

Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений

М.Н. Болотова*, П.В. Галицин, И.П. Колос*, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «РКНПК». Москва, Россия

Sleep obstructive apnoea syndrome as an independent cardiovascular risk factor

M.N. Bolotova*, P.V. Golitsyn, I.P. Kolos*, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В настоящее время накоплены доказательства независимости взаимосвязи между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Особенно это характерно для артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов (МИ), сердечной недостаточности, мерцательной аритмии и внезапной сердечной смерти. В связи с этим настоящий обзор представляется достаточно актуальным, т. к. посвящен взаимоотношениям между СОАС и такими ССЗ, как АГ, ИБС, МИ, сахарный диабет и смертность.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, инсульт.

A substantial body of evidence has been obtained on an independent association between sleep obstructive apnoea syndrome (SOAS) and cardiovascular disease (CVD). It is particularly relevant for arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), stroke (S), heart failure, atrial fibrillation, and sudden cardiac death. Therefore, the present review focuses on an important issue of interrelations between SOAS and CVD, including AH, CHD, S, diabetes mellitus and mortality.

Key words: Sleep obstructive apnoea syndrome, cardiovascular events, arterial hypertension, stroke.

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) не до конца ясен, но, скорее всего, он многофакторный, в него вовлечены различные механизмы, включая гиперсимпатикотонию, селективную активацию молекул воспаления, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), нарушение свертывающей системы крови и такие метаболические изменения как резистентность к инсулину (ИР) и расстройство липидного обмена.

Необходимо проведение тщательно спланированных, крупномасштабных, многоцентровых, популяционных исследований у пациентов с СОАС. Такие исследования важны для установления потенциальных взаимодействий между различными базовыми механизмами развития ССЗ при СОАС и другими нарушениями, такими

как ожирение (Ож), диабет (СД) и дислипидемия (ДЛП). Целесообразны исследования на клеточном уровне, включая эксперименты на животных, с последующим изучением СОАС у пациентов для интеграции базовых механизмов с клинической картиной развития заболевания.

СОАС характеризуется повторными эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, связанными с увеличением дыхательных усилий, преходящими событиями снижения насыщения крови кислородом, повышением системного и легочного артериального давления (АД) и нарушениями сна.

Главные симптомы СОАС — ночные остановки дыхания, прерываемые повторяющимися эпизодами храпа, и повышенная дневная сонливость. В соответствии с недавно обновленной классифи-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: docsn173@yandex.ru;
MNBolotova@yandex.ru

[*Болотова М.Н. — аспирант отдела системных гипертензий, Галицин П.В. — мл.н.с. этого же отдела, *Колос И.П. — н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Литвин А.Ю. — ст.н.с. отдела системных гипертензий, Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий].

кацией нарушений сна, опубликованной Американской Академией Медицины Сна, диагноз СОАС может быть установлен, если индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 в независимости от наличия симптомов или при сочетании ИАГ >5 с любым из ниже перечисленных симптомов:

- приступы сонливости, выраженная дневная сонливость, отсутствие ощущения отдыха после сна, усталость или бессонница;
- пробуждение от ощущения удушья;
- выраженный храп и/или остановки дыхания со слов партнера [1]. За последние годы дефиниции нарушений дыхания, во сне, стали более определенными, особенно апноэ, гипопноэ и пробуждения, связанные с напряжением дыхания [1]. “Золотым” стандартом диагностики СОАС и связанных с ним расстройств считают полисомнографическое исследование, хотя все больше внимания уделяется развитию ограниченных диагностических систем с упрощенной схемой обследования для использования в клинических условиях, которые определяют кардиореспираторные показатели во время ночного сна. Эти системы требуют меньше логистической поддержки, чем полисомнография, и многие из них подходят для изучения нарушений сна в домашних условиях.

При нелеченном СОАС увеличивается риск автомобильных катастроф, ухудшается качество жизни (КЖ) [2] и настроение [3]. Наибольшая же угроза здоровью пациентов с СОАС тесно связана как с острыми сердечно-сосудистыми событиями, такими как инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть (ВС) во время сна, так и с хроническими состояниями, например, системной артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4].

СОАС можно эффективно устранить, создавая постоянное позитивное давление воздуха в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) во время сна [5]. Несмотря на то, что за последние годы технология CPAP-терапии значительно улучшилась, приверженность такому виду лечения у пациентов без выраженной дневной сонливости невысокая. Таким образом, вопрос о выборе лечения и влиянии профилактических мероприятий на отдаленные последствия СОАС остается открытым. С точки зрения охраны здоровья, эпидемиологические и клинические исследования у пациентов с СОАС экономически эффективны, т. к. CPAP-терапия снижает затраты системы здравоохранения на лечение ССЗ [6] и устранение последствий автомобильных катастроф [7] у пациентов с СОАС до установки диагноза.

