

данными пробами является активация перекисного окисления липидов и повышенное образование S-нитрозотиолов. Снижение активности СОД в пробе с реактивной гиперемией у больных ГБ может приводить к повышенному образованию активных метаболитов оксида азота и снижению ГМФ-зависимых его эффектов за счет относительного дефицита данного соединения. Повышенное образование пероксинитритов и дефицит оксида азота при статической физической нагрузке способствуют нарушению адаптивных вазодилаторных механизмов и потенцируют вазоконстрикторные реакции, связанные с активацией симпатической нервной системы.

Таким образом, сдвиг метаболизма оксида азота в сторону образования пероксинитритов и S-нитрозотиолов в условиях свободнорадикального повреждения и дефицита антиоксидантной защиты может служить дополнительным фактором, потенцирующим развитие вазоконстрикторных реакций при ГБ, и влиять на выраженность вазодилаторных реакций в пробе с реактивной гиперемией.

Литература

1. Vanbontle PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14 (5): S83–S93.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gough VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
3. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (10 Pt 1): 973–9.
4. Monobe H, Yamanari H, Nakamura K, Obe T. Effects of low-dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients. *Clin Cardiol* 2001; 24 (11): 705–9.
5. Иванова ОВ, Балахонova ТВ, Соболева ГН и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 37 (7): 41–5.
6. Weber R, Stergopoulos N, Brunner HR, Hayoz D. Contributions of vascular tone and structure to elastic properties of a medium-sized artery. *Hypertension* 1996; 27: 816–22.

7. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H. Reduced Plasma Concentrations of Nitrogen Oxide in Individuals With Essential Hypertension. *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 1): 405–8.
8. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14 (4 Pt 1): 382–6.
9. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Nov; 15 (11): 946–52.
10. Murakami E, Matsuzaki K, Sumimoto T et al. Clinical significance of pressor responses to laboratory stressor testing in hypertension. *Hypertens Res* 1996; 19 (2): 133–7.
11. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). 2001.
12. Селютин АЮ, Селютин СН, Паль АИ. Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови. *Клини. лаб. диагностика* 2000; 2: 8–11.
13. Костов ВА, Потанович АН, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. хим.* 1990; 36 (2): 88–91.
14. Guevara I, Iwanek J, Dembinska-Kiec A et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta* 1998 Jun 22; 274 (2): 177–88.
15. Ванин АФ. Динитрозилированные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. *Биохимия* 1998; 63 (7): 924–38.
16. Jourdain D, Hallen K, Feelisch M, Grisham MB. Dynamic state of S-nitrosobiotins in human plasma and whole blood. *Free Radic Biol Med* 2000; 28 (3): 409–17.
17. Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998; 19 (4–5): 221–357.
18. Chamon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8): 1873–81.
19. Hoffmann J, Haendeler J, Zeiber AM, Dimmeler S. TNF- α and oxLDL reduce protein S-Nitrosylation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276 (44): 41383–7.
20. Borutaite V, Matthias A, Harris H et al. Reversible inhibition of cellular respiration by nitric oxide in vascular inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281 (6): H2256–H2260.
21. Patel KP, Li Y, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Experim Biol Med* 2001; 226: 814–24.

Прогностическое значение замедленной и негомогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование)

Ю.П.Никитин, А.А.Кузнецов, В.Н.Шабалина, С.К.Малютин, Г.И.Симонова
ГУ НИИ терапии (дир. – акад. РАМН Ю.П.Никитин) СО РАМН, Новосибирск

