

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

© Н.М. МАГОМЕДОВА, Е.З. ГОЛУХОВА, 2016

УДК 616.24-008.444:616.1

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.03

### **Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски**

*Н.М. Магомедова, Е.З. Голухова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Магомедова Наргиз Магомедгаджиевна, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог,  
e-mail: mm.nargiz@yandex.ru;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением

Обзор литературы посвящен взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний. Описаны причины апноэ сна, механизм остановок дыхания во сне и возможные последствия этого расстройства. У пациентов с ишемической болезнью сердца, с нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией, ожирением нарушения дыхания во сне встречаются очень часто. Приведены данные о влиянии ночных апноэ на увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Анализ данных рандомизированных исследований показывает положительное влияние CPAP-терапии для лечения этой категории больных. Отмечено, что эффективность от лечения больше при более высокой приверженности пациентов к CPAP-терапии, увеличении длительности и сроков терапии. Продолжаются исследования, определяющие возможности при помощи терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях снижения риска возникновения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета у пациентов с обструктивным слип-апноэ.

*Ключевые слова:* синдром обструктивного апноэ сна; постоянное положительное давление в дыхательных путях; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца.

### **Obstructive sleep apnea and the risk of cardiovascular disease**

*N.M. Magomedova, E.Z. Golukhova*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Magomedova Nargiz Magomedgadzhievna, MD, PhD, Research Associate, Cardiologist,  
e-mail: mm.nargiz@yandex.ru;

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,  
Chief of Department

The review is on the relationship of obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease. The causes of sleep apnea are described — the mechanism of stopping breath during sleep and the possible consequences of this disorder. In patients with coronary heart disease with cardiac arrhythmias, hypertension, obesity, respiratory disorders during sleep are very common. There are data on influence of sleep apnea on risk of adverse cardiovascular events. An analysis of randomized trials results is presented, which reveals positive effect of CPAP therapy for the treatment of these categories of patients. It is noted that the treatment effect is higher in patients with better adherence to CPAP therapy. There are still on the studies on reducing risk of myocardial infarction, unstable angina, stroke, cardiac arrhythmias, heart failure, diabetes mellitus in patients with concomitant obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure therapy.

*Keywords:* obstructive sleep apnea; continuous positive airway pressure; cardiovascular disease; coronary heart disease.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), или слип-апноэ, признан важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ночные слип-апноэ являются распространенной патологией, ставшей важной проблемой общественного здравоохранения, поскольку затрагивают 2–7% взрослого населения в общей популяции [2]. Легкая и умеренная степень СОАС встречается у 15% населения, 4–5% имеют тяжелую форму синдрома ночного апноэ [3, 4]. У пациентов, имеющих риск сердечно-сосудистых заболеваний, частота встречаемости СОАС выше [5, 6]. Во многих исследованиях показано, что ночные слип-апноэ могут быть независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [7–9]. Механизм возникновения этих состояний при СОАС связывают с рецидивирующими гипоксиями, частыми пробуждениями, изменениями внутригрудного давления, системным воспалением, повышением активности симпатической нервной системы и метаболическими нарушениями [10].

Синдром обструктивного апноэ сна — это повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, во время которых происходит прекращение и/или уменьшение воздушного потока дыхания. Обструктивные апноэ и гипопноэ проявляются развитием гипоксемии, нередко сочетающейся с гиперкапнией. Острый недостаток кислорода способствует стрессовой реакции, сопровождающейся активацией симпатoadреналовой системы и подъемом артериального давления (АД), что вызывает активацию мозга и его частичное пробуждение. При этом восстанавливается контроль над глоточной мускулатурой и дыхательные пути открываются. В организме нормализуется содержание кислорода, и человек засыпает вновь —

цикл повторяется. За ночь может наблюдаться до 400–500 остановок дыхания.

Основной диагностический критерий СОАС — эпизод апноэ, остановка дыхания, длительность которой составляет более 10 с, а количество в час (индекс апноэ) — 5 и более. Менее продолжительные нарушения называют гипопноэ. При этом десатурация (снижение напряжения кислорода в крови) должна составлять не менее 3% от нормы.

Поскольку у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания наблюдаются как апноэ, так и гипопноэ, принято использовать объединенный индекс апноэ/гипопноэ (АНИ). Указанный индекс — один из основных показателей тяжести заболевания, у здоровых взрослых людей пограничным значением принято считать АНИ, равный 5. Оценка степени тяжести СОАС представлена в таблице 1.

