

ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА НОЧНОЙ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л. М. Макаров ✉

Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий, Москва, Россия

Основную часть группы с наибольшим риском внезапной смерти (ВС) составляют больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В большинстве случаев ВС происходит в ночное время. При этом степень ХСН и фракция выброса не всегда определяет риск именно ВС в исходе заболевания. Основываясь на анализе исследований по теме и описанных механизмов ВС, высказано мнение о возможной роли нарушенной адаптации («гиперадаптации»: $QT/RR \text{ slope} > 0,24$) интервала QT к ЧСС у больных с ХСН, с максимальным удлинением интервала QT именно в ночное время, что может приводить к запуску жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, запускающих механизм ВС при ХСН. Возможно, что выявление «гиперадаптации» QT у больных с ХСН может формировать группу повышенного риска по ВС при СН и быть дополнительным показанием в имплантации кардиовертера дефибриллятора.

Ключевые слова: внезапная смерть, сердечная недостаточность, ночь, QT-динамика, холтеровское мониторирование

✉ **Для корреспонденции:** Леонид Михайлович Макаров
ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409, Россия; dr.leonidmakarov@mail.ru

Статья получена: 06.07.2022 **Статья принята к печати:** 23.07.2022 **Опубликована онлайн:** 09.08.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.026

THE COMPONENT OF PATHOGENESIS OF SUDDEN NOCTURNAL DEATH IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Makarov LM ✉

Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias, Moscow, Russia

Patients with chronic heart failure (CHF) constitute the bulk of the group at the highest risk of sudden death (SD). The majority of SDs occur at night. However, CHF grade and ejection fraction do not always determine the risk of SD in the outcome of the disease. The following view has been expressed based on the research on the topic and the described mechanisms underlying SD: impaired QT interval adaptation ("hyperadaptation": $QT/RR \text{ slope} > 0.24$) to HR in patients with CHF who show maximum QT interval prolongation during the night, capable of triggering life-threatening ventricular tachyarrhythmias that trigger the mechanism of SD associated with CHF, can play some role. It is possible that identification of QT interval hyperadaptation in patients with CHF makes it possible to form the group at high risk of SD associated with HF and can become an additional indication for implantation of cardioverter-defibrillator.

Keywords: sudden death, heart failure, night, QT dynamics, Holter monitoring

✉ **Correspondence should be addressed:** Leonid M. Makarov
Moskvorechye, 20, Moscow, 115409, Russia; dr.leonidmakarov@mail.ru

Received: 06.07.2022 **Accepted:** 23.07.2022 **Published online:** 09.08.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.026

Внезапная смерть (ВС) является одним из главных вызовов современной кардиологии. Наибольший риск ВС отмечается у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). До 20% больных в этой группе умирают внезапно [1]. Анализ результатов исследования PRAISE (Prospective randomized amlodipine survival evaluation) показал, что достоверно чаще (44%) больные с ишемическим генезом СН умирали во сне с 04 до 08 ч, по сравнению с другими четырехчасовыми интервалами суток [2].

Общеизвестным и независимым фактором риска ВС является удлинение интервала QT. При изучении циркадианной динамики интервала QT у больных с ХСН был выявлен более продолжительный интервал QT по сравнению как со здоровыми, так и с больными ИБС без ХСН [3]. Однако достоверных различий в значениях интервала QT в дневное и ночное время в данной работе не отмечено. Относительно недавно в широкую клиническую практику вошел метод оценки частотного взаимодействия интервала QT и уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС), по данным холтеровского мониторирования, получивший название «QT-динамика» [4]. При его использовании считается, что основной показателем QT-динамики коэффициент линейной регрессии (slope) между QT- и RR-интервалами определяет степень изменчивости

интервала QT в зависимости от изменений ЧСС (рис. 1). В принятой интерпретации QT-динамики выделяют «крутой» (step) или «плоский» (flat) slope QT/RR с высокими или низкими значениями коэффициента линейной регрессии [4].

