации, удлинения интервала QT и возникновения жизнеопасных аритмий.

Длительность интервала QT у пациентов с СОАГС

В ноябре 2014 года в JACC (Journal of the American College of Cardiology) опубликованы результаты восьмилетнего наблюдения за риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у 6723 пациентов (53% женщин, средний возраст 61 год) без структурных заболеваний сердца [14]. Установлено, что у 291 пациента увеличение длительности интервала QTc на каждые 10 мс от исходных значений ассоциировалось с развитием заболеваний сердца и мозгового инсульта. Тем не менее, взаимосвязь с полом и этнической принадлежностью не подтвердилась.

К сожалению, данные подобных крупных исследований с участием пациентов с СОАГС пока отсутствуют. Вместе с тем, в литературе имеются отдельные работы, результаты которых заслуживают внимания. Отметим, что критериями исключения в большинстве исследований являлись патологические состояния (электролитный дисбаланс, заболевания печени и почек, нервной системы, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости сердца, прием антиаритмических препаратов), которые могли изменить длительность интервала QT или затруднить его измерение. Всем пациентам для выявления СОАГС проводилась полисомнография.

В ряде исследований [18, 24, 28] 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 [28]. Интервалы RR удлинялись на протяжении эпизодов апноэ и укорачивались в фазу гипервентиляции. Интервалы QT и QTc удлинялись только в начале эпизодов апноэ и значительно укорачивались в фазу гипервентиляции. Во время бодрствования описанные изменения процессов реполяризации у пациентов не регистрировались.

Пациенты с СОАГС имеют более высокие значения дисперсии интервала QTc [24]. Известно, что этот показатель является мощным независимым фактором риска ВСС [23]. Дисперсия интервала QTc отражает неоднородность процессов реполяризации и определяется как разница между минимальным и максимальным значением интервала QT (по 12-ти отведениям ЭКГ) с последующим применением формулы Н.С. Bazett.

При моделировании СОАГС во время сна на здоровых добровольцах, происходило удлинение реполяризации в миокарде [18]. В качестве показателей реполяризации изучались интервалы QTc и TrPe (расстояние от вершины зубца T и до его окончания), которые отражают реполяризацию субэндокардиальных слоев миокарда или позднюю реполяризацию.

Результаты 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.

По данным других исследований [11, 12, 15, 20, 40], у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой

патологией, наличие СОАГС ассоциировалось с замедлением реполяризации миокарда. Показано, что пациенты с ишемической болезнью сердца, АГ и сахарным диабетом 2-го типа имели большую продолжительность интервала QTc только при наличии СОАГС, по сравнению с контрольной группой [20, 40].

В двойном слепом контролируемом исследовании у пациентов с АГ и СОАГС наблюдалось преобладание симпатического тонуса в ночное время и более высокие значения показателей динамичности QT. Влияние симпатического тонуса оценивалось по вариабельности интервалов RR. Динамичность QT определялась как отношение величины интервала QT до вершины зубца Т и до его окончания к интервалу RR (QT_{apex}/RR и QT_{end}/RR соответственно), рассчитанное по уравнению линейной регрессии [11].

В другом исследовании при сочетании АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка и СОАГС у пациентов регистрировалось удлинение интервала QT только во время ночного сна. Однако связь между показателями гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушениями реполяризации не подтвердилась [12].

По данным собственных наблюдений, у мужчин ($n=57$, средний возраст 38 лет) с СОАГС и впервые выявленной нелеченной АГ, удлиненный интервал QT (450 мс и более) встречался в 53% ($n=30$) случаев, причем в 20% ($n=6$) из них такая продолжительность отмечалась более половины времени 24-часового мониторинга [15].

Анализ результатов выше представленных исследований показал, что у пациентов с СОАГС интервал QT и его производные (QT_c и его дисперсия, QT_{apex}/RR и QT_{end}/RR , $TrTe$) имели большую продолжительность чем в группах сравнения. Подобная взаимосвязь наблюдалась как при наличии сопутствующих заболеваний, так и в их отсутствии. Есть основания предполагать достаточно высокую распространенность удлиненного интервала QT среди пациентов с СОАГС. Тем не менее, чтобы уточнить эти данные, необходимы дальнейшие исследования.