При сопоставлении показателей индекса апноэ/гипопноэ и риска сердечно-сосудистых осложнений было выявлено, что при увеличении на 10 событий в час в индексе апноэ/гипопноэ риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возрастает на 25–32% [1].

Дополнительными критериями оценки степени тяжести СОАС могут служить показатели снижения насыщения кислородом крови (десатурация) на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ, степень деструктурирования

Таблица 1

**Оценка степени тяжести обструктивного апноэ сна**

Сатурация O <sub>2</sub> , %	Индекс апноэ/гипопноэ (АНИ)		
	5–15	15–30	>30
90	Легкое	Среднее	Тяжелое
85	Среднее	Тяжелое	Крайне тяжелое
80	Тяжелое	Крайне тяжелое	–
75	Крайне тяжелое	–	–

Примечание. Таблица построена на основе обобщенных данных [3, 4, 10].

ночного сна, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с нарушениями дыхания (ишемия миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия (АГ)).

Для прогнозирования вероятности синдрома обструктивного апноэ сна используют шкалу Epworth, которая позволяет оценить субъективно степень избыточной дневной сонливости. Обследование для выявления апноэ проводят при 10 баллах и более по шкале Epworth. Чрезмерная сонливость является важным симптомом при принятии решения о том, следует ли лечить пациентов с СОАС, однако не все пациенты с обструктивным апноэ сна жалуются на нее. По результатам многих исследований, не было значимой корреляции между оценкой степени тяжести СОАС по шкале сонливости Epworth и индексом апноэ/гипопноэ [11, 12]. Для объективной оценки нарушений сна рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга, полисомнографии.

CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) является основной терапией для пациентов с симптомами СОАС. Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях предотвращает обструкцию дыхательных путей и снижает связанный с этим риск смерти больных, страдающих СОАС [13].

Лечение проводится с помощью небольшого компрессора, который подает постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую маску. При тяжелой форме СОАС, сопровождающейся сотнями остановок дыхания за ночь, а соответственно и сотнями микропробуждений мозга, человек с аппаратом спит гораздо лучше, чем без него. Практически сразу же устраняется дневная сонливость, улучшается общее качество жизни. Применение аппарата не излечивает человека, но обеспечивает нормальный сон, улучшение качества жизни и профилактику

серьезных осложнений. Согласно данным American Academy of Sleep Medicine и Sleep Research Society, каждый взрослый человек должен получать не менее 6 ч сна в сутки. Таким образом, важное значение для результата лечения имеет длительность проведения CPAP.

В механизме действия СОАС на сердечно-сосудистую систему основную роль играют гипоксия, гиперкапния и повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы. В результате повышается кровяное давление, возникает сложное взаимодействие между несколькими процессами – окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, воспалительными и иммунологическими факторами [14]. Все эти механизмы облегчают возникновение и прогрессирование атеросклероза, ускоряя процесс повреждения артерий. T. Kadohira et al. в своей работе сообщили о значимой корреляции между эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий и тяжестью СОАС [15].

Прерывистая гипоксия и фрагментация сна активируют центральные и периферические хеморецепторы. Во время апноэ активизируется симпатический отдел вегетативной нервной системы, что сопровождается повышением уровня катехоламинов и кортизола в плазме крови (которые являются в том числе и продиабетогенными гормонами) и выраженной периферической вазоконстрикцией. Выраженный ацидоз сосудистой стенки способствует высвобождению вазоактивных веществ – эндотелина и вазопрессина. Эти факторы увеличивают тонус сосудов и приводят к повышению АД и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), а также к его гипертрофии. За приступом апноэ следует период гиповентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, что усиливает венозный приток крови, растяжение правого предсердия, повышает активность предсердного натрийуретического гормона и в итоге – ночного диуреза. Постоянная чрезмерная

стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает чувствительность барорецепторов и ухудшает барорефлекторную регуляцию гемодинамики. Нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать АГ, легочную гипертензию, гипертрофию ЛЖ, застойную сердечную недостаточность – это повышает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушений мозгового кровообращения и внезапной смерти [16, 17]. Клинические проявления СОАС представлены в таблице 2.

Маркерами заболевания служит избыточный вес (индекс массы тела более 29 кг/м<sup>2</sup>), увеличение размера шеи (у мужчин более 43 см, у женщин более 40 см), ночной храп или «тяжелое дыхание», аномалии строения лицевого скелета, утренняя АГ.

