

# Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.О. Грищенко<sup>1</sup>, к.м.н. Т.О. Бродовская<sup>2</sup>, профессор И.Ф. Гришина<sup>2</sup>, профессор Т.Ф. Перетолчина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

Одним из недостаточно изученных факторов, которые могут оказывать влияние на структурно-функциональные изменения сердца и аритмогенез, может быть синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС в общей популяции выше среди мужчин, также существует и возрастная зависимость. В статье рассматривается степень тяжести СОАС, которая зависит от индекса апноэ/гипопноэ. Рассматриваются доказательства, подтверждающие выраженную связь между СОАС и атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью. Обсуждается влияние интермиттирующей ночной гипоксии на реполяризацию миокарда, метаболизм кардиомиоцитов, активацию хемо- и барорефлексов, симпатической нервной системы, выброс катехоламинов, что приводит к повышению артериального давления (АД), постнагрузки на сердце, к централизации кровотока, спазму артерий легких, почек, печени. С изменением внутригрудного давления ассоциированы такие процессы, как стимуляция кардиальных механорецепторов и повышение кардиального трансмурального давления, что приводит к изменениям геометрии камер сердца и может predispose к аритмиям посредством механизмов электрической обратной связи, например, преждевременная импульсация может привести к развитию жизнеугрожающих тахикардий, парасимпатикотония может приводить к атриовентрикулярной блокаде, асистолии.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, синдром обструктивного апноэ сна, гипоксия, удлинение интервала QT, электрическая нестабильность миокарда.

**Для цитирования:** Грищенко О.О., Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // PMЖ. 2017. № 14. С. 1052–1056.

## ABSTRACT

Potential arrhythmogenic mechanisms of a sudden death in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Grischenko O.O.<sup>1</sup>, Brodovskaya T.O.<sup>2</sup>, Grishina I.F.<sup>2</sup>, Peretolchina T.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk, Moscow

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg

One of the insufficiently studied factors that can affect structural and functional changes in the heart and arrhythmogenesis, is the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The prevalence of OSAS in the general population is higher among men, and it is also age-dependent. The study deals with the severity of OSA, which depends on the Apnea Hypopnea Index. The article considers the evidences of the connection between OSAS and atherosclerosis, coronary heart disease (CHD), hypertension (hypertension), heart failure and sudden cardiac death. The authors discuss the effect of intermittent night hypoxia on myocardial repolarization, cardiomyocytes metabolism, activation of chemo- and baroreflex, the sympathetic nervous system, the release of catecholamines, which leads to increased blood pressure (BP), afterload on the heart, to the centralization of blood flow, arterial spasm of the lungs, kidneys and liver. Such processes as stimulation of cardiac mechanoreceptors and an increase in cardiac transmural pressure are associated with the change in intrathoracic pressure, which leads to changes in the geometry of the heart chambers and can predispose to arrhythmias by means of electrical feedback mechanisms, for example, premature impulses can lead to the development of life-threatening tachycardias, parasympathicotonia may cause the atrioventricular blockade and asystole.

**Key words:** sudden cardiac death, obstructive sleep apnea syndrome, hypoxia, QT interval elongation, electrical instability of the myocardium.

**For citation:** Grischenko O.O., Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Peretolchina T.F. Potential arrhythmogenic mechanisms of a sudden death in patients with obstructive sleep apnea syndrome // RMJ. 2017. № 14. P. 1052–1056.

Согласно современным дефинициям, внезапная смерть – это неожиданное фатальное событие нетравматического генеза, произошедшее в течение 1 ч после дебюта симптомов у ранее здорового человека. Европейская кардиологическая ассоциация совместно с Европейской ассоциацией педиатрической и наследственной кардиологии в рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти обозначили условия постановки диагноза «внезапная сер-

дечная смерть» (ВСС): 1) известно о врожденном или приобретенном потенциально смертельном заболевании, или 2) установлены сердечные или сосудистые состояния, которые потенциально явились причиной смерти, по данным аутопсии, или 3) не установлено никаких экстракардиальных причин смерти, наиболее вероятным механизмом явились нарушения ритма сердца [1].

Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистая патология ежегодно уносит около 17 млн

жизней в мире, 25% из которых подходят под определение ВСС [1–4]. Оценка риска ВСС многогранна и сложна, в особенности среди лиц без установленного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [5]. Проведенные популяционные исследования позволяют предположить, что помимо традиционных факторов риска ВСС существуют и недостаточно изученные состояния, которые могут оказывать влияние на структурно-функциональные изменения сердца и аритмогенез [5, 6].