Длительность интервала QT и степень тяжести СОАГС

Общепризнанными критериями степени тяжести СОАГС считаются: индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) - количество эпизодов апноэ и гипопноэ в час сна, а также выраженность ночной гипоксемии (сатурация кислорода гемоглобина артериальной крови) и индекс десатурации (ИД) - количество эпизодов десатурации на 3-4% от исходного уровня в час сна [50].

Согласно современным данным, определены факторы неблагоприятного прогноза в отношении ВСС у пациентов с СОАГС. С этой целью исследователи наблю-

дали на протяжении 15 лет многочисленную когорту пациентов ($n=10701$). В ходе многофакторного анализа установлено, что независимыми предикторами ВСС являются: возраст старше 60 лет, ИАГ 20 в час сна и более, среднее и минимальное значение сатурации кислорода менее 93% и 78% соответственно [26].

В последнее десятилетие прослеживается устойчивое возрастание интереса исследователей к изучению изменения процессов реполяризации миокарда в зависимости от степени тяжести СОАГС. К настоящему времени накоплена информация о том, что с увеличением количества эпизодов обструктивных нарушений дыхания во сне происходит замедление реполяризации в миокарде. Основные исследования, касающиеся этой взаимосвязи, обобщены в табл. 1.

Во всех исследованиях, представленных в табл. 1, изучались немногочисленные выборки пациентов с СОАГС средней и тяжелой степени, из которых большую часть составляли мужчины. Подавляющее большинство пациентов страдали избыточной массой тела или ожирением, а также сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для изучения длительности интервала QT авторы использовали различные методы регистрации ЭКГ. Более ранние работы [24, 25, 45] основывались на данных поверхностной ЭКГ (в 12-ти отведениях), записанной во время бодрствования пациентов. Несколько позже исследователи [11, 13, 15, 20] стали анализировать в автоматическом режиме записи холтеровского мониторинга ЭКГ как на протяжении бодрствования, так и во время ночного сна. Однако авторы применяли различные системы отведений ЭКГ (от 2 до 12). Как известно, с увеличением числа отведений ЭКГ значительно расширяются возможности выявления нарушений реполяризации миокарда.

В качестве ЭКГ показателей, отражающих реполяризацию миокарда, изучались: дисперсия QT_c [24,

Таблица 1.

Сводные данные результатов исследований по взаимосвязи длительности интервала QT и его производных со степенью тяжести СОАГС

Авторы исследования	Метод регистрации	Показатели	КИАГ	
			г	р
Nakamura T. et al. [45]	П (12)	QT_{cd}	0,38	< 0,01
Dursunoglu D. et al. [24]	П (12)	QT_{cd}	0,95	< 0,001
Dursunoglu D. et al. [25]	П (12)	QT_{cd}	0,91	< 0,001
Aytemir K. et al. [11]	ХМ (3)	QT_{apex}/RR	0,33	< 0,005
Baumert M. et al. [13]	ХМ (2)	QT_{var}	0,60	< 0,005
Çiçek D. et al. [20]	ХМ (7)	QT_c	0,44	< 0,03
Borodin N.V., Lyshova O.V. [15]	ХМ (12)	QT_c (%)	0,40	< 0,01

где, СОАГС - синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, П(12) - поверхностная ЭКГ в 12 отведениях, ХМ - суточный холтеровский мониторинг ЭКГ, КИАГ - корреляция с индексом апноэ-гипопноэ, QT_{cd} - дисперсия скорректированного интервала QT, QT_{apex}/RR - показатель динамичности интервала QT, QT_{var} - показатель вариабельности интервала QT, QT_c - скорректированный интервал QT, QT_c (%) - процент удлинения интервала QT_c от времени суточного мониторинга, г - сила корреляционной связи, р - значимость корреляционной связи

25, 45], показатели динамичности [11] и вариабельности интервала QT [13], длительность QTc [20] и процент его удлинения от времени суточного мониторинга ЭКГ [15]. Во всех представленных исследованиях авторы установили достоверные положительные корреляционные связи между изучаемыми показателями и ИАГ (табл. 1).