Распространенность СОАС в популяции составляет $\geq 4\%$ у мужчин и 2% у женщин [8]. Популяционные исследования продемонстрирова-

ли, что как СОАС, так и повышенная дневная сонливость часто встречаются в общей популяции и их распространенность увеличивается с возрастом [9]. Типичный пациент с СОАС — это мужчина среднего возраста с избыточной массой тела (МТ). Ож негативно влияет на респираторную систему и может вызывать коллапс верхних дыхательных путей во время сна. При увеличении МТ возрастает число остановок дыхания во время сна [10]. В США текущая эпидемия Ож ответственна за 40% всех случаев нарушения дыхания во время сна у взрослых [11]; не совсем ясно, может ли эта статистика быть перенесена на другие страны. Например, корреляция между Ож и ИАГ меньше среди азиатов, чем у европейцев, что можно объяснить особенностями лицевого скелета, влияющими на распространенность СОАС [12]. В Европе распространенность Ож меньше, чем в США, в связи с чем обращаемость худых пациентов в лаборатории сна выше. Несмотря на то, что взаимосвязь СОАС с Ож в настоящее время не вызывает сомнений, патофизиология и значение умеренного и тяжелого СОАС у пациентов без избыточной МТ еще окончательно не определены. Кроме поражения респираторной системы, Ож увеличивает риск развития ССЗ, затрудняя определение влияния СОАС на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность как независимого фактора риска (ФР).

С клинической точки зрения желателен прагматичный подход к лечению СОАС и профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Даже если СОАС не оказывает независимого влияния на распространенность и тяжесть ССЗ, группа ФР у пациентов с СОАС часто настолько впечатляющая, что активное вмешательство кажется оправданным у этой категории пациентов, даже при отсутствии данных о точной роли каждого ФР в отдельности. Другими словами, зная о частом сочетании СОАС с другими ФР, лучшим подходом было бы агрессивное вмешательство, направленное не только на лечение респираторных, но и метаболических, воспалительных и сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СОАС. Это требует высоко организованного и мотивированного подхода как от медицинских, так и от социальных институтов.

С 1960г в странах Европы проводятся централизованные высококачественные исследования по изучению нарушений дыхания во время сна; результаты текущих клинических и базовых исследований по СОАС в странах Европейского Союза неутешительны. Наоборот, в Северной Америке, по крайней мере, в 4 больших популяционных работах: Wisconsin Sleep Cohort; Sleep Heart Health Study; Pennsylvania Sleep Cohort; Cleveland Family Study, на основании перекрестных и продольных исследований представлены данные о естественном течении СОАС, собираются отдаленные

результаты по их влиянию на ССЗ и сердечно-сосудистую смертность [13].

Программа COST B (Cooperation in Scientific and Technological research) была утверждена в марте 2005г и стартовала 31 мая 2005г [14]. Первоочередной целью созданного проекта стал предпринятый Европейским респираторным обществом обзор текущего состояния проблемы СОАС с целью определения стратегических направлений исследований по СОАС в Европе. Планируется развитие новых и поддержание уже налаженных отношений с другими научными обществами, занимающимися проблемами сна, ССЗ и АГ с целью проведения эффективной профилактики, лечения СОАС и его последствий.

Является ли СОАС независимым ФР развития ССЗ? Ранние концепции последствий нарушений дыхания во время сна у пациентов с тяжелым СОАС были сфокусированы на возможности развития легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца во время ночной гипоксемии. Было установлено лишь незначительное повышение давления в легочной артерии (ЛА) во время сна и бодрствования у пациентов с неосложненным СОАС [15]. В дальнейшем именно системная циркуляция была определена как основная цель для СОАС. В начале 1980г в эпидемиологическом исследовании у жителей Сан Марино была отмечена взаимосвязь между системной АГ и храпом в общей популяции [16]. Через 10 лет высокая распространенность ССЗ – системная АГ, ИБС и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), у пациентов с СОАС и дозо-зависимый эффект между распространенностью ССЗ и тяжестью СОАС был продемонстрирован Стенфордской группой [42].

Сегодня накоплено достаточно информации о взаимосвязи СОАС и ССЗ. Литературные данные по различным аспектам этой проблемы обширны и полноценная дискуссия всех доступных литературных источников выходит за рамки данного обзора.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Согласно неконтролируемым исследованиям, нелеченный СОАС увеличивает число нефатальных сердечно-сосудистых событий при весьма коротких сроках наблюдения [17]. По крайней мере, в 4 продолжных исследованиях показано увеличение ССЗ у пациентов с СОАС, но другие сопутствующие ФР часто ограничивают четкое определение независимой патогенетической роли СОАС [21]. В 5-летнем проспективном наблюдении были проанализированы сердечно-сосудистые события у 400 пациентов в зависимости от уровня их храпа и наличием ФР развития ССЗ. Показано достоверное увеличение числа фатальных и нефатальных событий у пациентов как с храпом, так и с другими ФР,

известными на момент включения в исследование. С другой стороны, и умеренный уровень храпа, и наличие изолированных сердечно-сосудистых ФР лишь незначительно увеличивали общий риск [18]. При семилетнем наблюдении у пациентов с СОАС без ФР, отказавшихся от лечения, чаще регистрировали ССО по сравнению с пациентами без СОАС и пациентами с хорошей переносимостью СРАР-терапии [19]. В целом, большая часть исследований показывает повышение риска развития ССЗ при нелеченном СОАС.