**Артериальная гипертензия.** Пациенты с СОАС имеют повышенный симпатический тонус, что ведет к повышению артериального давления, ремоделированию и дисфункции миокарда. В исследовании M. Koskenvuo et al., в котором принимали участие 4388 мужчин в возрасте 40–69 лет с СОАС, риск ИБС и риск сочетания ИБС и инсульта в этой группе больных был почти вдвое выше, чем у пациентов без обструктивных нарушений дыхания [18]. У больных с СОАС отмечаются подъемы АД на 20%, которые соответствуют периодам апноэ во время сна. АД при СОАС поднимается вследствие гипоксемии, гипер-

капнического ацидоза, резких респираторных усилий, увеличения симпатической активности. Постоянная АГ наблюдается у 40–50% больных, а течение гипертонической болезни зависит от степени тяжести СОАС. У таких пациентов АД повышается, как правило, ночью и утром.

В 2000 г. было проведено крупномасштабное проспективное рандомизированное исследование для выявления связи между АГ и нарушениями дыхания во время сна [19]. Авторы пришли к выводу, что нарушения дыхания во сне являются фактором риска АГ и осложняющих ее сердечно-сосудистых заболеваний. В результате выявлено, что у пациентов с СОАС выше распространенность АГ в 2 раза, ИБС – в 3 раза, цереброваскулярных заболеваний – в 4 раза.

В. Mokhlesi, N.T. Ayas опубликовали в 2016 г. метаанализ рандомизированных исследований, где показали, что CPAP-терапия вызывает значительное снижение системного артериального давления, улучшает функцию эндотелия и чувствительность к инсулину [20]. Эффект от лечения больше при более высокой приверженности пациентов к CPAP-терапии. Исследование J. Minnerup показало, что пациенты, перенесшие инсульт и страдающие СОАС, имели более выраженное улучшение состояния через 30 дней, если они использовали CPAP в течение не менее 6,5 ч в сутки в сравнении с пациентами без терапии постоянным положительным давлением [21].

**Ишемическая болезнь сердца.** ИБС и обструктивное апноэ сна являются сложными

Таблица 2

**Клинические симптомы синдрома обструктивного апноэ сна**

Основные	Менее частые	Редко встречающиеся
Громкий храп Остановка дыхания во сне Беспокойный неосвежающий сон Избыточная дневная сонливость Учащенное ночное мочеиспускание Явные изменения личности (раздражительность, снижение памяти)	Ночные приступы удушья Ночной пот Утренняя головная боль Артериальная гипертензия Снижение потенции	Повторные пробуждения Бессонница Ночной кашель Ночная отрыжка

Примечание. Таблица построена на основе обобщенных данных [16, 17].

и значимыми клиническими проблемами. Много исследований посвящено роли СОАС как независимого фактора риска ИБС [22]. Оба заболевания имеют общие факторы риска, такие как ожирение, мужской пол, возраст и курение. Кроме того, некоторые из хорошо известных факторов риска ИБС были связаны с СОАС в нескольких исследованиях: артериальная гипертензия [23], сахарный диабет [24], дислипидемии [25], метаболический синдром [26].

Сочетанное воздействие АГ, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна способствует развитию ишемии миокарда. При мониторинговании электрокардиограммы у пациентов с СОАС в ночное время часто наблюдают депрессию сегмента ST. Гипоксемия на фоне апноэ может вызвать ночную стенокардию у больных с ИБС. В большинстве исследований указывается на относительно высокую частоту атеросклероза и его осложнений (стенокардии, ИМ) у больных с СОАС с учетом того, что частые периоды апноэ во время сна провоцируют возникновение приступов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца у больных с ИБС. Риск летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза [7].

Синдром обструктивного апноэ сна очень часто встречается у пациентов с ИБС. Исследования показали, что клиническое течение ИБС инициируется или ускоряется при наличии сопутствующих обструктивных событий во время сна. Среди пациентов с ИБС, как правило, более высокий уровень смертности – у больных с острым коронарным синдромом. В исследовании, опубликованном Т. Mazaki et al. в 2016 г., коморбидность СОАС с острым коронарным синдромом была обнаружена у 52,3% больных [27]. Всем пациентам проводили первичное чрескожное коронарное вмешательство. Совокупная частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий была значительно выше у пациентов с обструктивными нарушениями сна

по сравнению с пациентами, не имеющими их (21,4% против 7,8,  $p=0,006$ ). Мультивариантный анализ показал, что наличие СОАС было значимым предиктором серьезных неблагоприятных событий (относительный риск (ОР) 2,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–4,92;  $p=0,035$ ) у больных с острым коронарным синдромом.