В двух независимых исследованиях авторы высказали предположение о том, что некоторые ЭКГ показатели могут отражать тяжесть течения СОАГС [13, 24]. В одном из них таким показателем послужила дисперсия интервала QTc [24], в другом - вариабельность интервала QT, рассчитанная по методике «от удара к удару» (beat-to-beat), предложенной R.D.Berger (1997) [13]. Этот показатель более тесно коррелировал с числом обструктивных апноэ-гипопноэ сна ($r=0,60$; $p<0,01$), в сравнении с вариабельностью интервала RR ($r=0,42$; $p<0,01$). Авторы пришли к выводу, что показатель вариабельности интервала QT, рассчитанный по указанной выше методике, более чувствительный и может быть использован в качестве прогностического параметра у пациентов с СОАГС.

Установлена положительная корреляционная связь средней силы между ИАГ и средненочными значениями скорректированных интервалов QT и JT ($r=0,46$ и $r=0,38$; $p<0,01$ в обоих случаях соответственно), а также средненочными значениями скорректированных интервалов QT и JT ($r=0,42$ и $r=0,35$; $p<0,01$) [3-5]. Однако между средними значениями дисперсии этих показателей и ИАГ, а также показателем гипоксемии подобная зависимость отсутствовала [3].

Крайне мало опубликовано работ, в которых отражена взаимосвязь между ЭКГ показателями реполяризации миокарда и количеством эпизодов десатурации во время сна. Некоторыми авторами изучались различные производные интервала QT. Так, выявлена положительная корреляционная связь средней силы между ИД и дисперсией интервала QTc ($r=0,48$; $p<0,01$) [24]. Определена положительная корреляционная связь средней силы ИД с скорректированными интервалами QT и TrTe ($r=0,44$; $p<0,01$ и $r=0,51$; $p<0,001$, соответственно) [54]. Установлена положительная корреляционная связь средней силы между индексом гипоксемии и средними значениями скорректированных интервалов QT в дневные и ночные часы ($r=0,36$ и $r=0,34$; $p<0,01$), JT в дневные ($r=0,31$; $p<0,01$) и ночные часы ($r=0,26$; $p<0,05$), а также JT за весь период наблюдения ($r=0,31$; $p<0,05$) [3-5].

В рассмотренных выше работах, исследователи показали, что замедление реполяризации миокарда (удлинение интервала QT на ЭКГ) происходит при увеличении количества эпизодов обструктивных апноэ-гипопноэ за час сна и нарастании уровня ночной гипоксемии.

Влияние нСРАР-терапии на длительность интервала QT

В 70-80-х гг. XX века появились одни из первых описаний жизнеопасных нарушений ритма сердца во время сна у пациентов с СОАГС [30, 65]. Интересно, что подобные нарушения устранялись

при восстановлении нормального дыхания во время сна после наложения трахеостомы или введения атропина [65]. Эти результаты явились основанием к предположению о том, что СОАГС способствует электрической нестабильности миокарда, которая клинически проявляется жизнеопасными аритмиями. Для решения этой проблемы потребовалось внедрение принципиально нового метода лечения СОАГС [63] - лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовую маску или нСРАР-терапия (nasal continuous positive airway pressure therapy).

В настоящее время нСРАР-терапия является золотым стандартом лечения СОАГС средней и тяжелой степени [50]. Суть этого метода лечения заключается в предотвращении коллапса верхних дыхательных путей на уровне глотки, тем самым обеспечивается нормальная вентиляция легких на протяжении сна. Данные по влиянию нСРАР-терапии на процессы реполяризации в миокарде находятся на этапе накопления [55].