Резюме. В последние годы в качестве предикторов опасных желудочковых аритмий и внезапной смерти рассматривают увеличение длительности и дисперсии интервала QT, а также депрессию вариабельности сердечного ритма. Однако недостаточно освещенным остается вопрос о прогностической значимости данных показателей у лиц с артериальной гипертензией (АГ). В рамках проекта ВОЗ "MONICA" в Новосибирске стандартными эпидемиологическими методами были обследованы три репрезентативные выборки из общей популяции мужчин 25–64 лет (2167 человек). Фатальные кардиоваскулярные события в группе лиц с АГ (415 человек) изучали в течение 9,5 лет. ЭКГ покоя оценивали «слепо» согласно Миннесотскому коду, а также вручную определили длительность интервалов QT, QTc, их дисперсию на основе 12 стандартных отведений (DQT и DQTc), ЧСС и ее вариабельность (SDNN). Прогностическую значимость пороговых индексов (QTc $\geq$ 440 ms_{1/2}, DQT $\geq$ 60 ms, DQTc $\geq$ 60 ms_{1/2} и SDNN $\leq$ 20 ms) исследовали методами анализа «выживаемости»: модель Cox, Log-rank-тест и кривые Kaplan–Meier. В общей мужской популяции АГ ассоциируется с относительным увеличением длительности и дисперсии интервала QT, ускорением синусового ритма и снижением его вариабельности. Данные электрофизиологические сдвиги в группе мужчин с АГ идентифицируют лиц с повышенным риском кардиоваскулярной смерти независимо от возраста, индекса массы тела, величины артериального давления, курения, частоты употребления алкоголя, уровня липидов крови, наличия ишемической болезни сердца и гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: общая мужская популяция, кардиоваскулярная смерть, интервал QT, дисперсия интервала QT, ЧСС-вариабельность.

Prognostic value of delayed and non-homogeneous ventricular repolarization and decreased variability of cardiac rhythm in males with arterial hypertension (clinical population study)

Yu.P. Nikitin, A.A. Kuznetsov, V.N. Shabalina, S.K. Malyutina, G.I. Simonova

Summary. The increased duration and dispersion of the QT -interval and the depressed variability of cardiac rhythm have been recently considered to be predictors of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden death. However, the prognostic value of these indices in patients with arterial hypertension (AH) is little studied. Three representative samples from the total population of 2167 males aged 25–64 years were examined by conventional epidemiological methods within the framework of the WHO "MONICA" project. In a group of patients with AH ($n=415$), fatal cardiovascular events were studied for 9.5 years. Resting ECG was blindly evaluated according to the Minnesota code and the duration of the QT and QTc intervals, their dispersion were manually determined on the basis of 12 standard leads (DQT and $DQTc$), heart rate, and its variability (SDNN). The prognostic value of threshold indices ($QTc \geq 440$ msec_{1/2}, $DQT \geq 60$ msec, $DQTc \geq 60$ msec_{1/2}, and $SDNN \leq 20$ msec) was studied by the survival methods: the Cox model, the Log-rank-test, and the Kaplan–Meier curves. In the total male population, AH is associated with the relative increase in the duration and dispersion of QT interval, with accelerated sinus rhythm, and its decreased variability. In the group of males with AH, these electrophysiological changes identify individuals at high risk for cardiovascular death irrespective of age, body mass index, blood pressure, smoking, alcohol abuse, blood lipid levels, the presence of coronary heart disease and left ventricular hypertension.

Key words: total male population, cardiovascular death, QT -interval, QT -interval dispersion, heart rate variability.

В последние годы в качестве многообещающих и доступных предикторов опасных для жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти рассматриваются увеличение длительности и дисперсии интервала QT , а также снижение вариабельности сердечного ритма. Показано, что данные маркеры аритмогенности ассоциируются с врожденным синдромом удлиненного интервала QT , ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией [1–2], побочными эффектами некоторых препаратов [3] и диабетической нейропатией [4–5]. Однако недостаточно освещенным остается вопрос о связи замедленной и негетомогенной реполяризации и сниженной вариабельности сердечного ритма с артериальной гипертензией (АГ). Клинико-прогностическая значимость указанных электрофизиологических показателей оценена в проспективных исследованиях общей популяции [6–16]. При этом в когорте лиц с АГ подобного анализа до сих пор не проводили. Как известно, повышенное артериальное давление (АД) само по себе является одним из наиболее признанных и грозных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти населения [17–18]. Представляется целесообразным изучение в условиях стандартного эпидемиологического исследования прогностической способности параметров длительности и вариабельности интервалов QT и RR в отношении фатальных событий в группе лиц с заведомо высоким кардиоваскулярным риском, какой является категория лиц с АГ.