Ранее были определены критерии физиологической нормы QT-динамики (slope QT/RR = 0,13–0,24) и предложен подход к ее клинической интерпретации, с выделением понятий «гиперадаптации» и «гипоадаптации» интервала QT [5–7]. Гиперадаптация QT определяется при значениях slope QT/RR > 0,24 и характеризуется избыточным удлинением интервала QT при брадикардии и укорочением при тахикардии. Гипоадаптация QT (slope QT/RR < 0,13) характеризуется недостаточным «подстраиванием» интервала QT под ЧСС при любых ее изменениях. Данные критерии интерпретации QT-динамики вошли в «Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике» [8]. Впервые этот подход был применен у здоровых новорожденных детей с возрастной физиологической синусовой тахикардией [5], но, оценивая предложенную интерпретацию QT-динамики, один из ведущих мировых экспертов в электрокардиологии M. Malik отметил ее перспективность: «...концепция гипо- и гиперадаптации интервала QT к ЧСС заслуживает дальнейшего изучения в различных популяциях» [9]. Нам

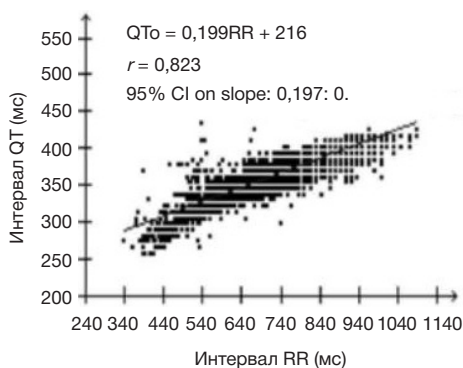


Рис. 1. Представление результатов оценки 24-часовой QT-динамики у здорового мужчины 22 лет в современных системах холтеровского мониторинга. Показатель slope QT/RR (QT0) = 0,199



Рис. 2. Развитие желудочковой тахикардии в 05:44, фибрилляции желудочков и внезапной смерти в 05:56 у больной 77 лет с ишемической кардиомиопатией и фракцией выброса 38%. Опции оценки QT-динамики в используемой системе не было инсталлировано

тоже показалось перспективным применить данный подход в оценке возможных механизмов ВС при ХСН. Мы не обследовали группы больных с ХСН, хотя отдельные случаи наблюдения ВС в ночное время больных с ХСН у нас были (рис. 2 и 3). Российских работ с применением метода QT-динамики у больных с ХСН мы не нашли, но некоторые мировые исследования показали, на наш взгляд, интересные результаты. Так, при прогнозировании риска ВС у больных с ишемической кардиомиопатией, по результатам исследования EMIAT, было показано, что внезапно умершие больные с ХСН имели достоверно высокие значения slope QT/RR по сравнению с выжившими (0,26 против 0,16 соответственно) [10]. По данным других авторов, у больных с ХСН увеличение slope QT/RR выше 0,28 оказалось строгим независимым предиктором ВС (относительный риск — 3,47; 95%-й доверительный интервал — 1,43–8,40; $p = 0,006$) [11]. Результаты этих исследований показали, что гипердаптация QT к ЧСС с непропорциональным удлинением QT при брадикардии в ночное время характерна для внезапно умерших больных с ХСН.

По результатам записей имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у больных ХСН отмечено, что при снижении ФВ ниже 30% возрастает частота возникновения желудочковых тахикардий во вторую половину ночи, по сравнению с первой [12]. Этот период сна характеризуется минимальной ЧСС за сутки [13], а следовательно, максимальным удлинением интервала QT при его «гипердаптации». Для второй половины ночи характерна бо́льшая представленность фазы быстрого сна [13], в которой у больных ХСН чаще регистрируют желудочковые экстрасистолы (163,0 против 118,4) [14], при том, что быстрая фаза занимает всего около 20% времени всего сна. Такое сочетание факторов (удлинение QT и повышение

аритмогенной электрической нестабильности миокарда), возможно, делают именно этот период наиболее уязвимым для развития фатальных аритмий у больных с ХСН.