Во взаимосвязях между СОАС и ССЗ не всегда прослеживаются причинно-следственные связи. Пациенты с СОАС часто имеют избыточную МТ или признаки метаболического синдрома (МС), по крайней мере, 3 из перечисленных ФР ССЗ: центральный тип Ож, системная АГ, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высокий уровень триглицеридов (ТГ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Эти клинические особенности затрудняют задачу по определению независимого влияния СОАС на сердечно-сосудистый риск (ССР) [22].

Было показано увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности только у пациентов с нелеченным СОАС, тогда как заболеваемость и смертность у пациентов просто с храпом, умеренным СОАС или тяжелым, леченным СОАС, были похожи и достоверно не отличались от общей популяции [20]. Предполагали, что у пациентов с нелеченным СОАС увеличивается не распространенность, а тяжесть ССЗ [21]. Действительно, число случаев развития АГ, ИБС и других ССЗ за весь период наблюдения достоверно не отличались у леченных и нелеченных пациентов, вне зависимости от наличия или отсутствия СРАР-терапии. Только при нелеченном СОАС зафиксировано увеличение сердечно-сосудистой смертности [21]. Увеличение риска смерти или развития МИ и дозо-зависимое взаимоотношение между тяжестью СОАС и риском были обнаружены в большом исследовании со средней длительностью наблюдения 3,4 года. К сожалению, короткий период наблюдения и небольшое число ожидаемых событий не позволили определить специфическое влияние лечения [23].

Данные по сердечно-сосудистой смертности показывают необходимость эффективного лечения тяжелого СОАС для того, чтобы избежать потенциально опасных ССО, особенно у молодых пациентов. Первые обсервационные наблюдения влияния СОАС на сердечно-сосудистую смертность были подтверждены в более поздних работах. До введения СРАР-терапии в клиническую практику у пациентов с мягким и умеренным СОАС, леченных консервативно, и которым было рекомендовано сбросить вес, имел место более высокий уровень 5-8-летней сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности по сравнению с пациентами, которым была выполнена трахеостомия в связи с тяжелым СОАС. При более поздних наблюдениях выживаемость была сходна с показателями в общей популяции [24]. Влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему особенно выражено и опасно у молодых пациентов [24], как это было продемонстрировано при длительном наблюдении за 15 тыс. пациентов [25]. Групповой анализ также показал увеличение смертности у пациентов молодого возраста [20]. С другой стороны, у пациентов с хорошей приверженностью СРАР-терапии уровень смертности был сопоставим с общим популяционным [26], хотя повышение фатальных сердечно-сосудистых событий было отмечено только у пациентов < 50 лет, отказавшихся лечиться при помощи СРАР-терапии [26]. Таким образом, приверженность СРАР-терапии была более значимым прогностическим фактором, чем тяжесть самого СОАС [27].

СОАС может участвовать в патогенезе ВС во время сна. В 1991г было показано, что с увеличением тяжести храпа возрастает риск ВС во время сна, но эти данные могут только обозначать возможную взаимосвязь между СОАС и ночными событиями, т. к. они не были подтверждены полисомнографическими исследованиями [28]. У пациентов с полисомнографически подтвержденным СОАС было обнаружено увеличение риска ВС во время сна (между 00:00-06:00) при увеличении тяжести СОАС, хотя сердечно-сосудистые события в общей популяции без СОАС чаще возникают между 06:00-12:00 [29]. Значение СРАР-терапии не было определено в этой работе, но авторы предположили, что хорошая приверженность лечению, ожидаемая при тяжелом СОАС, предполагает небольшое влияние СРАР-терапии на конечный результат. Это предположение вместе с данными по существенному лечебному влиянию СРАР-терапии, полученными в ряде других обсервационных исследований, заслуживают пристального внимания и могут стать основанием для проведения длительных, проспективных, тщательно спланированных наблюдений для определенного ответа на вопрос о роли СОАС в возникновении ВС во время сна.

Системная артериальная гипертензия

Существует достаточно веские доказательства, что СОАС является независимым ФР системной АГ [4,30]. В тщательно спланированных исследованиях “случай-контроль” показано наличие достоверной взаимосвязи между СОАС и АГ вне зависимости от других ФР, таких как Ож [31]. В ряде работ получены данные, в значительной степени подтверждающие роль СОАС в патогенезе АГ [32]. В продольных, популяционных исследованиях при длительном наблюдении показано, что нарушение дыхания во время сна существенно увеличивает риск возникновения АГ [33]. В ряде проспективных,

рандомизированных исследований отмечено снижение АД при лечении СОАС, особенно у пациентов с АГ [34].