Материалы и методы исследования

Характеристика обследованных лиц

Данными для настоящей работы послужили материалы эпидемиологического исследования в неорганизованной мужской популяции Новосибирска, выполненного по проекту ВОЗ "MONICA". В 1985–1986 гг. были обследованы репрезентативные выборки из неорганизованной популяции мужчин 25–64 лет в трех административно-территориальных районах Новосибирска (Октябрьском, Кировском и Ленинском). Выборки формировали по таблице случайных чисел. Согласно требованиям протокола размер каждой выборки определяли из такого расчета, чтобы в каждой возрастной декаде были обследованы 200 человек. Реально обследовали 2184 человека, что обеспечило отклик более 70%. При анализе интервалов QT и RR использовали данные 2167 человек. Основаниями для исключения 17 наблюдений являлись фибрилляция предсердий, искусственный водитель ритма и блокады ножек пучка Гиса. В Октябрьском районе обследовали 781 человека. В исследование прогностической значимости длительности и вариабельности интервалов QT и RR после исключения 4 лиц с вышеупомянутыми ЭКГ-нарушениями, включили данные 777 жителей названного района. Мониторинг фатальных со-

бытий осуществляли в течение 9,5 года. К моменту окончания исследования из 777 лиц умерли 84 человека, 40 из них – от кардиоваскулярных причин. В группе лиц с АГ (415 человек) летальные кардиоваскулярные осложнения наступили в 30 случаях.

Аппаратура, методы исследования, диагностические критерии

Обследование репрезентативных выборок проводили стандартными эпидемиологическими методами [19–21], включающими опрос по анкете Rose на выявление стенокардии напряжения, опрос о курении, употреблении медикаментов и алкоголя, сбор информации о наличии у родственников первой степени родства сердечно-сосудистых заболеваний, измерение АД, антропометрию, исследование липидного профиля крови, запись ЭКГ покоя. АД измеряли ртутным сфигмоманометром Riva-Rocci минимум дважды с интервалом 5 мин и рассчитывали среднее значение. В соответствии с рекомендациями JNC-6/ВОЗ (1999 г.) [17–18], за АГ принимали АД, равное или превышающее 140/90 мм рт. ст., а также случаи приема обследованными гипотензивных препаратов в связи с ранее выявленным повышением АД (протокол проекта "MONICA") [22]. Запись ЭКГ осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардиографе 6-NEK со скоростью 25 мм/с. Анализ записей проводили два независимых кодировщика в соответствии с критериями Миннесотского кода [21]. Дополнительно произвели мануальное измерение интервалов QT и RR в соответствии с рекомендованным стандартом [1, 23]. Оценку фактического интервала QT проводили не менее чем в трех сердечных циклах в каждом из 12 отведений, получая в итоге среднее значение. Единицами измерения являлись ms. Для каждого отведения рассчитывали скорректированный интервал QTc , используя преобразованную Taran и Szilagyi формулу Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) и выражали в ms_{1/2} [24, 25]. Дисперсию интервала QT (DQT) и QTc ($DQTc$) определяли как разницу между максимальным и минимальным значением интервала в 12 отведениях и выражали в ms и в ms_{1/2} соответственно [26]. Для анализа длительности и вариабельности интервала RR его измерение проводили в 5 последовательных сердечных циклах и определяли среднее значение и стандартное отклонение (SDNN) [27]. Замедление и негетомогенность желудочковой реполяризации и снижение вариабельности сердечного ритма констатировали на основании определенных нами в предшествующих исследованиях пороговых прогностических индексов: $QTc \geq 440$ ms, $DQT \geq 60$ ms, $DQTc \geq 60$ ms, частота сердечных сокращений – ЧСС ≥ 85 уд/мин, $SDNN \leq 20$ ms [16]. Анализ ЭКГ проводили "слепо" по отношению к остальным данным исследования.