В начале 90-х гг. XX века было показано, что нСРАР-терапия у мужчин приводила к устранению обструктивных апноэ, а также связанных с ними удлиненных интервалов RR, QT и QTc [28]. В дальнейшем, интерес исследователей привлекло влияние краткосрочной и долгосрочной нСРАР-терапии на показатели реполяризации миокарда.

В одном из первых исследований авторы изучали эффект нСРАР-терапии на повышенные значения дисперсии интервала QT и симпатические влияния на сердце у мужчин с СОАГС и без сердечнососудистых заболеваний [45]. Симпатические влияния на сердце оценивали с помощью депонирования радиофармпрепарата метаиодобензилгуанидин. В ходе исследования установлено, что на фоне нСРАР-терапии в течение одной ночи уменьшились значения дисперсии интервала QT независимо от симпатических влияний на сердце. В другом исследовании также подтверждено уменьшение продолжительности интервалов QT и QTc у пациентов с СОАГС и без сопутствующей патологии под влиянием нСРАР-терапии в течение одной ночи [52].

В 2012 году опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования двухнедельной нСРАР-терапии [54]. В исследование включены пациенты с СОАГС и сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями. В изучаемой группе нСРАР-терапия проводилась в терапевтическом режиме, в группе контроля - в субтерапевтическом. Установлено, что после 2-х недель нСРАР-терапии (около 6 часов каждую ночь) у пациентов в изучаемой группе уменьшилась продолжительность скорректированных интервалов QT и TrTe.

Особый интерес представляют работы по влиянию долгосрочной нСРАР-терапии на параметры реполяризации миокарда [21, 25]. Так, в одном исследовании [25] оценивались эффекты нСРАР-терапии в течение шести месяцев на дисперсию интервала QTc у 49 пациентов с СОАГС и без АГ. Оказалось, что при использовании нСРАР-терапии 3,5 часа и более за ночь у 18 пациентов значения дисперсии интервала QTc

значительно уменьшились. Хотя, при низкой приверженности к лечению у 11 пациентов различия значений этого показателя не достигали уровня достоверности. Авторы предположили, что пСРАР-терапия может снизить сердечнососудистую заболеваемость среди пациентов с СОАГС за счет уменьшения неоднородности реполяризации миокарда.

В недавно опубликованной работе показано влияние долгосрочной пСРАР-терапии не только на параметры реполяризации миокарда, но и на функции левого желудочка [21]. С этой целью обследованы 44 пациента с СОАГС и без сопутствующих заболеваний. На фоне пСРАР-терапии в течение трех месяцев у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести СОАГС произошло уменьшение значений интервала QTc и дисперсии QT. Вместе с тем, наблюдалось улучшение диастолической функции левого желудочка и уменьшение давления в легочной артерии по данным трансторакальной эхокардиографии. Однако на систолическую функцию левого желудочка пСРАР-терапия выраженного эффекта не оказала.

На основе приведенных выше данных можно сделать вывод о положительном влиянии пСРАР-терапии на измененные процессы реполяризации в миокарде при СОАГС. Вероятно, в будущем данный метод лечения станет одной из профилактических стратегий ВСС у пациентов с СОАГС. Но для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удлинённый интервал QT является доказанным предиктором жизнеопасных аритмий и ВСС. Гипоксия, микропробуждения, избыточное отрицательное внутригрудное давление и симпатическая активация при СОАГС способствуют удлинению интервала QT. Более того, наличие у пациентов СОАГС ассоциируется с удлинением интервала QT. Показатели степени тяжести СОАГС (количество эпизодов апноэ-гипопноэ 20 в час и более, минимальная сатурация кислорода 78% и менее) считаются независимыми предикторами ВСС. С увеличением количества эпизодов апноэ-гипопноэ в час сна и нарастанием уровня гипоксемии наблюдается замедление процессов реполяризации в миокарде, что может повышать риск жизнеопасных аритмий. Накоплены сведения о положительном эффекте как краткосрочной, так и долгосрочной пСРАР-терапии у пациентов с СОАГС и нарушенными процессами реполяризации в миокарде.