Недавние, контролируемые, рандомизированные исследования показали снижение АД у пациентов с СОАС после эффективной СРАР-терапии, но не после фальш-СРАР совместно с 2-недельным курсом поддерживающего вдыхания кислородной смеси [35]. Несмотря на то, что роль СОАС в повышении АД очевидна, независимое значение перемежающейся гипоксии в регуляции АД все еще требует подтверждения. Системная АГ у пациентов с СОАС представляет собой существенную клиническую проблему, особенно из-за низкого уровня диагностики. В одном из исследований распространенность АГ составила 67% среди пациентов с вновь диагностированным СОАС, которые до проведения полисомнографии не знали о наличии у них АГ [36]. Недавно была продемонстрирована важная роль СОАС в качестве причины недиагностируемой АГ [37]. Изолированное повышение диастолического АД (ДАД) может быть наиболее ранним признаком, связанным с СОАС [36], тогда как изолированное повышение систолического АД (САД) было не очень распространено среди пациентов с СОАС [38]. Высокая распространенность изолированного повышения САД была отмечена у пациентов с СОАС и ХСН [39]. У большинства же пациентов с СОАС регистрируется повышение как САД и ДАД [38], так и увеличение вариабельности (Var) АД во сне [40] и снижение барорефлекторной чувствительности [36]. В общем, АГ, увеличение Var АД и снижение эффективности саморегуляции сердечно-сосудистой системы могут вносить свой вклад в рост ССО при СОАС. Многие специалисты по СОАС приходят к единому мнению, что пациенты с умеренным и тяжелым СОАС чаще имеют гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ [41], которые исчезают на СРАР-терапии.

Атеросклероз коронарных артерий

Корреляция между нарушениями дыхания во время сна и атеросклерозом коронарных артерий (КА) была показана как у специально отобранных пациентов с ИБС [42], так и в перекрестном анализе данных исследования Sleep Heart Health Study [43]. Нелеченный СОАС ухудшает прогноз больных ИБС. В дополнение к увеличению случаев ВС во время сна у пациентов с СОАС по сравнению с общей популяцией [28,29], пациенты с ИБС и ИАГ > 10 эпизодов/ч чаще умирали от ССЗ по сравнению с пациентами с низким ИАГ при 5-летнем наблюдении — 37,5% vs 9,3% соответственно, после внесения в анализ возраста, МТ и стажа курения [45]. При продольных наблюдениях нелеченные нарушения дыхания во время сна достоверно ухудшали прогноз у пациентов с документированной ИБС, тогда как

у пациентов с ИБС и СОАС на СРАР-терапии тяжесть течения заболевания уменьшалась по сравнению с теми, кто отказался от лечения [46]. Увеличение числа случаев ИБС у пациентов без клинических симптомов на момент постановки диагноза СОАС и протективное действие СРАР-терапии недавно были доложены в проспективном 7-летнем исследовании Gotheburg Sleep Cohort [47].

Во время сна СОАС может провоцировать развитие стенокардии напряжения или ишемии миокарда у больных ИБС [44]. Симптоматическая связь СОАС и ИБС была доложена лишь в описании клинических случаев или на небольших группах пациентов [44]. Доступные данные у пациентов с СОАС и ночной ишемией миокарда показывают, что поражения КА варьируют, и что ишемия миокарда исчезает на СРАР-терапии [44]. Измерение уровня тропонина Т, высоко чувствительного кардиоспецифического маркера, не показало какого-либо повреждения миокарда в наблюдениях за небольшим количеством пациентов с ИБС и СОАС исходно и после начала СРАР-терапии [48]. Бессимптомные изменения ЭКГ во время сна отражают нежелательное действие СОАС на сердце. В группе из 23 больных с СОАС без клинической картины и анамнеза ИБС у трети обнаружена бессимптомная депрессия ST во время сна, но только у одного пациента ИБС была подтверждена при нагрузочном тесте, что отражает низкую распространенность клинически выраженной ИБС у пациентов с СОАС [49,50]. Эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали, что СОАС часто сочетается с ИБС и, возможно, ухудшает прогноз у этой категории больных. Механизмы, при помощи которых СОАС оказывает негативное влияние на развитие и течение ИБС, требуют активного изучения для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СОАС.

Инсульт

В ряде эпидемиологических исследований отражена зависимость между СОАС и острыми цереброваскулярными событиями. По различным наблюдениям, нарушения дыхания во время сна у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) встречаются в 44-72% случаев, и распространенность СОАС после острой фазы заболевания остается выше, чем в общей популяции [51]. В недавно выполненном исследовании получены убедительные доказательства существования взаимосвязи между СОАС и ОНМК/транзиторными ишемическими атаками (ТИА) у пациентов с выраженным храпом/полисомнографически подтвержденным СОАС и ОНМК [52]. Были показаны потенциальная польза и экономическая целесообразность проведения полисомнографических исследований у пациентов с ОНМК.

Результаты проспективного наблюдения Wisconsin Sleep Cohort показывают, что ИАГ ≥ 20 в 4

раза увеличивает риск ОНМК в течение 4 лет наблюдения, подтверждая положение о том, что нарушения дыхания во время сна часто предшествуют и увеличивают риск ОНМК у пациентов с СОАС [53]. В Caerphilly Cohort (Англия) высокий 10-летний риск ОНМК наблюдали у мужчин с более чем одним из перечисленных симптомов: храп, остановка дыхания во время сна, дневная сонливость, бессонница и синдром беспокойных ног [54]. У пациентов с СОАС по мере увеличения тяжести заболевания обнаружено повышение числа случаев ОНМК после 3,4 лет наблюдения [23].