Летальные события устанавливали путем выборки случаев из базы данных "Регистра общей смертности" Института терапии СО РАМН. В данном регистре зафик-

Таблица 1. Характер клинических показателей в общей мужской популяции Новосибирска в зависимости от наличия или отсутствия АГ ($m \pm SD$)

Клинические параметры	Три обследованные выборки в целом			Выборка Октябрьского района		
	лица без АГ (n=1144)	лица с АГ (n=1023)	p	лица без АГ (n=362)	лица с АГ (n=415)	p
Возраст, лет	43±11	47±11	0,0000001	42±11	47±11	0,0000001
ИМТ, кг/м ²	25±3	27±4	0,0000001	24±3	27±4	0,0000001
АДС, мм рт. ст.	119±10	146±18	0,001	120±10	145±17	0,001
АДД, мм рт. ст.	78±7	97±10	0,001	80±7	98±10	0,001
АДср, мм рт. ст.	99±8	122±12	0,001	100±7	121±12	0,001
ИБС, %	10	19	0,0000001	10	17	0,0034
ГЛЖ, %	2	5	0,000160	2	6	0,011
ОХС, мг/дл	209±38	219±42	0,0000001	205±35	212±39	0,0066
ХС ЛПВП, мг/дл	49±12	50±14	нз	48±11	48±14	нз
ТГ, мг/дл	114±44	129±57	0,0000001	105±47	132±68	0,0000001
Курение, %	65	52	0,0000001	61	51	0,0039
Употребление алкоголя ≥ 1–2 раз в 1 нед, %	30	38	0,00053	26	37	0,0043

Примечание. АДС – систолическое АД, АДД – диастолическое АД, АДср – среднее АД.

Таблица 2. Показатели длительности и дисперсии интервала QT, частоты сердечного ритма и его вариабельности (SDNN) в общей мужской популяции Новосибирска в зависимости от наличия или отсутствия АГ ($m \pm SD$)

Параметры ЭКГ	Три обследованные выборки в целом			Выборка Октябрьского района		
	лица без АГ (n=1144)	лица с АГ (n=1023)	p	лица без АГ (n=362)	лица с АГ (n=415)	p
QTc ($ms_{1/2}$)	390±20	399±23	0,0000001**	387±20	394±20	0,0000001*
DQT (ms)	34±14	34±16	нз	31±14	31±15	нз
DQTc ($ms_{1/2}$)	38±15	40±17	0,018	38±15	38±16	нз
ЧСС (уд/мин)	63±9	67±10	0,0000001**	62±9	66±10	0,0000001*
SDNN (ms)	32±25	26±21	0,0000001**	32±26	28±19	0,0052*

Примечание. * – межгрупповые различия не зависели от возраста, ИМТ и ГЛЖ; ** – межгрупповые различия не зависели от возраста, ИМТ, величины среднего АД, ИБС, ГЛЖ, курения, частоты употребления алкоголя, уровня ОХС, ХС ЛПВП, ТГ.

сированы все случаи смерти (на основании копий врачебного свидетельства о смерти и акта о смерти из Книги записей актов гражданского состояния) населения, прописанного на территории района. Перед внесением в базу данных регистра все случаи смерти верифицировали два независимых эксперта. При необходимости использовали дополнительную информацию из историй болезни, журналов вскрытия судебно-медицинской экспертизы, сообщений врачей и родственников. Причины смерти кодировали в соответствии с Международной классификацией болезней ВОЗ, 9-го пересмотра [28]. Конечными точками исследования являлись случаи кардиоваскулярной смерти (коды 390–459).

Анализ данных

При анализе данных использовали разделение обследованных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них АГ. Межгрупповые сравнения проводили при помощи t-теста. Нормализацию на влияние клинических факторов осуществляли в мультивариативной линейной регрессионной модели. Для изучения прогностической значимости замедленной и негетерогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма в отношении фатальных событий у лиц с АГ применяли стандартный комплекс методов анализа «выживаемости». Рассчитывали в унивариативной и мультивариативной модели Сох отношения рисков, в том числе нормализованные (adjusted hazard ratios) на влияние клинических параметров, используя для оценки значимости критерий Wald. Для визуализации данных осуществляли построение кривых Kaplan–Meier с оценкой межгрупповых различий посредством Log-Rank-теста. Анализ проводили на персональном компьютере посредством пакета программы SPSS версия 10.0.5.