Одним из таких факторов может быть СОАС [1, 7, 8]. Так, Европейское общество кардиологов в рекомендациях по профилактике ВСС 2015 г. посвятило влиянию СОАС раздел. Между тем Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции к настоящему времени не включает СОАС в перечень факторов риска ВСС [9]. Невозможно переоценить значение 18 лет наблюдений за когортой пациентов с СОАС в Висконсине (США), которые позволили установить повышение общей смертности в 3,8 раза, а сердечно-сосудистой смертности – в 5,2 раза по сравнению с наблюдаемыми без нарушений дыхания во сне [10]. Такая закономерность подтверждается результатами observationalного исследования резидентов западноавстралийского поселения Басселтон, в котором оценивали риск повышения общей смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна в 4,2 раза, а с легким СОАС – на 50% [11]. В проспективном исследовании A.S. Gami et al., включавшем наблюдения за 10 701 взрослым, средний срок наблюдения составил 15 лет, было установлено, что степень тяжести ночной гипоксии является значимым фактором риска ВСС [12]. Исключение из анализа изученных факторов риска, таких как ИБС, АГ, ХСН, кардиомиопатия, позволило определить, что степень сатурации является независимым индикатором ВСС. Определен порог насыщения крови кислородом – < 93%, при котором риск ВСС увеличивается в 2,9 раза. Важно отметить, что помимо апноэ/гипопноэ (ИАГ) – традиционного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений СОАС существенную роль в риске ВСС сыграли средняя сатурация и надир сатурации кислорода во время сна. Влияние последнего было несколько ниже среднего насыщения крови кислородом, но выше ИАГ, отношение шансов которого составило 1,6, в то время как влияние минимальной сатурации (<78%) было 2,6.

**Степень тяжести СОАС**, согласно практическим клиническим рекомендациям Американской академии медицины сна, зависит от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), т. е. количества эпизодов остановок дыхания в час. Легкой принято считать степень СОАС при ИАГ 5–15 в час, средней степенью тяжести – 15–30 в час, СОАС тяжелой степени – > 30 в час [13].

**Распространенность СОАС** в общей популяции составляет 3–7% среди мужчин и 2–5% среди женщин [14, 15]. Наряду с гендерной существует и возрастная зависимость [16].

Растущее число доказательств подтверждает выраженную связь между СОАС и ССЗ, включая атеросклероз, ИБС, АГ, сердечную недостаточность [17, 18] и ВСС [19]. В качестве патофизиологических механизмов ВСС обсуждается влияние таких состояний, как интермиттирующая ночная гипоксия, изменение вегетативной регуляции, ремоделирование ионных каналов, электролитные сдвиги и др.

### **Влияние интермиттирующей ночной гипоксии**

Дыхательные события, а именно прекращение легочной вентиляции из-за коллапса верхних дыхательных путей, сопровождаются эпизодами гипоксии, т. е. существуют условия для дыхательной, легочной гипоксии. Во время эпизодов апноэ возникают предпосылки для накопления избытков угольной кислоты и формирования гиперкапнической гипоксии. Результатом является напряжение биохимических и физиологических механизмов: напряжение буферных систем, перераспределение электролитов во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях, изменения гемодинамики, легочной вентиляции [20]. Избыток диоксида карбона в виде угольной кислоты диссоциирует на анион и протон водорода. Сдвиг напряжения последнего активизирует буферные системы организма, в т. ч. гидрокарбонатного буфера, запас которого в основном представлен калиевой и натриевой солями угольной кислоты. Трансмембранный ток протонов водорода происходит в обмен на ионы калия, которые являются важнейшим компонентом потенциала действия кардиомиоцита. Поскольку 3-я фаза потенциала действия клеток миокарда обеспечивается главным образом током ионов калия, то сокращение его содержания внутри кардиомиоцитов приводит к удлинению реполяризации и созданию условий для возникновения ранних постдеполяризаций, триггерной активности.