Некоторая неопределенность участия СОАС в патогенезе ОНМК связана с тем, что нарушения дыхания во время сна могут часто встречаться как до, так и после ОНМК. Вовлечение СОАС в патологический процесс развития ЦВБ подтверждается прямым взаимоотношением между тяжестью ночной десатурации крови и толщиной комплекса интима/медиа (КИМ) и/или наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) в брахиоцефальных сосудах у пациентов с СОАС вне зависимости от АГ [55]. Зная о взаимосвязи СОАС и АГ, кажется удивительным отсутствие данных об изменениях АД у пациентов с ОНМК в зависимости от наличия или отсутствия нарушений дыхания во время сна. По результатам недавно выполненного исследования, уровень среднего АД за 24 ч у пациентов с ОНМК позитивно коррелировал с тяжестью ночного апноэ, тогда как у пациентов с отсутствием ночного снижения АД ("non-dippers") ОНМК протекало тяжелее [56]. Это относится к временному периоду, когда центральные события преобладают, одновременно отсутствуют данные о циркадном ритме АД у пациентов с СОАС после ОНМК.

СОАС может ухудшать прогноз больных после ОНМК, что подтверждается высокой смертностью пациентов после ОНМК с ИАГ >30 ; при 18-месячном наблюдении выживаемость была лучше у пациентов с ИАГ ≥ 20 , хорошо переносящих СРАР-терапию [57]. Апноэ сна может увеличивать риск повторных ишемических инсультов (ИИ) [58]. У больных с ОНМК и СОАС обнаружены более тяжелые функциональные поражения и увеличивается время госпитализации по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во время сна [59].

В недавно опубликованном исследовании [60] длительно наблюдали за большой группой пациентов с ОНМК. Авторы показали, что ИАГ ≥ 30 :

- взаимосвязан с СД, ОНМК в ночное время суток и изменениями крупных сосудов как причины ОНМК;
- тяжесть СОАС уменьшалась после острой фазы заболевания;
- ИАГ ≥ 30 был связан с увеличением постинсультной смертности;
- эффективная СРАР-терапия может быть применима лишь у ~ 10% пациентов.

Выборка пациентов с ОНМК была не совсем случайной, чем можно объяснить отличия между этим и другими исследованиями. Поэтому в дальнейшем необходимо проведение больших, обсервационных, рандомизированных исследований по оценке роли лечения СОАС у пациентов после цереброваскулярных эпизодов [60].

Результаты нескольких тщательно проведенных исследований “случай-контроль”, изучавших взаимосвязь СОАС с бессимптомными цереброваскулярными событиями, противоречивы. С другой стороны, у пациентов с СОАС с и без клинических проявлений ЦВБ было обнаружено нарушение метаболизма в белом веществе фронтальных долей головного мозга, что может свидетельствовать о прямом влиянии СОАС на функционирование головного мозга вне зависимости от сосудистого поражения [61].

Взаимосвязь нарушений дыхания во время сна с цереброваскулярными событиями затрагивает патофизиологию острых состояний. Знания о значении длительно существующих нарушений дыхания во время сна и влияния модификации этих нарушений на течение ОНМК при помощи СРАР-терапии ограничены. Даже не имея данных о влиянии СОАС на течение ОНМК, можно предположить, что СОАС может предрасполагать к ВС во время сна у пациентов в критическом состоянии, увеличивая порог и длительность эпизодов апноэ и гипоксии мозга [62].

Сердечная недостаточность

Взаимодействие СОАС и СН комплексное. С одной стороны, СОАС при длительном существовании приводит к острому нарушению сердечной деятельности и ремоделированию сердца, объясняя патогенез СН. С другой стороны, СН может участвовать в патогенезе СОАС, способствуя возникновению эпизодов обструктивного или центрального апноэ [63]. Взаимодействие между СОАС и СН имеет клиническое значение благодаря тенденции к увеличению распространенности СН и возможности эффективного лечения СОАС. Может ли СРАР-терапия улучшать долгосрочный прогноз и КЖ неизвестно, т. к. на сегодняшний день доступны данные лишь по 1-3-месячным наблюдениям [64].

В относительно небольшом количестве исследований отмечена взаимосвязь СОАС и СН. Распространенность СОАС у больных с СН составила 11-53% [66]. Результаты перекрестного исследования Sleep Heart Health Study показали существенную зависимость нарушений дыханий во время сна и СН — относительный риск (ОР) 2,38, доверительный интервал (ДИ) 1,22-4,62 [43].

СОАС вызывает достаточно быстро развивающееся нарушение функции миокарда. Во время дыхательного усилия внутригрудное давление меня-

ется, увеличивая венозный возврат и постнагрузку на ЛЖ, тогда как гиперсимпатикотония из-за гипоксии повышает АД и потребление миокардом кислорода в конце апноэ.