Результаты исследования

При сопоставлении двух сформированных нами групп (табл. 1) были выявлены достоверные различия в характере всех контролируемых клинических показате-

лей, за исключением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Как в выборке Октябрьского района, так и во всех трех выборках в целом у лиц с АГ отмечено относительное преобладание возраста, индекса массы тела (ИМТ), АД, уровня общего холестерина (ОХС), триглицериды (ТГ), а также частоты ИБС, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и употребления алкоголя. Курение в группе лиц с АГ являлось менее распространенным, чем в группе сравнения. Как видно из данных табл. 2, обследованные лица с АГ независимо от возраста, ИМТ, величины среднего АД, ИБС, ГЛЖ, курения, частоты употребления алкоголя, уровня ОХС, ХС ЛПВП, ТГ демонстрировали значимое увеличение интервала QTc и ЧСС и, напротив, снижение показателя SDNN в сравнении с альтернативной группой. Дисперсия фактического интервала QT (DQT) в двух сопоставляемых категориях лиц незначимо различалась, тогда как дисперсия скорректированного интервала QTc (DQTc) при оценке трех выборок в целом у мужчин с АГ была сравнительно увеличенной. Таким образом, можно констатировать, что в общей мужской популяции 25–64-летнего возраста АГ ассоциируется с относительным замедлением и негетерогенностью желудочковой реполяризации, ускорением синусового ритма и снижением его вариабельности.

Непосредственно в группе лиц с АГ мы определили прогностическую значимость указанных электрофизиологических нарушений в отношении кардиоваскулярных смертельных исходов. С этой целью данную категорию обследованных при помощи пограничных индексов ($QTc > 440 ms_{1/2}$, $DQT > 60 ms$, $DQTc > 60 ms_{1/2}$, $ЧСС > 85$ уд/мин, $SDNN < 20 ms$) каждый раз делили на две подгруппы. Статистически достоверные различия в риске и динамике фатальных кардиоваскулярных событий между подгруппами, наглядно продемонстрированы на кривых Kaplan–Meier (рис. 1–4). Как видно, к концу исследования меньшая доля выживших наблюдалась в подгруппах лиц с удлиненным интервалом QTc, увеличенной дисперсией интервала QT и QTc, а также сниженной

Рис. 1. Кривые Kaplan–Meier, характеризующие динамику кардиоваскулярных фатальных событий у лиц с АГ. "Выживаемость" в группе лиц с удлиненным интервалом QTc достоверно снижена в сравнении с альтернативной группой (Log-Rank-тест; $p < 0,00001$).

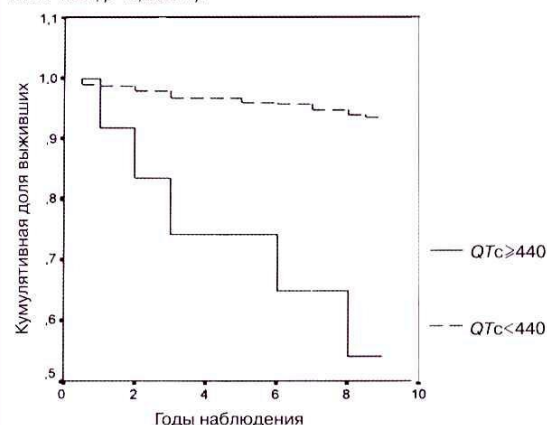


Рис. 3. Кривые Kaplan–Meier, характеризующие динамику кардиоваскулярных фатальных событий у лиц с АГ. "Выживаемость" в группе лиц с увеличенной дисперсией интервала QTc достоверно снижена в сравнении с альтернативной группой (Log-Rank-тест; $p < 0,00001$).