Учитывая опубликованные к настоящему времени данные, удлинение интервала QT следует рассматривать как один из факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Однако вопрос о распространенности удлинённого интервала QT, стратификации риска и профилактике внезапной смерти у данной категории пациентов остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аринчин Н.И. Эволюционное и клиническое толкование электрокардиограммы и фаз сердечного цикла. - Минск, «Беларусь», 1966. - 224 с.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти // Анналы аритмологии. - 2009. - Т. 6, № 4. - С. 41-49.
3. Бородин Н.В., Лышова О.В. Сравнительный анализ зависимости длительности и дисперсии интервалов QT/JT от индексов апноэ-гипопноэ и гипоксемии у пациентов с артериальной гипертензией // Трансляционная медицина. Приложение № 2. Тезисы IX Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике». - Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2014. - С. 8.
4. Бородин Н.В. Анализ взаимосвязи тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна и электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у больных с впервые выявленной артериальной гипертензией // Материалы российского национального конгресса кардиологов. - Казань, 2014. - С. 91.
5. Бородин Н.В., Лышова О.В. Выявляемость нарушений ритма и проводимости сердца при сочетании синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна и артериальной гипертензии // Актуальные проблемы сомнологии (18-19 ноября 2014 года, г. Москва). Сборник тезисов. - 2014. - С. 17-18.
6. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков // Вестник аритмологии. - 2009. - № 53. - С. 44-55.
7. Лышова О.В., Провоторов В.М. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм). - С-Пб.: Инкарт, 2006. - 271 с.
8. Макаров Л.М. Причины приобретенного синдрома удлинённого интервала QT // Вестник аритмологии. - 2000. - № 18. - С. 32.
9. Фогельсон Л.И. Основы клинической электрокардиографии. - М.: Медгиз, 1948. - 434 с.
10. Andreas S., von Breska B., Schaumann A. et al. Obstructive sleep apnoea and signal averaged electrocardiogram // Eur. Respir. J. - 1995. - Vol. 8, № 4. - P. 546-550.
11. Aytemir K., Deniz A., Yavuz B. et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome // Respir. Med. - 2007. - Vol. 101, № 6. - P. 1277-1282.
12. Barta K., Szabó Z., Kun C. The Effect of Sleep Apnea on QT Interval, QT Dispersion, and Arrhythmias // Clin. Cardiol. - 2010. - Vol. 33, № 6. - P. 35-39.
13. Baumert M., Smith J., Catcheside P. et al. Variability of QT interval duration in obstructive sleep apnea: an indicator of disease severity // Sleep. - 2008. - Vol. 31, № 7. - P. 959-966.
14. Beinart R., Zhang Y., Lima J.A.C. et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. - Vol. 64, № 20. - P. 2111-2119.
15. Borodin N.V., Lyshova O.V. Increase apnea-hypopnea index and lengthening of QTc interval closely correlated in newly diagnosed untreated patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension // Journal of Sleep Research. - 2014. - Vol. 23 (Suppl. 1). - P. 490.
16. Brown D.A., O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias // Cardiovasc. Res. - 2010. - Vol. 88, № 2. - P.

241-249.