При длительном существовании СОАС способствует развитию систолической дисфункции [67]. В рандомизированных, контролируемых исследованиях у пациентов с СОАС и СН СРАР-терапия в течение нескольких недель увеличивала сердечный выброс, снижала АД и симпатическую активность, что свидетельствует о роли СОАС в патогенезе ухудшения сердечной деятельности. Тем не менее, в настоящее время не известно, может ли длительная СРАР-терапия улучшать долгосрочный прогноз у больных с СОАС и СН [68]. В работе [64], посвященной обсуждению клинической значимости дневной сонливости у пациентов с СН и СОАС, улучшение КЖ после СРАР-терапии было продемонстрировано только у пациентов с выраженной дневной сонливостью [68]. Необходимо получение дополнительной информации о значении СРАР-терапии у пациентов с СОАС и СН без выраженной дневной сонливости. Интерпретация клинических данных осложняется увеличением распространенности СН с возрастом и быстрым появлением проблем лечения СН. Влияние СОАС на долгосрочный прогноз незначительно при тяжелой СН [68] и у пожилых пациентов [69]. Поэтому необходимы большие клинические исследования для окончательного определения прогностической роли СОАС у пациентов с СН.

Аритмии

С момента самых ранних наблюдений СОАС рассматривали как потенциальную причину аритмий во время сна. Наиболее часто у пациентов с СОАС развиваются брадиаритмии, возможно, за счет увеличения парасимпатической активности. Было показано, что развитие брадиаритмий у 18% пациентов с СОАС [72] и блокады сердца были зарегистрированы в 20% случаев, особенно у больных с тяжелым СОАС [71]. Последующие исследования на аналогичных группах пациентов подтвердили эти находки и подчеркнули тенденцию к появлению брадиаритмий во время REM-фазы сна и исчезновение их при СРАР-терапии [73]. СРАР-терапия устраняла аритмии у пациентов с СОАС на протяжении 24-48 ч [75]. Длительные наблюдения также свидетельствовали об исчезновении аритмий через несколько недель от начала СРАР-терапии [74]. Этой категории больных показано проведение полисомнографического исследования до имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), т. к. СРАР-терапия может эффективно устранять аритмии, связанные с СОАС [76]. Тем не менее, не во всех исследованиях отражена достоверная зависимость между нарушениями сердечного ритма, требующими имплантации ЭКС, и нарушениями

дыхания во время сна. В нескольких работах была установлена взаимосвязь брадиаритмий и нарушений дыхания во время сна. В Sleep Heart Health Study отсутствовали значимые различия по частоте возникновения нарушений проводимости сердца между больными с и без нарушений дыхания во время сна, но атриовентрикулярная блокада I степени и количество случаев установки ЭКС были выше в группе с ИАГ ≥ 30 [77].

Только в одном популяционном исследовании сообщали об увеличении ОР возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС по сравнению с контрольной группой [77]. В другой работе снизилось количество ЖЭ на 58% через 1 мес. после начала CPAP-терапии у пациентов с СОАС и СН [78]. Эти данные подтверждают неблагоприятное влияние гипоксии на сердце [70] и могут объяснить патогенез ВС во время сна при СОАС [28,29].

Взаимосвязь СОАС с мерцательной аритмией (МА) и уменьшение тяжести СОАС при стимуляции предсердий – область сравнительно недавних клинических исследований. В некоторых из них, но не во всех [79], была обнаружена высокая распространенность СОАС у пациентов с МА. В ряде клинических случаев наглядно демонстрируется переход синусового ритма в МА у больных с нелеченным СОАС [80] и исчезновение пароксизмов МА и блокад сердца после начала CPAP-терапии при тяжелом СОАС [81]. В Sleep Heart Health Study отражено 4-кратное увеличение распространенности МА у пациентов с ИАГ ≥ 30 [77]. Клиническая значимость СОАС в патогенезе МА определяется частыми рецидивами МА у неадекватно леченных пациентов с СОАС. МА служит ФР возникновения центрального апноэ сна [65], что, возможно, отражает влияние ночного апноэ на МА в целом, а не СОАС в частности.

Метаболические нарушения и их взаимосвязь с ССЗ у пациентов с СОАС

Несмотря на проведение больших, клинических и эпидемиологических исследований, расширяющих наши знания о естественном течении СОАС, доказанный эффект CPAP-терапии, одной из наиболее интересных и многообещающих областей, в рамках которой в настоящее время проводится много работ, является взаимосвязь между СОАС, энергетическим метаболизмом и депривацией сна [82]. Комплексные гормональные взаимодействия, вовлекающие сон и метаболизм, текущий стиль (темп) жизни, отрицательно влияют на циклы сон-бодрствование с тенденцией к прогрессивному уменьшению времени сна, характерному для всех возрастных групп по сравнению с предыдущими десятилетиями. Недавно был опубликован ряд обзорных статей, посвященных изучению взаимо-

связи между СОАС и МС [82] с акцентом на патогенез развития ССО. Появляется все больше сообщений о независимом влиянии СОАС и перемежающейся гипоксии на энергетический метаболизм. Опубликовано много работ о взаимосвязи СОАС и ИР, СД и нарушения обмена липидов/стеатозом печени.