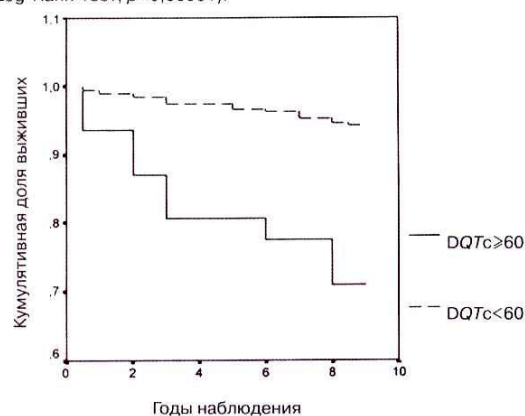


Рис. 2. Кривые Kaplan–Meier, характеризующие динамику кардиоваскулярных фатальных событий у лиц с АГ. "Выживаемость" в группе лиц с увеличенной дисперсией интервала QT достоверно снижена в сравнении с альтернативной группой (Log-Rank-тест; $p < 0,00001$).

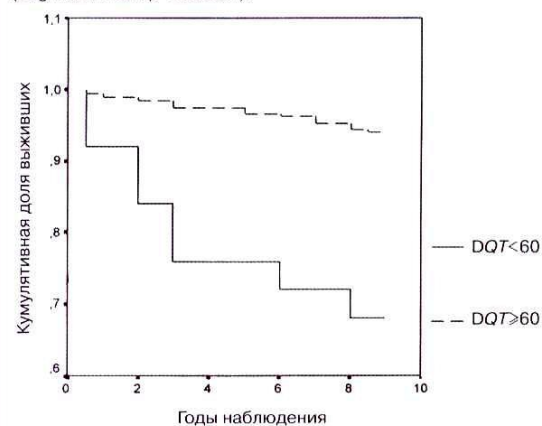


Рис. 4. Кривые Kaplan–Meier, характеризующие динамику кардиоваскулярных фатальных событий у лиц с АГ. "Выживаемость" в группе лиц со сниженной вариабельностью сердечного ритма достоверно снижена в сравнении с альтернативной группой (Log-Rank-тест; $p < 0,03$).

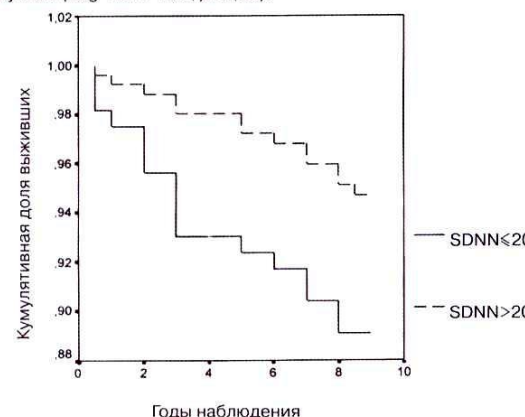


Таблица 3. Отношения рисков при использовании пороговых показателей длительности и дисперсии интервалов QT, ЧСС и ее вариабельности для прогнозирования кардиоваскулярной смерти у мужчин с АГ в общей популяции Новосибирска

Прогностические индексы	ОР	95% ДИ	p	НОР	95% ДИ	p
QTc ≥ 440 ms _{1/2}	8,7	3,3–22,7	0,00001	4,1	1,2–14,3	0,027
DQT ≥ 60 ms	6,5	2,9–14,6	0,00001	4,0	1,5–10,6	0,005
DQTc ≥ 60 ms _{1/2}	5,8	2,7–12,8	0,00001	4,8	1,9–12,0	0,001
ЧСС ≥ 85 уд/мин	1,4	0,3–6,0	нз	0,6	0,1–4,2	нз
SDNN ≤ 20 ms	2,2	1,04–4,4	0,038	2,1	1,0–4,3	0,05

Примечание. ОР – отношение риска; НОР – нормализованное влияние возраста, ИМТ, величины среднего АД, ИБС, ГЛЖ, курения, частоты употребления алкоголя, уровня ОХС, ХС ЛПВП, ТГ отношение риска; 95% ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости критерия Wald (число мужчин с АГ – 415, число фатальных кардиоваскулярных событий в данной группе лиц – 30).