Одновременно в результате снижения заряда внутренней мембраны кардиомиоцита меняется величина порога возбуждения, создаются условия для преждевременных потенциалов действия, т. е. поздних постдеполяризаций. Описанные механизмы могут вносить определенный вклад в развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС. Одним из доказательств изменения внутриклеточного баланса ионов калия является исследование Dudley et al., предположившего механистические связи между СОАС и удлинением реполяризации. Исследовав матричную РНК пациентов, страдающих СОАС, авторы установили снижение экспрессии генов калиевых каналов KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNJ2 и KCNA5, которое находилось в обратной зависимости от ИАГ. При этом экспрессия KCNQ1, KCNH2 и KCNE1 определялась степенью тяжести гипоксии. После 4 нед. лечения СОАС методом СИПАП-терапии была установлена положительная динамика экспрессии KCNQ1 и KCNJ2. К сожалению, в обсуждаемом исследовании не оценивались характеристики интервала QT, отражающего процессы реполяризации миокарда. Между тем оценка признаков электрической нестабильности миокарда может предоставить доказательства существования такой взаимосвязи.

### **Электрическая нестабильность миокарда**

Национальными рекомендациями по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике определены электрокардиографические критерии электрической нестабильности миокарда, к которым относятся удлинение интервала QT, микроальтернация зубца Т, поздние желудочковые потенциалы [21, 22]. Эти критерии относятся к факторам риска ВСС и рекомендованы к определению Европейским обществом кардиологов [1] и Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции [9]. В целом влияние гипоксии на реполяризацию миокарда остается недостаточно изученным.

Однако имеющиеся в литературе данные дают основания предполагать наличие таких взаимосвязей. Нарушения реполяризации, манифестирующие удлинением интервала QT, были представлены T.D. Latshang et al., которые установили достоверные взаимосвязи между гипоксией и величиной скорректированного интервала QT [23]. Интересно, что в дневное время, в отсутствие эпизодов гипоксии, пациенты с СОАС имели повышенный риск ВСС на фоне пролонгированного QT-интервала, что может отражать, по мнению A. Shamsuzzaman et al., напряжение компенсаторных возможностей буферных, электролитных систем [24]. F. Kilicaslan et al., напротив, не обнаружили существенного удлинения QT, однако выявили увеличение интервала Tr-eI, отношений Tr-e/QT и Tr-e/QTc среди лиц с СОАС [25]. Представляют интерес результаты исследования Н.В. Бородина и соавт., в котором предпринята попытка оценки суточной динамики интервала QT [26]. Авторы обнаружили достоверную разницу между показателями реполяризации здоровых лиц и пациентов с СОАС как во время сна, так и в период бодрствования. Важно, что даже в дневное время сохранялась корреляция между продолжительностью интервала QT и ИАГ, хотя и наблюдалась тенденция к ослаблению связей в период бодрствования.

Анализ динамики интервала QT до и после лечения СОАС методом СИПАП-терапии приводится в исследовании V.A. Rossi et al. [27], которое характеризует тенденцию к значимому удлинению QT-интервала среди пациентов, прекративших СИПАП-терапию. Пациенты, комплаентные к такому виду лечения, имели более низкие показатели продолжительности и дисперсии интервала QT. Представляют интерес результаты экспериментальных исследований. Так, у 11 здоровых добровольцев была вызвана острая гипоксия методом нормобарической гипоксии с применением ингаляции воздушной смеси с пониженным содержанием кислорода (концентрация  $O_2$  составляла 11%) в течение 15 мин [28]. Авторы зарегистрировали удлинение абсолютных значений QT, увеличение скорректированного интервала QT во время гипоксии и отметили нормализацию показателей реполяризации после прекращения подачи обедненной кислородом воздушной смеси. Влияние степени гипоксии на изменения реполяризации установил M. Baumert [29], доказав как прямую зависимость между ИАГ и продолжительностью QT, так и обратную корреляцию между продолжительностью реполяризации и минимальной сатурацией. Такие влияния позволяют рассматривать изменения реполяризации в контексте патогенетической связи с гипоксией и предположить повышенный риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Еще одним фактом, подтверждающим предрасположенность пациентов с СОАС к развитию аритмий, являются результаты исследования A. Chan, в котором было установлено увеличение альтернации зубца Т на фоне СОАС [19]. Тенденцию к повышению альтернации зубца Т при повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС) установил метаанализ S. Nematia [30], авторами было высказано предположение о существенном вкладе автономной регуляции в электрическое ремоделирование миокарда. Структурные изменения миокарда могут явиться причиной для возникновения повторного входа волны возбуждения. Однако достоверных различий при оценке усредненной ЭКГ у пациентов с СОАС установлено не было. B. Sanner выявил поздние желудочковые потенциалы в 7,8% случаев, однако различия не были достоверными в

сравнении с обследованными без нарушений дыхания во сне [31]. Четыре года спустя этот же коллектив авторов при накоплении наблюдений за пациентами с СОАС обнаружил пропорциональный рост поздних желудочковых потенциалов с повышением ИАГ. Средний срок наблюдения составил 26,7 мес. За это время у 2 пациентов были диагностированы синкопе, зарегистрирован 1 случай ВСС [32].