Была обнаружена зависимость между показателями тяжести СОАС – ИАГ, минимальное насыщение крови кислородом и ИР [83], тогда как другие [84] отметили, что избыточная МТ у практически здоровых мужчин в общей популяции нарушения дыхания во время сна связана с ИР. Результаты перекрестного анализа Sleep Heart Health Study и Wisconsin Sleep Cohort оказались похожими [85]. С другой стороны, данные продольного наблюдения Wisconsin Sleep Cohort не смогли продемонстрировать связь нарушений дыхания во время сна и последующим развитием СД [86]. В ряде других работ у пациентов с храпом подтвердилась взаимосвязь между нарушениями дыхания во время сна и ИР или СД у корейцев без избыточной МТ [87] и у мужчин в Индии [88]. Во всех исследованиях ассоциация не зависела от Ож, хотя известно, что Ож увеличивает риск развития НТГ. CPAP-терапия быстро восстанавливает чувствительность к инсулину, особенно у пациентов с нормальной МТ, но в одной из работ было отмечено парадоксальное повышение уровня глюкозы крови в момент начала CPAP-терапии у пациентов с избыточной МТ без СД [90]. Таким образом, накоплено большое количество данных, что СОАС ухудшает метаболизм глюкозы, и это влияние обратимо при лечении.

Сахарный диабет типа 2

Недавние эпидемиологические исследования убедительно подтвердили взаимосвязь между СД 2 типа (СД-2) с СОАС и дневной сонливостью [85,91]. Например, обнаружено, что СД-2 и НТГ встречались у 30% и 20% пациентов с СОАС, соответственно [89]; в работах по храпу были получены похожие результаты [92]. В проспективных наблюдениях риск развития СД был выше у пациентов с храпом [94], особенно это наглядно при Ож [93]. Чувствительность к инсулину также улучшалась после начала CPAP-терапии у больных СД-2 [95].

Липидный обмен и жировой гепатоз

Нарушения липидного обмена и жировой гепатоз у пациентов с СОАС стали изучать недавно. Обнаружена тенденция к снижению общего холестерина (ОХС) после начала CPAP-терапии [96]. Средний уровень ЛВП увеличивался после начала CPAP-терапии и коррелировал со снижением ИАГ [97], что предполагает потенциальную обратимость нарушения обмена липидов у пациентов с СОАС.

Доступные данные, к сожалению, ограничены отдельными представленными наблюдениями. Показано, что распространенность СОАС составила ~ 50% у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [98], тогда как тяжелый СОАС может рассматриваться как ФР увеличения печеночных ферментов и жирового гепатоза вне зависимости от МТ [99]. У одного из 3 пациентов с СОАС и Ож уровень печеночных ферментов снижался до нормальных значений после начала СРАР-терапии [100].

Основные механизмы развития ССЗ при СОАС

Механизмы, лежащие в основе развития ССЗ при СОАС, недостаточно изучены. Скорее всего, этот процесс многофакторный и включает в себя разнообразные механизмы: гиперсимпатикотонию, селективную активацию воспаления, ЭД и метаболические сдвиги, с развитием ИР и нарушения обмена липидов.

Гиперсимпатикотония

Повторные эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, характерные для СОАС, вызывают интермиттирующую гипоксию и большие колебания внутригрудного давления, что автоматически приводит к гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Во многих работах показана гиперактивация СНС у пациентов с СОАС. У них было отмечено увеличение суточной экскреции катехоламинов с мочой, снизившееся после трахеостомии [101]; получены убедительные данные о существенном вкладе в патогенез ССО при СОАС поврежденного автономного сердечно-сосудистого контроля, что было показано при изучении спонтанной чувствительности барорефлекса сердца [102]. У пациентов с СОАС снижалась чувствительность барорефлекса во время бодрствования и во сне [103]; эти изменения приходили в норму после начала СРАР-терапии. Такой эффект особенно заметен при длительной СРАР-терапии, хотя небольшое, но достоверное улучшение отмечается уже после короткого курса [104].

Воспаление

Системное воспаление играет важную роль при развитии всех стадий атеросклероза. Оно возникает в стенке сосуда как реакция на повреждение, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и, возможно, инфекцию. Два хорошо известных маркера воспаления были обнаружены при СОАС — С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли (TNF)- α . СРБ, важный сывороточный маркер воспаления, синтезируется в печени, и его уровень контролируется цитокинами, особенно интерлейкином (IL)-6 [105]. После начала СРАР-терапии происходит снижение уровня этих марке-

ров [106]. Однако сравнительно недавно не было обнаружено такой ассоциации между СРБ и СОАС, их взаимодействие остается неясным. Уровень молекул адгезии, посредников адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, например, молекула внутриклеточной адгезии, увеличен у пациентов с СОАС и уменьшается после СРАР-терапии [108]. В последующих работах также обнаружено увеличение адгезии лимфоцитов к эндотелиальной стенке у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля [109]. Воспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-8 вызывают экспрессию клеточных молекул адгезии [110], еще раз подтверждая важную роль воспаления в развитии ССО при СОАС.

Окислительный стресс

Получено много сведений об увеличении продукции молекул активного кислорода у пациентов с СОАС [111] как следствии интермиттирующей реоксигенации при повторных эпизодах апноэ, их взаимодействие с другими молекулярными механизмами, такими как воспаление, в полной мере не изучено.