ЧСС-вариабельностью. Количественно вероятность кардиоваскулярной смерти можно оценить по соотношениям рисков (табл. 3). Интерпретируя предикторную способность индексов, можно отметить, что у мужчин с АГ замедление и негомогенность желудочковой реполяризации 4–5-кратно, а снижение вариабельности сердечного ритма 2-кратно повышают риск кардиоваскулярной смерти независимо от других клинических факторов, контролируемых в исследовании.

Обсуждение

В наблюдениях популяционного уровня отмечена положительная взаимосвязь величины АД и продолжительности интервала QTc [7, 9–10, 15]. Лишь Фрамингемское исследование не подтвердило подобную ассоциацию [8].

Elming и с соавт. получили идентичный нашему результат в отношении интервала QTc и ЧСС, но не выявили корреляции АГ с дисперсией интервала QTc [12]. Связь динамических колебаний интервала RR с АГ в единственном, кроме проведенного нами [15], популяционном исследовании, в котором использовались показатели ЧСС-вариабельности, не анализировалась [11].

Прогностическая ценность показателей замедленной желудочковой реполяризации (QTc ≥ 420–440 ms_{1/2}) подтверждена результатами проведенных на сегодняшний день проспективных популяционных наблюдений (нормализованное отношение риска – в ранге 2–4) [9, 10, 12, 13], за исключением Фрамингемского (нормализованное отношение риска – 1,02) [8]. Последнее из указанных 30-летнее исследование когорты преимущест-

венно здоровых лиц 30–62 лет не выявило значимой ассоциации между длительностью интервала QTc и риском смерти в целом, а также внезапной кардиальной смерти. В 15-летнем Лонгитудинальном исследовании 40–60-летних лиц Schouten и соавт. продемонстрировали независимую прогностическую значимость длительности интервала QTc в отношении смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти и смерти, связанной с ИБС. В двух случайных мужских выборках среднего и пожилого возраста, обследованных Dekker с соавт., удлинение интервала QTc являлось независимым предиктором смерти, связанной с ИБС, и внезапной кардиальной смерти в течение 15 лет наблюдения. De Bruyne и соавт. в 4-летнем популяционном исследовании мужчин и женщин старше 55 лет также подтвердили независимую прогностическую значимость продолжительности интервала QTc (автоматически измеренного и скорректированного по 5 различным формулам) в отношении смерти от всех причин и кардиальной смерти. Работа Elming и соавт. представляет результаты 11-летнего наблюдения случайной выборки мужчин 30–60 лет. В данной публикации показана самостоятельная способность показателей длительности и дисперсии интервала QT ($DQT > 80$ ms и $DQTc > 90$ ms_{1/2}) идентифицировать лиц с повышенным риском смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти и кардиальной смерти (нормализованное отношение риска – 4). В нашем исследовании использование индексов $DQT > 80$ ms и $DQTc > 90$ ms_{1/2} приводило к “приросту фатального риска” в сравнении с пограничной величиной 60 ms. Однако группа обследованных, определяемая данными “точками разделения”, была малочисленной для корректного статистического анализа. Недостаточное предикторное значение ЧСС, отмеченное в нашем исследовании, расходится с данными Elming и соавт. и результатами Фраммингемского наблюдения Kannel и соавт. [29], но согласуется с данными De Bruyne и соавт. Tsuji и соавт. провели 4-летнее популяционное наблюдение случайной выборки людей 63–93-летнего возраста (из когорты Фраммингемского исследования), в котором временные и спектральные показатели RR-вариабельности 2-часовых амбулаторных записей ЭКГ доказали свою независимую от традиционных факторов риска прогностическую ценность в отношении общей смертности [11]. Наши предшествующие исследования также показали важную предикторную роль параметров интервала QT и RR в общей мужской популяции Новосибирска [14, 16]. Настоящие результаты свидетельствуют о ценности этих доступных неинвазивных индикаторов повышенной предрасположенности к развитию фатальных осложнений и в такой исходно прогностически неблагоприятной субпопуляции, как больные АГ.

Выводы

1. В общей мужской популяции 25–64-летнего возраста АГ связана с относительным увеличением длительности и дисперсии интервала QT, ускорением синусового ритма и снижением его вариабельности.