Многие пациенты с ИБС в сочетании с СОАС при опросе не жалуются на сонливость в дневное время (nonsleepy obstructive sleep apnea). В рандомизированное контролируемое исследование RICCADSA (2016 г.) были включены пациенты с недавно выполненным коронарным шунтированием и СОАС без дневной сонливости (индекс апноэ/гипопноэ 15 в час и более, оценка по шкале сонливости Epworth менее 10) [12]. Пациенты были рандомизированы на получавших CPAP-терапию ( $n=122$ ) и без CPAP-терапии ( $n=122$ ). Первичной конечной точкой было первое событие повторной реваскуляризации, ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смертность. Медиана наблюдения составила 57 мес. Частота первичной конечной точки достоверно не различалась у пациентов, получавших и не получавших CPAP-терапию (18,1% против 22,1, ОР 0,80, 95% ДИ 0,46–1,41,  $p=0,449$ ). Проведение CPAP-терапии пациентам с легкой и умеренной степенью СОАС не показало значительного снижения долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений. Но, тем не менее, пациенты, получавшие CPAP-терапию 4 ч и более каждую ночь, имели значительно меньший кардиоваскулярный риск в сравнении с пациентами, получавшими CPAP-терапию менее 4 ч в сутки или не получавшими ее (относительный риск 0,29, 95% ДИ 0,10–0,86,  $p=0,026$ ).

В международное многоцентровое исследование SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints) вошло 2717 пациентов в возрасте 45–75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и обструктивным слип-апноэ от умеренной до тяжелой степени с минимальной дневной сонливостью

(оценка по шкале сонливости Epworth менее 11 баллов), которые были разделены на две группы: пациенты, получавшие CPAP-терапию плюс обычное лечение, и больные с обычным лечением без CPAP-терапии. Были исключены из исследования пациенты с выраженной дневной сонливостью, тяжелой гипоксемией в ночное время, с выраженной сердечной недостаточностью. Средний период наблюдения составил 3,7 года [28]. Средняя продолжительность CPAP-терапии составляла 3,3 ч в сутки, только 42% исследуемых пациентов использовали прибор около 4 ч в сутки. Первичная конечная точка – смерть от любой сердечно-сосудистой причины, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или транзиторной ишемической атаки – наблюдалась у 229 (17,0%) пациентов в группе CPAP-терапии против 207 (15,4%) пациентов в группе обычного лечения (соотношение риска при постоянном положительном давлении 1,10, 95% ДИ, 0,91–1,32,  $p=0,34$ ). SAVE показало отсутствие результатов CPAP-терапии в отношении предотвращения серьезных сердечно-сосудистых событий.

В отношении вторичной конечной точки в исследовании – в группе пациентов, получавших CPAP-терапию, средний индекс апноэ/гипопноэ уменьшился с 29 событий в час исходно до 3,7 событий в час в период проведения терапии положительным давлением. Лечение при помощи постоянного положительного давления в дыхательных путях не уменьшило сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с умеренной и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна с минимальной дневной сонливостью, но уменьшило храп, сонливость в дневное время, улучшило качество жизни, работоспособность, уменьшило депрессию и тревогу пациентов.

На основании результатов исследования SAVE не рекомендовано применение CPAP с единственной целью уменьшения количества сердечно-сосудистых

осложнений у пациентов с ИБС с бессимптомным течением СОАС.

Анализируя отрицательные результаты исследования, авторы отмечают, что при увеличении приверженности к CPAP-терапии пациентов, а также длительности и сроков терапии эффективность лечения могла бы стать другой. По мнению авторов, симптоматичным пациентам с тяжелой формой СОАС (оценка по шкале сонливости Epworth более 15 баллов) и выраженной гипоксемией во время сна CPAP-терапия является необходимой [20].

Продолжающееся многоцентровое проспективное исследование ISAACC (CPAP in Patients with Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea), цель которого заключается в определении возможности при помощи CPAP-терапии снижения риска возникновения ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта или сердечной недостаточности у пациентов с обструктивным слип-апноэ, поступающих в клинику по поводу острого коронарного синдрома, даст возможность получить дополнительную информацию о влиянии терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях на кардиоваскулярные события.