Эндотелиальная дисфункция

Сосудистый эндотелий контролирует различные сосудистые функции посредством высвобождения вазоактивных медиаторов в ответ на физические и биохимические стимулы и является основным участником регуляции сосудистого гомеостаза. Эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией; если баланс сдвигается в сторону вазоконстрикции, то развивается ЭД, вызывающая повреждение артериальной стенки. Обнаружено, что ЭД развивается под действием ФР ССЗ и предшествует или способствует развитию атеросклероза [107]. Важная роль этой дисфункции в патогенезе ССО у пациентов с СОАС была показана в большом количестве работ, демонстрирующих нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [112]. Лечение при помощи СРАР-терапии вызывает обратное развитие ЭД [113]. В одной из работ показано наличие половых различий в функционировании эндотелия; поток-зависимая вазодилатация чаще страдает у женщин с СОАС, чем у мужчин [114].

Оксид азота (NO) — важная субстанция, продуцируемая эндотелием; снижение его образования или активности может быть ранним признаком атеросклероза. Снижение уровня NO было обнаружено у пациентов с СОАС: при СРАР-терапии его уровень возрастал [115]. Эндотелий также продуцирует вазоконстрикторные вещества, такие как эндотелин и ангиотензин II, уровень которых повышен при СОАС и снижается после курса эффективной СРАР-терапии [116]. В Sleep Heart Health Study наблюдали развитие ЭД, особенно у пожилых учас-

тников исследования [117], что позволило назвать СОАС независимым ФР нарушения ПЗВД. Однако ЭД – частая находка при АГ, гиперлипидемии, СД или курении, поэтому эти сопутствующие заболевания могут ограничивать значение СОАС в качестве независимого ФР ЭД.

Заключение

СОАС и ССЗ – широко распространены в европейской популяции. В настоящее время получены

убедительные доказательства того, что СОАС является независимым ФР возникновения АГ, ИБС и, возможно, МИ. Необходимо собрать больше эпидемиологических данных, отражающих гендерные и возрастные особенности этой категории пациентов. Базовые механизмы, вовлеченные в развитие ССЗ при СОАС остаются неясными. Исследования в этом направлении помогут определить новые перспективы лечения и улучшить здоровье популяции в целом.

Литература

1. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. Westchester, AASM, 2005.
2. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 861–5.
3. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 1304–9.
4. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 131–40.
5. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001106.
6. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, et al. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005; 128: 1310–4.
7. Ayas NT, Fitzgerald JM, Fleetham JA, et al. Costeffectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 977–84.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
9. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230–7.
10. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13.
11. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleepdisordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592–9.
12. Villanueva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 419–36.
13. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–13.
14. European Science Foundation. COST program website. www.cost.esf.org. Date last updated: August 2001.
15. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 175–93.
16. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221–4.
17. Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997; 52: 872–8.
18. Zaninelli A, Fariello R, Boni E, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991; 32: 347–51.
19. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczai H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middleaged men with obstructive sleep apnea: a 7-year followup. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–65.
20. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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: 1046–53.
21. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Longterm effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076–84.
22. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–41.
23. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
24. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9–14.
25. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514–20.
26. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000; 15: 326–31.
27. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624–33.
28. Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Taininen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 23–8.
29. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206–14.
30. Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 429–37.
31. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736–40.
32. Hedner J, Bengtsson-Bostroom K, Peker Y, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27: 1–7.
33. Wright JT Jr, Redline S, Taylor AL, et al. Relationship between 24-h blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens* 2001; 14: 743–8.
34. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Huterer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 594–600.

35. Norman D, Loredi JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 840–5.
36. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23: 521–7.
37. Baguet J, Narkiewicz K, Mallion J. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205–8.
38. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation* 2005; 111: 614–621.
39. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2003; 123: 1536–43.
40. Planes C, Leroy M, Fayet G, et al. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002; 20: 151–7.
41. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375–83.
42. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179–84.
43. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
44. Bonsignore MR, Smirne S, Marrone O, Insalaco G, Salvaggio A, Bonsignore G. Myocardial ischemia during sleep. *Sleep Med Rev* 1999; 3: 241–55.
45. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–6.
46. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–34.
47. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.
48. Be guin PC, Joyeux-Faure M, Godin-Ribuot D, et al. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1064–9.
49. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep-apnoea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127: 15–22.
50. Peters RW. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest* 2005; 127: 1–3.
51. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333–42.
52. Turkington PM, Elliott MW. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 157–61.
53. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–51.
54. Elwood P, Hack M, Pickering J, et al. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 69–73.
55. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407–12.
56. Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke* 2005; 36: 2614–8.
57. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123–9.
58. Dzewas R, Humpert M, Hopmann B, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005; 252: 1394–8.
59. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293–7.
60. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–72.
61. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004; 24: 980–6.
62. Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004; 62: 491–3.
63. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2433–9.
64. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1300–8.
65. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–6.
66. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21–8.
67. Laaban J-P, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133–8.
68. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23: 735–40.
69. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, et al. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest* 2003; 124: 1400–5.
70. Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437–58.
71. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53(Suppl. 3): S29–32.
72. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
73. Koehler U, Becker HF, Grimm W, et al. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnoea. *Am Heart J* 2000; 139: 142–8.
74. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434–9.
75. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 1070–6.
76. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 899–904.

С остальными литературными источниками Вы можете ознакомиться в редакции журнала: nauka@rinet.ru

Поступила 29/04-2009