17. Browne K.F., Prystowsky E., Heger J.J. et al. Prolongation of the QT interval in man during sleep // *American Journal of Cardiology*. - 1983. - Vol. 52, № 1. - P. 55-59.
18. Camen G., Clarenbach C.F., Stöwhas A.C. et al. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects // *Eur. J. Appl. Physiol.* - 2013. - Vol. 113, № 2. - P. 489-496.
19. Chan K.H., Wilcox I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2010. - Vol. 8, № 7. - P. 981-994.
20. Çiçek D., Lakadamyali H., Gokay S. et al. Effect of obstructive sleep apnea on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients // *Am. J. Med. Sci.* - 2012. - Vol. 344, № 3. - P. 180-185.
21. Çiçek D., Balcioglu A.S., Lakadamyali H. et al. 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 // *Int. Heart J.* - 2015. - Vol. 56, № 1. - P. 94-99.
22. Cintra F.D., Leite R.P., Storti L.J. et al. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2014. - Vol. 103, № 5. - P. 368-374.
23. De Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A. et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97, № 5. - P. 467-472.
24. Dursunoglu D., Dursunoglu N., Evrengül H. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension // *European Respiratory Journal*. - 2005. - Vol. 25, № 4. - P. 677-681.
25. Dursunoglu D., Dursunoglu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension // *Sleep Med.* - 2007. Vol. 8, № 5. - P. 478-483.
26. Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - Vol. 62, № 7. - P. 610-616.
27. Gillis A.M., MacLean K.E., Guilleminault C. The QT Interval During Wake and Sleep in Patients with Ventricular Arrhythmias // *Sleep*. - 1988. - Vol. 11, № 4. - P. 333-339.
28. Gillis A.M., Stoohs R., Guilleminault C. Changes in the QT Interval During Obstructive Sleep Apnea // *Sleep*. - 1991. - Vol. 14, № 4. - P. 346-350.
29. Guilleminault C., Eldridge F.L., Dement W.C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome // *Science*. - 1973. - Vol. 181, № 4102. - P. 856-858.
30. Guilleminault C., Connolly S.J., Winkle R.A. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 1983. - Vol. 52, № 5. - P. 490-494.
31. Hedner J., Ejnell H., Sellgren J. et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? // *J. Hypertens. Suppl.* - 1988. - Vol. 6, 4. - P. 529-531.
32. Hnatkova K., Kowalski D., Keirns J.J. et al. QTc changes after meal intake: sex differences and correlates // *J. Electrocardiol.* - 2014. - Vol. 47, № 6. - P. 856-862.
33. Holter N.J. New method for heart studies // *Science*. - 1961. - Vol. 134, № 3486. - P. 1214-1220.
34. Hurst J.W. Naming of the Waves in the ECG, With a Brief Account of Their Genesis // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 1937-1942.
35. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death // *Am. Heart J.* - 1957. - Vol. 54, № 1. - P. 59-68.
36. Kedra M. Application of sleep as a function test in electrocardiography // *Pol. Tyg. Lek. (Wars)*. - 1952. - Vol. 7. - P. 1749-1758.
37. Kumar G.K., Rai V., Sharma S.D. et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress // *J. Physiol.* - 2006. - Vol. 575, № 1. - P. 229-239.
38. Kunisek J., Zaputovic L., Cubranic Z. et al. Influence of the left ventricular types on QT intervals in hypertensive patients // *Anadolu Kardiyol Derg.* - 2015. - Vol. 15, № 1. - P. 33-39.
39. Lanfranchi P.A., Shamsuzzaman A.S.M., Ackerman M.J. et al. Sex-Selective QT Prolongation During Rapid Eye Movement Sleep // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1488-1492.
40. Luo Y.Q., Yang Y., Yu S.F. Influence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on the QTc interval // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* - 2004. - Vol. 29, № 1. - P. 97-98.
41. Lurie A. Obstructive Sleep Apnea in Adults: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment Options // *Advances in Cardiology*. - 2011. - Vol. 46. - P. 1-42.
42. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E. et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. The Sleep Heart Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 173. - P. 910-916.
43. Moss A.J., Schwartz P.J. Delayed repolarization (QT or QTc prolongation) and malignant ventricular arrhythmias // *Mod. Concepts. Cardiovasc. Dis.* - 1982. - Vol. 51. - P. 85-98.
44. Moss A.J. QTc prolongation and sudden cardiac death: the association is in the detail // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47, № 2. - P. 368-369.
45. Nakamura T., Chin K., Hosokawa R. et al. Corrected QT Dispersion and Cardiac Sympathetic Function in Patients With Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome // *Chest*. - 2004. - Vol. 125, № 6. - P. 2107-2114.
46. Novotny T., Leinveber P., Hnatkova K. et al. Pilot study of sex differences in QTc intervals of heart transplant recipients // *J. Electrocardiol.* - 2014. - Vol. 47, № 6. - P. 863-868.
47. Patel D., Singh P., Katz W. et al. QT Interval Prolongation in End-Stage Liver Disease Cannot Be Explained by Nonhepatic Factors // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* - 2014. - Vol. 19, № 6. - P. 574-581.
48. Pecori Giralaldi F., Manzoni G., Michailidis J. et al. High prevalence of prolonged QT interval in obese hypo-