*Нарушения ритма сердца.* Основная особенность аритмий, ассоциированных со слип-апноэ, – их высокая частота в ночное время, особенно в периоды апноэ, полное или почти полное отсутствие их днем – они являются клиническим маркером и одним из значимых предикторов СОАС. Наиболее частые нарушения ритма при синдроме ночного апноэ – синусовая брадикардия вплоть до остановки синусового узла, блокады сердца, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой и суправентрикулярной тахикардии [29]. При значительной гипоксемии во время эпизодов остановки дыхания с величиной  $SaO_2$  менее 60% вероятность развития аритмий возрастает. Причиной связи апноэ и нарушений ритма считают воздействие циклической гипоксемии на головной мозг,

вегетативную нервную систему, гиперпродукцию катехоламинов, активацию процессов перекисного окисления, что оказывает комплексное повреждающее действие на сердечную мышцу [30].

В исследовании, проведенном F. Cintra et al., было выявлено наличие у пациентов с тяжелым слип-апноэ нарушений сердечного ритма и проводимости в 92% случаев [31].

Применение CPAP-терапии успешно устраняет данные нарушения, что указывает на СОАС как причину их возникновения.

Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют более высокую распространенность ФП, чем пациенты без СОАС. Наличие у пациентов СОАС также связано с повышенным риском развития ФП после операций коронарного шунтирования, у таких пациентов выше рецидивы возобновления ФП после кардиоверсии, а также высокая частота рецидивов после катетерной аблации [32, 33].

По данным регистра ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), пациенты с ФП и сопутствующим СОАС имеют худший функциональный статус, более высокий риск госпитализации и крупных кровотечений, чем пациенты без СОАС (22% против 16). Тем не менее основные неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, смертность от всех причин, темпы прогрессирования ФП не различались между пациентами с обструктивным апноэ сна и без него. У пациентов с ФП, которым проводилась CPAP-терапия, реже наблюдалось прогрессирование ФП до постоянных форм [34].

В работе M. Matiello et al. было показано, что СОАС значительно снижает эффективность антиаритмической терапии и повышает риск фибрилляции предсердий (ФП) после проведения радиочастотной аблации. Было показано, что тяжесть обструктивного апноэ сна является независимым предиктором возобновления ФП, возможность рецидива составила 86% при тяже-

лом СОАС в сравнении с 52% у пациентов без ночных апноэ [35].

A. Shukla et al. в 2015 г. провели мета-анализ семи проспективных исследований, включивших 1087 пациентов с ФП и обструктивным апноэ сна, которым проводилась CPAP-терапия [36]. Пациенты были разделены на две группы: больные, которым выполняли изоляцию легочных вен и которые получали медикаментозную терапию. Авторы показали, что в обеих группах использование терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях было связано со значительным уменьшением рецидивов ФП (ОР 0,58, 95% ДИ 0,51–0,67,  $p=0,91$ ). Этот эффект оставался неизменным и одинаковым независимо от того, проводилась ли пациентам катетерная аблация. Было показано, что использование CPAP связано со снижением на 42% риска рецидивов ФП у пациентов с СОАС. Использование CPAP-терапии было предложено как третий компонент лечения в дополнение к медикаментозной терапии и изоляции легочных вен.

В ряде исследований была выявлена значительно большая частота желудочковых нарушений ритма у пациентов с тяжелыми обструктивными нарушениями сна [29, 37].

Нет достоверной информации об увеличении риска летального исхода у пациентов с обструктивными нарушениями сна и эпизодами остановки синусного узла, вызываемыми апноэ. Однако при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний данный механизм внезапной смерти во время сна представляется потенциально возможным.

**Сахарный диабет.** Обструктивное апноэ сна является существенным фактором риска развития СД 2-го типа [38]. Наличие ожирения является характерной общей чертой для пациентов, страдающих этими заболеваниями. Таким образом, метаболический синдром, который характеризуется ожирением, резистентностью к инсулину,

гипертонией и дислипидемией, часто можно диагностировать у пациентов с СД 2-го типа и СОАС.