### **Метаболизм кардиомиоцитов**

Представленные доказательства электрической нестабильности миокарда у пациентов с СОАС позволяют предположить существование патофизиологических механизмов, лежащих в основе аритмогенеза у пациентов с гипоксией. Рассмотренные гомеостатические сдвиги (изменение экспрессии генов, напряжение буферных систем, электролитные изменения) могут находиться в основе снижения резерва реполяризации и являться одним из ключей к пониманию механизмов аритмогенного ремоделирования сердца на фоне интермиттирующей гипоксии [2]. В основе высокой чувствительности миокарда к дефициту кислорода находятся особенности метаболизма кардиомиоцита. Как известно, большая часть энергетической потребности обеспечивается метаболизмом жирных кислот, меньшая – утилизацией глюкозы [21]. Гипоксия является для метаболизма кардиомиоцита гипоэнергетическим состоянием, т. е. сопровождается сокращением синтеза АТФ, а следовательно, оказывает отрицательный инотропный, батмотропный, дромоторопный, хронотропный эффекты. В условиях гипоксии кардиомиоцита происходят внутриклеточное накопление пировиноградной кислоты, восстановление пирувата до лактата, следовательно, наблюдается сдвиг кислотно-основного баланса цитозоля в кислую сторону, снижение ферментной активности.

### **Активные формы кислорода**

Существенный вклад вносят прооксиданты [33], т. е. активные формы кислорода (АФК), представленные кислородными радикалами и нерадикальными производными кислорода. Не вдаваясь в перечисление АФК, отметим их повреждающее действие на мембраны клеток, инактивацию ферментов, окисление липидов, ДНК. Длительный период полужизни некоторых АФК, например супероксидных радикалов, позволяет им проникать в цитоплазматический ретикулум и повреждать основные энергетические станции клеток – митохондрии. Результирующим эффектом являются повреждение ультраструктуры кардиомиоцита, воспаление, некробиоз и дегенерация миокарда [20], которые, в совокупности с электролитными сдвигами, напряжением трансмембранного транспорта, по всей видимости, лежат в основе аритмогенного ремоделирования миокарда. Таким образом, потенцируются условия для снижения резерва реполяризации, электрической неоднородности миокарда, повторного входа волны возбуждения.

### **Автономная регуляция сердечного ритма**

С другой стороны, снижение парциального давления кислорода в крови на фоне снижения легочной вентиляции из-за коллапса верхних дыхательных путей активирует хемо- и барорефлексы, симпатическую нервную систему, выброс катехоламинов. Результатом являются повышение АД, постнагрузки на сердце, спазм артерий легких, почек, печени, централизация кровотока. Неоднократно