2. У мужчин с АГ независимо от возраста, ИМТ, величины АД, курения, частоты употребления алкоголя, уровня липидов крови, наличия ИБС и ГЛЖ замедление и негомогенность желудочковой реполяризации, а также сни-

жение вариабельности сердечного ритма ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярной смерти.

Литература

1. Никитин ЮЛ, Кузнецов АА. Дисперсия интервала QT. Кардиология. 1998; 38: 58–63.
2. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cincin J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. Eur Heart J. 2000; 21: 1232–7.
3. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The Potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications (Report on a Policy Conference of European Society of Cardiology). Eur Heart J. 2000.
4. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P et al. Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes. Circulation 1992; 86: 1443–52.
5. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 859–63.
6. Nikitin YuP, Lyudova FF, Kuznetsov AA, Malyutina SK. Prevalence of Long QT Syndrome and associated Arrhythmias with an open Population of Novosibirsk. CVD Epidemiology News Letter 1989; 45: 79–80.
7. Никитин ЮЛ, Людова ФФ, Кузнецов АА и др. Клинико-инструментальная характеристика состояния миокарда лиц с синдромом удлиненного интервала QT, выявленных при популяционном исследовании. Кардиология. 1990; 27: 81–3.
8. Goldberg R, Bengtson J, Chen Z et al. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham heart study experience). Amer J Cardiol 1991; 67: 55–8.
9. Schouten E, Dekker J, Meppelink P et al. QT interval prolongation predict cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation 1991; 84: 1516–23.
10. Dekker J, Schouten E, Klootwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. Circulation 1994; 90: 779–85.
11. Tsuji H, Venditti F, Manders E et al. Reduced heart variability and mortality risk in elderly cohort. The Framingham heart study. Circulation 1994; 90: 878–83.
12. Elming H, Holm E, Torp-Pedersen C et al. 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. Eur Heart J 1998; 19: 1391–400.
13. De Bruyne M, Hoes A, Kors J et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. Eur Heart J 1999; 20: 278–284.
14. Никитин ЮЛ, Кузнецов АА, Малинина СК, Симонова ГИ. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов QT и R–R в общей популяции Новосибирска. Кардиология 2002; 2: 76–83.
15. Никитин ЮЛ, Кузнецов АА, Малинина СК. Связь некоторых клинических показателей с параметрами длительности и вариабельности интервалов QT и RR (по материалам эпидемиологического популяционного исследования). Тер. арх. 2002; 74: 72–5.
16. Никитин ЮЛ, Кузнецов АА, Малинина СК, Симонова ГИ. Пороговые прогностические индексы длительности и вариабельности интервалов QT и RR в неорганизованной мужской популяции. Рос. кардиол. журн. 2002; 37: 47–53.
17. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication 1997; November; 98: 4080.
18. Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–85.
19. Глазнов ИС. К методике эпидемиологических исследований в области ишемической болезни сердца. Эпидемиология артериальной гипертензии и коронарного атеросклероза. М., 1969; 33–46.
20. Розу Д, Блэкберн Г, Виллум Р, Принсас Р. Эпидемиологические методы исследования сердечно-сосудистых заболеваний. ВОЗ. Серия монографий. Женева, 1984.
21. Princeas R, Crow R, Blackburn H. The Minnesota Code. Manual of electrocardiographic findings. Boston, Bristol, London, 1982.
22. Профилактика ИБС: Методическое указание. ВКНЦ АМН СССР, Институт профилактической кардиологии. М., 1983.
23. Abbot S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. Am Heart J 1985; 109: 568–74.
24. Bazett HS. An analysis of time relations of electrocardiograms. Heart 1920; 17: 353–67.
25. Taran IM, Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children. Am Heart J 1947; 33: 14–26.
26. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63: 342–4.
27. 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. Eur Heart J 1996; 17: 354–81.
28. World Health Organization: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, 9th Revision. Geneva, WHO 1977; 1.
29. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples A. Heart rate and cardiovascular mortality: Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489–94.