Апноэ сна и его осложнения (прерывистая гипоксемия и рецидивирующие пробуждения) в конечном счете приводят к изменениям в метаболизме глюкозы. Увеличение тяжести апноэ сна связано с увеличением риска развития диабета. В исследовании N.M. Punjabi et al. (Sleep Heart Health Study) было показано, что инсулинорезистентность ассоциируется с СОАС [39]. Чувствительность к инсулину имеет обратную зависимость от степени ночной гипоксии. По данным исследования, опубликованного в 2013 г. A.R. Cass et al., у 50% пациентов с СД 2-го типа могут быть диагностированы ночные слип-апноэ [40]. Апноэ сна могут ухудшить течение СД и привести к сердечно-сосудистым заболеваниям, инсульту. СОАС также может быть причиной неэффективности лечения СД 2-го типа [41]. Лечение непрерывным положительным давлением в дыхательных путях может улучшить метаболизм глюкозы и уменьшить количество осложнений у этих групп пациентов.

В исследование В. Selim et al. вошли 1522 человека, клинически значимые дыхательные расстройства (АНИ более 15 в час) были отмечены у 24% мужчин и 9% женщин в возрасте 30–60 лет, 36% имели сочетанную патологию (ИБС, ГБ, СД, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму и др.) [10]. Было показано, что при СОАС риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 5,2 раза. Частые эпизоды апноэ обуславливают развитие сердечно-сосудистых и неврологических нарушений, они связаны с острой и хронической гипоксемией в ночное время, частыми активациями мозга и нарушением структуры сна.

В настоящее время накоплено достаточно данных об обструктивных нарушениях сна как о факторе риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В 2013 г. X. Ge et al. проанализировали результаты

шести проспективных исследований о влиянии нарушений дыхания во время сна на смертность, включавших 11 932 пациента. Было выявлено, что ночные слип-апноэ являются независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и риск летального исхода увеличивается пропорционально тяжести СОАС. У пациентов, получающих адекватную терапию СОАС, сердечно-сосудистые риски такие же, как у лиц, не страдающих обструктивными апноэ сна [42].

A. Gami et al. в результате пятилетнего исследования, в которое вошли 10 701 пациент, сделали вывод, что обструктивное апноэ сна является независимым фактором риска внезапной смерти и этот риск зависит от тяжести апноэ сна, характеризуемой такими параметрами, как индекс апноэ/гипопноэ и тяжесть гипоксемии во время сна [43]. Было показано, что вероятность внезапной кардиальной смерти во сне возрастает в 2,6 раза при наличии СОАС – летальность 46% у пациентов с ночными слип-апноэ, и лишь 16% ночных смертей – при отсутствии СОАС.

Тем не менее в настоящее время остаются вопросы касательно воздействия CPAP на сердечно-сосудистые риски. При проведении краткосрочных исследований было показано, что увеличение продолжительности эффективной CPAP-терапии может привести к большему снижению сердечно-сосудистого риска [44]. Проводятся исследования для определения основных стратегий улучшения приверженности CPAP-терапии на длительное время и определения минимальных доз CPAP-терапии, необходимых для уменьшения сердечно-сосудистого риска. Эта необходимость особенно важна в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди населения.

В 2015 г. опубликованы данные о двух проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях – Sleep Tight и Bestair, проводимых в течение 12 мес в медицинских центрах Коннектикута и Индианы (США). Исследования проводятся

с целью оценки эффективности и безопасности СРАР-терапии при СОАС у пациентов группы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [45].

Наличие у пациента с кардиальной патологией обструктивных нарушений сна повышает риск сердечно-сосудистой смерти, в том числе и внезапной. Коррекция СОАС может значимо улучшить состояние пациентов и снизить риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Литература/References

1. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 919–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.
2. Torres-Alba F., Gemma D., Armada-Romero E. et al. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm. Med.* 2013; 20: 768064. DOI: 10.1155/2013/768064.
3. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997; 20: 705–6.
4. Redline S., Sotres-Alvarez D., Loreda J. et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 335–44.
5. Bravata D.M., Concato J., Fried T. et al. Autotitrating CPAP for patients with acute transient ischemic attack: a randomized feasibility trial. *Stroke.* 2010; 41: 1464–70.
6. Yaggi H.K., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and stroke. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 333–42.
7. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365 (9464): 1046–53.
8. Shah N.A., Yaggi H.K., Concato J. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010; 14: 131–6.
9. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J. et al. Obstructive sleep apnea hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 269–77.
10. Selim B., Won C., Yaggi H.K. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31: 203–20.
11. Guimarães C.I., Martins M.V., Vaz Rodrigues L. et al. Epworth sleepiness scale in obstructive sleep apnea syndrome – an underestimated subjective scale. *Rev. Port. Pneumol.* 2012; 18 (6): 267–71. DOI: 10.1016/j.rppneu.2012.04.009.
12. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C., Wegscheider K., Herlitz J., Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (5): 613–20. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC.
13. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (1): 156–78.
14. Duong-Quy S. Endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J. Vasc. Med. Surg.* 2015; 3: e116. DOI: 10.4172/2329-6925.1000 e116.
15. Kadohira T., Kobayashi Y., Iwata Y. et al. Coronary artery endothelial dysfunction associated with sleep apnea. *Angiology.* 2011; 62 (5): 397–400.
16. Kasai T., Floras J.S., Bradley T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation.* 2012; 126: 1495–510.
17. Bliwise D., Kryger M.H., Roth T. et al. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders Company; 2005: 22–38.
18. Koskenvuo M., Kaprio J., Telakivi T. et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Br. Med. J.* 1987; 294: 16–19.
19. Peppard P.E. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA.* 2000; 282: 3015–21.
20. Mokhlesi B., Ayas N.T. Cardiovascular events in obstructive sleep apnea – can CPAP therapy SAVE lives? *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 994–6. DOI: 10.1056/NEJMe1609704.
21. Minnerup J., Ritter M., Wersching H., Kemmling A., Okegwo A., Schmidt A. et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke.* 2012; 43: 1137–9.
22. Monahan K., Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr. Op. Cardiol.* 2011; 26 (6): 541–7.
23. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (19): 1378–84.
24. Reichmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B. et al. Association of sleep apnea and type II diabetes:

- a population-based study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1590–5.
25. Adedayo A.M., Olafiranye O., Smith D. et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath.* 2014; 18 (1): 13–8. DOI: 10.1007/s11325-012-0760-9.
  26. Lam J.C., Mak J.C., Ip M.S. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology.* 2012; 17 (2): 223–36.
  27. Mazaki T., Kasai T., Yokoi H. et al. Impact of sleep-disordered breathing on long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome who have undergone primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e003270. DOI: 10.1161/JAHA.116.003270.
  28. Zhai A.B., Yip A., Haddad H. Heart failure and sleep-disordered breathing. *Curr. Op. Cardiol.* 2016; 31 (2): 224–8. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000263.
  29. 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; 173 (8): 910–6.
  30. Yamauchi M., Nakano H., Maekawa J. et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127 (5): 1674–9.
  31. Cintra F.D., Leite R.P., Storti L.J. et al. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. *Arg. Bras. Cardiol.* 2014; 103 (5): 368–74.
  32. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D., Haffajee C.I., Das S., Kumar K. et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (4): 300–5.
  33. Mazza A., Bendini M.G., Cristofori M., Nardi S., Leggio M., de Cristofaro R. et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace.* 2009; 11: 902–9.
  34. Holmqvist F., Guan N., Zhu Z., Kowey P.R., Allen L.A., Fonarow G.C. et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am. Heart J.* 2015; 169 (5): 647–54.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.
  35. Matiello M., Nadal M., Tamborero D. et al. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace.* 2010; 12 (8): 1084–9.
  36. Shukla A., Aizer A., Holmes D., Fowler S., Park D.S., Bernstein S. et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence. A meta-analysis. *JACCCEP.* 2015; 1 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.02.014.
  37. Fichter J., Bauer D., Arampatzis S. et al. Sleep-related breathing disorders associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest.* 2002; 122 (2): 558–61.
  38. Botros N., Concato J., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2009. 122 (12): 1122–7.
  39. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the sleep heart health study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160 (6): 521–30.
  40. Cass A.R., Alonso W.J., Islam J., Weller S.C. Risk of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus. *Fam. Med.* 2013; 45 (7): 492–500.
  41. Rasche K., Keller T., Hader C., Leidag M., Prinz C. Impact of obstructive sleep apnoea on type 2 diabetes and vice versa. *Eur. Endocrinol.* 2013; 9 (2): 107–9. DOI: 10.17925/EE.2013.09.02.107.
  42. Ge X., Han F., Huang Y. et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69432.
  43. Gami A.S., Howard D.E., Olson E.J. et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (12): 1206–14.
  44. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A. et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 757–64.
  45. Yaggi H.K., Mittleman M.A., Bravata D.M. et al. Reducing cardiovascular risk through treatment of obstructive sleep apnea: two methodological approaches. *Am. Heart J.* 2015; 172: 135–43. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.033.

Поступила 14.09.2016