Во вступительной лекции Всемирного веб-симпозиума по внезапной сердечной смерти Международного холтеровского общества (ISHNE Sudden Cardiac Death World Wide Internet Symposium) было отмечено: «... несмотря на то, что первичный синдром удлиненного интервала QT относительно нечасто встречается по сравнению со многими другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, изучив механизмы развития аритмий при нем, мы сможем понять всю проблему внезапной сердечной смерти». В подтверждение этого тезиса можно отметить, что гипердаптация интервала QT характерна для больных с третьим молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT (рис. 4), смерть которых происходит также преимущественно во сне [15]. Это может свидетельствовать об общих механизмах патогенеза ВС при различных основных причинах заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, мы сформулировали следующую гипотезу:

- Гипердаптация интервала QT у больных ХСН, с непропорциональным удлинением интервала QT и учащением желудочковых тахикардий ночью, делает эту группу наиболее предрасположенной к развитию жизнеугрожающих аритмий и ВС в ночное время.
- Выявление гипердаптации QT у больных ХСН позволяет формировать группу риска по развитию ВС и может служить дополнительным показанием к имплантации кардиовертера дефибриллятора.

Подтверждение или опровержение этой гипотезы возможно при проведении целенаправленных исследований, что, очевидно, не представляет практических трудностей, так как уже накоплен достаточный объем холтеровских записей у больных с ХСН в многочисленных исследованиях.

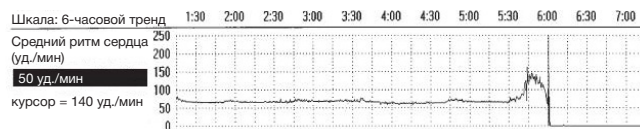


Рис. 3. Тренд ночной ЧСС с развитием внезапной смерти в 05:56 (см. рис. 1) в период повышенной дисперсии ЧСС, соответствующей фазе быстрого сна при классической сомнографии [8, 13] у больной 77 лет с ишемической кардиомиопатией

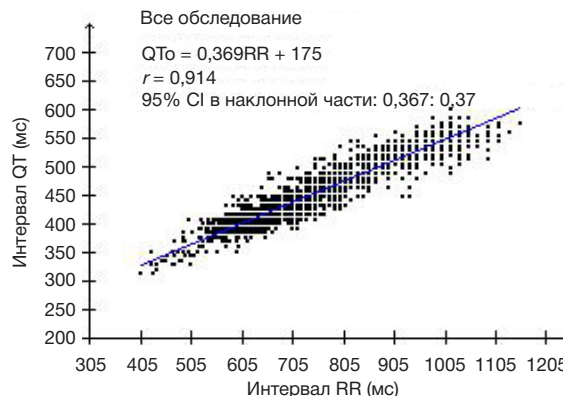


Рис. 4. Гипердаптация QT у больного с третьим молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT. Slope QT/RR (QT0) = 0,369 при норме 0,13–0,24

Литература

1. Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift — Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43 (15): 1457–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab903.
2. Carson P, O'Connor C, Miller A, Anderson S, Belkin R, Neuberg G, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (2): 541–6. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00728-2.
3. Hansen S, Rasmussen V, Torp-Pedersen C, Jensen G. QT intervals and QT dispersion determined from a 12-Lead 24-hour Holter recording in patients with coronary artery disease and patients with heart failure. *A.N.E.* 2008; 13 (1): 22–30 DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00197.x.
4. Locati E. QT interval duration and adaptation to heart rate. In: Zareba W, Maison-Blanche P, Locati E, editors). *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice*. Armonk, NY: Futura Publ. Co., 2001; p.71–96.
5. Makarov L, Komoliatova V, Zevald N, Schmidt G, Muller A, Serebruany V. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *Journal of Electrocardiology*. 2010; 43: 8–14. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.11.001.
6. Makarov L. The QT interval and QT dynamicity during Holter monitoring in children and adolescents. *Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology (Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi)*. 2010; 8 (1): 7–14.
7. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Мирошникова Е. Н., Казанцева М. А. Физиологическое значение и нормативные параметры частотной адаптации интервала QT при холтеровском мониторинговании у здоровых лиц молодого
8. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О., Первова Е. В., Рябыкина Г. В., Соболев А. В., и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторингования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (2): 6–71. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>.
9. Malik M. ECG and VT/VF Symposium. *Journal of Electrocardiology*. 2010; 43: 1–3. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.11.003.
10. Milliez P, Leenhardt A, Maisonblanche P, Vicaut E, Badiilini F, Silliste C, et al. EMIAT Investigators. Usefulness of ventricular repolarization dynamicity in predicting arrhythmic deaths in patients with ischemic cardiomyopathy (from the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Am J Cardiol*. 2005; 95 (7): 821–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.047.
11. Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein PK, Hermant P, et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7 (2): 269–75. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.016.
12. Tofler GH, Gebara OC, Mittleman MA, et al. Morning peak in ventricular tachyarrhythmias detected by time of implantable cardioverter/defibrillator therapy. The CPI Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1203–8. DOI:10.1161/01.cir.92.5.1203.
13. Макаров Л. М. Холтеровское мониторингование. 4-е издание. М.: Медпрактика, 2017; 504 с.
14. Ryan C, Usui K, Floras J, Bradley T. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60: 781–5. DOI: 10.1136/thx.2005.040972.
15. Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, Moss A, Vincent G, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001; 2; 103 (1): 89–95. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.89.