предпринимались попытки оценки состояния вегетативной нервной системы у пациентов с СОАС. В 1984 г. Guillemineault et al. описали взаимосвязь между наиболее продолжительными эпизодами апноэ и неоднородностью интервалов RR, назвав собственные наблюдения «циклической вариабельностью сердечного ритма» [34]. Авторы предложили использовать факт альтернации интервалов RR в качестве основания для скрининга СОАС, однако их наблюдения не нашли широкого применения в практике. Точно так же Le Heuzey et al. описаны визуальное расширение интервала RR и значительно более высокая разница между минимальной и максимальной ЧСС в течение ночи у больных СОАС по сравнению с контрольной группой [35]. Однако эти наблюдения не получили количественного описания в соответствии с критериями классического временного анализа. В то же время оба исследования предложили использовать продолжительность интервала RR в качестве инструмента для предварительной идентификации СОАС. В настоящее время оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) стала рутинным этапом систем продолжительного мониторинга ЭКГ. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма был описан Shiomí et al., которые использовали последний с целью оценить преимущества протезирования нижней челюсти в лечении больных СОАС [36]. Лечение снижало мощность очень низких частот без других спектральных изменений. Такие наблюдения позволили предположить, что гипоксия инициирует кратковременную активацию симпатической нервной системы, в отличие от здоровых лиц, у которых изменение спектра сердечного ритма ночью опосредуется в основном парасимпатическими модуляциями. В качестве доказательств таких доводов можно привести данные нескольких исследований [37, 38], которые установили тенденцию к повышению симпатических модуляций и снижению парасимпатического влияния на сердечный ритм во время сна у пациентов с СОАС. Montemurro et al. было замечено, что пациенты с СОАС, которые не жаловались на дневную сонливость, имели более высокие значения ультранизкочастотных модуляций, чем пациенты, которые страдали от избыточной дневной сонливости [39]. Этот факт сделал возможным предположение о повышенном тоне симпатической нервной системы у этой категории пациентов. Подобные примеры повышенной симпатической активности ранее уже были представлены Somers et al. на когорте пациентов с СОАС, у которых оценка BCP проводилась в дневное время, в период бодрствования, в условиях нормоксии [40]. Narkiewicz et al. [41] отметили повышение ЧСС в дневное время у пациентов с СОАС, что может указывать на напряжение симпатической нервной системы. Представляют интерес изменения вариабельности сердечного ритма на фоне лечения СОАС. Так, было установлено [42], что применение СИПАП-терапии уже в первую ночь улучшает автономную регуляцию сердечного ритма, а ингаляция кислорода пациентами с СОАС достоверно снижает вклад симпатических модуляций, АД, ЧСС [43].

### **Нарушения ритма и проводимости**

Результирующим эффектом повышения тонуса симпатической нервной системы может явиться триггерная активность миокарда, которая в условиях сниженного резерва реполяризации способна привести к возникновению фатальных аритмий. По данным литературы, существуют

доказательства повышения частоты нарушений ритма и проводимости на фоне интермиттирующей гипоксии. Наиболее часто встречающиеся нарушения ритма при СОАС – это желудочковая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II степени, синус-арест [45–48], которые описаны у 30–50% пациентов с СОАС и имеют тенденцию к утяжелению по мере прогрессирования апноэ сна и гипоксии. В структуре нарушений ритма 18–30% занимает синусовая брадикардия, около 5–11% – синус-арест, 5–39% – фибрилляция предсердий, 19–25% – желудочковая экстрасистолия, 2–5% – желудочковая тахикардия [49]. В отличие от приведенных выше результатов, Flemons et al. [50] определяли распространенность аритмий методом суточного мониторинга у 263 пациентов с и без апноэ сна, которая составила: желудочковая эктопия (в т. ч. желудочковая тахикардия) – 1,3% по сравнению с 4,1%; частая желудочковая экстрасистолия (>30/ч) – 2,6% по сравнению с 6,2%; атриовентрикулярная блокада II степени – 1,3% против 4,1%, а также синус-арест – 5,2% против 1,0%. Различия были статистически незначимыми, и наличие или отсутствие аритмий, казалось, не имеет отношения к степени тяжести апноэ сна. С целью исследования таких противоречивых данных Becker et al. [51] провели холтер-мониторирование 239 пациентам с нарушениями дыхания во сне. Исследователи сообщили об исключительной хронологической точности между фактами брадиаритмий и эпизодами остановок дыхания во сне. Тенденцию к более частым нарушениям ритма во время сна подтверждают и другие наблюдения [52, 53]. Важные данные продолжительной регистрации ЭКГ представили Simantirakis et al. [54]. В это исследование были включены лица без установленных ССЗ, легочных заболеваний и диабета, которые прошли предварительное обследование, включавшее тесты с физической нагрузкой, инвазивное электрофизиологическое исследование, эхокардиографию, оценку функции внешнего дыхания. Были отобраны 23 человека, которым установили петлевые регистраторы ЭКГ. По результатам 2-месячной записи ЭКГ обнаружили значимые нарушения ритма в 48% наблюдений. Исследователи отметили ограничения метода 24-часового холтер-мониторирования в детекции брадиаритмий в ночное время.

Интересно, что тренд к аритмиям у пациентов с СОАС сохранялся даже на фоне лечения. Так, у лиц с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором частота событий была в 4,7 раза выше на фоне тяжелого СОАС, чем у пациентов с нормальным дыханием во время сна [52]. А возвратные желудочковые нарушения ритма после радиочастотной абляции встречались достоверно чаще среди пациентов с СОАС [53].