- gonadal males // *Obesity* (Silver Spring). - 2011. - Vol. 19, № 10. - P. 2015-2018.
49. Peng Y.J., Yuan G., Ramakrishnan D. et al. Heterozygous HIF-1 α deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia // *J. Physiol.* - 2006. - Vol. 577, № 2. - P. 705-716.
 50. Qaseem A., Dallas P., Owens D.K. et al. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Annals of Internal Medicine.* - 2014. - Vol. 161, № 3. - P. 210-220.
 51. Raghuram A., Clay R., Kumbam A. et al. A Systematic Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias // *J. Clin. Sleep Med.* - 2014. - Vol. 10, № 10. - P. 1155-1160.
 52. Roche F., Barthélémy J.C., Garet M. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2005. - Vol. 28, № 8. - P. 819-825.
 53. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) - The Man behind the QT Interval Correction Formula // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2011. - Vol. 34, № 3. - P. 384-388.
 54. Rossi V.A., Stoewhas A.C., Camen G. et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33, № 17. - P. 2206-2212.
 55. Rossi V.A., Stradling J.R., Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41. - P. 1439-1451.
 56. Sani I.M., Solomon D.S., Imhogene O.A. et al. QT dispersion in adult hypertensives // *J. Natl. Med. Assoc.* - 2006. - Vol. 98, № 4. - P. 631-636.
 57. Schwartz P.J., Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction // *Circulation.* - 1978. - Vol. 57, № 6. - P. 1074-1077.
 58. Scott J.L., Walls R.M. QT interval prolongation // *J. Emerg. Med.* - 1985. - Vol. 3, № 3. - P. 221-225.
 59. Sedlak T., Shufelt C., Iribarren C. et al. Sex hormones and the QT interval: a review // *J. Womens Health (Larchmt).* - 2012. - Vol. 21, № 9. - P. 933-941.
 60. Sherif K.A., Abo-Salem E., Panikkath R. et al. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease // *Clin. Cardiol.* - 2014. - Vol. 37, № 7. - P. 417-421.
 61. Stoikov M. Comparative electrocardiographic investigations on sleep and wakeful states // *Nauchni Tr. Nauchnoizsled Stomatol. Inst. (Sofia).* - 1953. - Vol. 2, № 1. - P. 281-297.
 62. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47, № 2. - P. 362-367.
 63. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M. et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet.* - 1981. - Vol. 1, № 8225. - P. 862-865.
 64. Swynghedauw B., Baillard C., Milliez P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy // *J. Mol. Med. (Berl.).* - 2003. - Vol. 81, № 6. - P. 336-345.
 65. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy // *Am. J. Med.* - 1977. - Vol. 63, № 3. - P. 348-358.
 66. Tsai C.T., Chiang F.T., Tseng C.D. et al. Mechanical stretch of atrial myocyte monolayer decreases sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase expression and increases susceptibility to repolarization alternans // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2011. - Vol. 58, № 20. - P. 2106-2115.
 67. Verrier R.L., Dickerson L.W. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep // *Circulation.* - 1991. - Vol. 83 (Suppl. 4). - P. 1181-1189.
 68. Vicente J., Johannesen L., Galeotti L. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans // *Am. Heart J.* - 2014. - Vol. 168, № 5. - P. 749-756.
 69. Virolainen J., Ventila M., Turto H. et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation // *J. Appl. Physiol.* - 1995. - Vol. 79, № 2. - P. 455-460.
 70. Zareba W., Moss A.J. Noninvasive risk stratification in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction and methodology of the MADIT II noninvasive electrocardiology substudy // *J. Electrocardiol.* - 2003. - Vol. 36 (Suppl. 1). - P. 101-108.