References

1. Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift — Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43 (15): 1457–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab903.
2. Carson P, O'Connor C, Miller A, Anderson S, Belkin R, Neuberg G, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (2): 541–6. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00728-2.
3. Hansen S, Rasmussen V, Torp-Pedersen C, Jensen G. QT intervals and QT dispersion determined from a 12-Lead 24-hour Holter recording in patients with coronary artery disease and patients with heart failure. *A.N.E.* 2008; 13 (1): 22–30 DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00197.x.
4. Locati E. QT interval duration and adaptation to heart rate. In: Zareba W, Maison-Blanche P, Locati E, editors). *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice*. Armonk, NY: Futura Publ. Co., 2001; p.71–96.
5. Makarov L, Komoliatova V, Zevald N, Schmidt G, Muller A, Serebruany V. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *Journal of Electrocardiology*. 2010; 43: 8–14. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.11.001.
6. Makarov L. The QT interval and QT dynamicity during Holter monitoring in children and adolescents. *Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology (Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi)*. 2010; 8 (1): 7–14.
7. Makarov LM, Komoliatova VN, Miroshnikova EN, Kazantseva MA. Fiziologicheskoe znachenie i normativnye parametry chastotnoj adaptatsii intervala QT pri xolterovskom monitorirovanii u zdorovyx lic molodogo vozrasta. *Kardiologiya*. 2008; 48 (4): 54–58. PMID: 18447842. Russian.
8. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, Pervova EV, Ryabykina GV, Sobolev AV i dr. Nacional'nye rossijskie rekomendacii po primeneniyu metodiki xolterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (2): 6–71. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-6-71>. Russian.
9. Malik M. ECG and VT/VF Symposium. *Journal of Electrocardiology*. 2010; 43: 1–3. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.11.003.
10. Milliez P, Leenhardt A, Maisonblanche P, Vicaut E, Badiilini F, Silliste C, et al. EMIAT Investigators. Usefulness of ventricular repolarization dynamicity in predicting arrhythmic deaths in patients with ischemic cardiomyopathy (from the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Am J Cardiol*. 2005; 95 (7): 821–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.047.
11. Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein PK, Hermant P, et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7 (2): 269–75. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.016.
12. Tofler GH, Gebara OC, Mittleman MA, et al. Morning peak in ventricular tachyarrhythmias detected by time of implantable cardioverter/defibrillator therapy. The CPI Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1203–8. DOI:10.1161/01.cir.92.5.1203.
13. Makarov LM. Xolterovskoe monitorirovanie. 4-e izdanie. M.: Medpraktika, 2017; 504 с. Russian.
14. Ryan C, Usui K, Floras J, Bradley T. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60: 781–5. DOI: 10.1136/thx.2005.040972.
15. Schwartz P, Priori S, Spazzolini C, Moss A, Vincent G, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001; 2; 103 (1): 89–95. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.89.