### **Изменения внутригрудного давления**

Дополнительным проаритмогенным эффектом, по всей видимости, обладает повышение внутригрудного давления. Форсирование респираторных усилий на фоне апноэ создает отрицательное давление, стимулируя кардиальные механорецепторы и повышая кардиальное трансмуральное давление, таким образом, приводит к драматическим изменениям геометрии камер сердца и может predispose к аритмиям посредством механизмов электрической обратной связи [55]. Желудочковая эктопия наиболее часто ассоциирована с повышением тонуса симпатической нервной системы. На фоне снижения резерва репо-

ляризации и электрического ремоделирования миокарда преждевременная импульсация может привести к развитию жизнеугрожающих тахикардий. Брадиаритмия, напротив, связана с повышением тонуса блуждающего нерва в результате эпизодов апноэ. Парасимпатикотония может приводить к атриовентрикулярной блокаде, асистолии даже в отсутствие структурных заболеваний сердца [56].

Таким образом, представленные в литературе данные подчеркивают связь между СОАС и нарушениями ритма и проводимости, дают некоторое представление о биохимических и патофизиологических механизмах, потенциально участвующих в этой ассоциации. Накопленные доказательства выступают в пользу поиска СОАС в дифференциально-диагностическом алгоритме аритмий, а наличие апноэ сна и снижение кислородной сатурации, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, можно расценивать в качестве фактора риска ВСС у лиц с нарушениями дыхания во сне. Дальнейшие исследовательские усилия могут быть направлены на разработку алгоритмов профилактики ВСС у пациентов с СОАС.

### Литература

1. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. P. 2793–2867.
2. Chahal A.A., Somers V.K. Ion Channel Remodeling — A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death // *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5. P. 1–5.
3. Chugh S.S., Reinier K., Teodorescu C. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications // *Progress in Cardiovascular Disease*. 2008. Vol. 51. P. 213–228.

Реклама

4. Mansukhani M.P., Wang S., Somers V.K. Sleep, death, and the heart // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2015. Vol. 309. P. 739–749.
5. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function, and time-dependence of risk // *Circulation*. 1992. Vol. 85. P. 2–10.
6. Spooner P.M., Albert C., Benjamin E. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop, part I // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2361–2364.
7. Spooner P.M., Albert C., Benjamin E.J. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop, part II // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2447–2452.
8. Gami A.S., Somers V.K. Sudden death and obstructive sleep apnea. *Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*. London, UK: Springer, 2007. 941 p.
9. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ВНОА. Новая редакция. М., 2013. 593 с. [Klinicheskie rekomendacii po provedeniju elektrofiziologicheskikh issledovanij, kateternoj abljacii i primeneniju implantiруемых antiaritmicheskikh ustrojstv. VNOA. Novaja redakcija. M., 2013. 593 s. (in Russian)].
10. Young T., Finn L., Peppard P.E. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep*. 2008. Vol. 31. P. 1071–1078.
11. Marshall N.S., Wong K.H., Cullen S.R.J. et al. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014. Vol. 4. P. 355–362.
12. Gami A.S., Olson J., Shen W.K. et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. P. 610–615.
13. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G. et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015 // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015. Vol. 7. P. 773–827.
14. Lindberg E. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing // *Sleep Medical Review*. 2000. Vol. 4. P. 411–433.
15. Young T., Palta M., Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. P. 1230–1235.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ТРАВМА 2017:  
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
ПОДХОД

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ТРАВМА  
2017  
TRAUMA

МОСКВА  
3-4 НОЯБРЯ 2017 ГОДА  
КРОКУС ЭКСПО

INTERNATIONAL CONFERENCE

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Мультидисциплинарный подход к оказанию помощи больным с сочетанной травмой
- Неотложная хирургия при сочетанной травме: абдоминальная и торакальная травма
- Командное взаимодействие травматолога и анестезиолога-реаниматолога
- Повреждения таза и вертлужной впадины
- Изолированные и множественные повреждения конечностей и их последствия
- Современное применение технологий наружной фиксации
- Заболевания и повреждения суставов
- Травматология и ортопедия пожилого возраста
- Особенности диагностики повреждений у больных с сочетанной травмой
- Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту



### СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ №1  
Коробушкин Глеб Владимирович  
телефон: +7 (495) 952-54-61  
электронная почта: traumaRSMU@gmail.com

### ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

Eventarium

телефон: +7 (926) 965-25-05  
электронная почта: mail@eventarium.pro