

Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события

А.Ю.Литвин[✉], О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований убедительно показывают, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенный, поддающийся лечению фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют многочисленные работы, подтверждающие отрицательное влияние СОАС на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Настоящий обзор сфокусирован на современных данных, свидетельствующих в пользу взаимосвязи СОАС и хронической ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, а также инсульта. В статье рассматриваются работы, оценивавшие влияние СИПАП-терапии (CPAP – continuous positive airway pressure) на снижение смертности и частоту развития сердечно-сосудистых событий у кардиологических пациентов с СОАС. Лечение СОАС посредством СИПАП-терапии взаимосвязано с уменьшением фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В то же время все еще не разработаны четкие доказательно обоснованные рекомендации назначения СИПАП-терапии асимптомным больным с диагностированным СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, клиника, диагностика, патогенез, лечение, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 83–87.

Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events

A.Yu. Litvin[✉], O.O. Mikhailova, E.M. Elfimova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The epidemiological and randomized clinical studies show that obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a common, risk factor of cardiovascular disease which can be treated. There are numerous studies, confirming the negative impact of OSA on cardiovascular morbidity and mortality. The present review focuses on new results arguing for the strong link between OSA and chronic ischemic heart disease, acute coronary syndrome, and stroke, as well. The article deals with the studies, evaluating the impact of CPAP therapy (CPAP – continuous positive airway pressure) on reduction of cardiovascular mortality and incidence of cardiovascular events among cardiac patients with OSA. OSA treatment using CPAP therapy is associated with the reduction of fatal and non-fatal cardiovascular events. At the same time, there are no clear evidence-based recommendations concerning the application of CPAP therapy in asymptomatic OSA patients worked out.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, acute cerebral vascular accident, clinical findings, diagnosis, pathogenesis, treatment, CPAP therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Chazova I.E. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 83–87.

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – нарушение дыхания во время сна, широко распространенное среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В зависимости от особенностей основного заболевания распространенность СОАС среди кардиологических больных может варьировать от 47 до 83% [1–3]. При этом 20% из них предъявляют характерные жалобы [4]. Синдром проявляется эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно сопровождается громким храпом и пробуждениями, что приводит к фрагментации сна [5]. Нарушение структуры сна вследствие отрицательного влияния интермиттирующей гипоксии приводит к появлению важного клинического симптома – дневной сонливости [6]. Помимо того, что сама дневная сонливость может стать причиной несчастных случаев, СОАС также ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ. В последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о негативном влиянии СОАС на сердечно-сосудистую систему. В соответствии с этим увеличивается и количество доказательств, подтверждающих отрицательное влияние СОАС на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В многочисленных исследованиях доказано, что СОАС взаимосвязан с увеличением риска артериальной гипертензии [7, 8], ишемической болезни сердца (ИБС) [9], предсердных и желудочковых аритмий [10] и смертности [11]. Патогенетические связи между событиями СОАС и сердечно-сосудистой патологией мультифакториальны, что подробно изложено в многочисленных работах [12–14]. Настоящий обзор сфокусирован на современных данных, подтверждающих взаимосвязь

СОАС и хронической ИБС, острого коронарного синдрома (ОКС), а также инсульта. СИПАП-терапия (терапия постоянным положительным давлением воздуха, от англ. – CPAP – continuous positive airway pressure) как метод лечения, предотвращающий коллапс верхних дыхательных путей, оказывает некоторое положительное влияние на сердечно-сосудистую систему [15–17] – в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертности кардиологических больных.

Синдром обструктивного апноэ сна и ишемическая болезнь сердца

Распространенность СОАС среди пациентов с ИБС составляет 30–60% [13], что значительно выше, чем в общей популяции (5–10% вне зависимости от расы и этнической принадлежности [18]). Самое крупное исследование, верифицировавшее ИБС с помощью коронароангиографии, включило 142 мужчин. Полисомнографическое исследование показало значительно более высокий индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) у больных с ИБС по сравнению с контрольной группой того же возраста. ИАГ > 10 событий в час (соб/ч) был зарегистрирован у 37% пациентов с ИБС [19]. Ряд исследований, включивших больных с небольшой избыточной массой тела и ИБС, дал похожие результаты – с частотой СОАС 31–50% [20–25]. В работе B.Sanner и соавт. у 25% пациентов с СОАС, диагностированного при помощи полисомнографии, был поставлен диагноз ИБС [26]. Однако в другом наблюдении [27] группа исследователей под руководством Т.Моо зарегистрировала ночную депрессию сегмента ST у 31% больных со стенокардией (n=226), но только в 19% случаев отмечалась временная взаимосвязь между депрессией сегмента ST и эпизодами апноэ-

гипопноэ, или десатурации. В противоположность этому в менее масштабном наблюдении H.Schafer и соавт. ($n=14$) апноэ и десатурация кислорода крови были связаны с 85% ишемических эпизодов [28].

Самое масштабное эпидемиологическое исследование, акцентировавшее внимание на взаимосвязи СОАС и ССЗ, – Sleep Health Heart Study (SHHS) предоставило доказательства причинной роли СОАС в сердечно-сосудистой заболеваемости и сердечно-сосудистой смертности. По результатам поперечного анализа SHHS оказалось, что риск развития ИБС был умеренно увеличен у пациентов с СОАС и высшим квартилем ИАГ – по сравнению с больными низшего квартиля ИАГ (отношение шансов – ОШ 1,27; 95% доверительный интервал – ДИ 0,99–1,62) [29]. Однако последующий продольный анализ данных той же когорты выявил, что изначально наличие СОАС не являлось значимым предиктором развития ИБС – после коррекции по другим факторам риска (ФР) [30]. Тем не менее за 8-летний период наблюдения у более чем 6 тыс. пациентов было отмечено увеличение на 70% риска ИБС-обусловленных смертей среди мужчин с ИАГ \geq 15 соб/ч по сравнению с больными с СОАС легкой степени или без него [31].

Меньшее исследование ($n=1500$) с более коротким периодом наблюдения (около 3 лет) показало увеличение риска развития ИБС при росте ИАГ даже после коррекции по гипертонии и индексу массы тела [32]. В отличие от выводов SHHS эта работа выявила повышенный риск развития ИБС даже у пациентов с СОАС легкой степени (5–15 соб/ч).

Кроме того, у больных с ИБС СОАС может провоцировать ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и ночную стенокардию, что увеличивает риск развития серьезных неблагоприятных сердечных событий и рестенозов с последующим чрескожным коронарным вмешательством по причине развития ОКС [33].

В исследовании под руководством R.Nanly бессимптомная депрессия сегмента *ST* во время сна была зарегистрирована у пациентов с СОАС даже без ИБС в анамнезе ($n=23$) [34]. Более того, еще одно доказательство было добавлено A.Alonso-Fernandez и соавт. [35], которые сообщили о более высокой частоте возникновения асимптомных аритмий и депрессий сегмента *ST* у больных с СОАС по сравнению с контрольной группой. В то же время в исследовании S.Andreas и соавт. ($n=15$) [36] был сделан вывод о том, что СОАС не ведет к ишемическим изменениям сегмента *ST* при отсутствии ИБС.

Появление ишемической динамики на ЭКГ у пациентов с СОАС во время сна может быть объяснено следующими патогенетическими механизмами. Во-первых, во время эпизода апноэ нарастает отрицательное внутригрудное давление, что приводит к увеличению трансмурального давления левого желудочка и росту нагрузки на сердечную мышцу, в результате чего повышается потребность миокарда в кислороде и одновременно уменьшается коронарный кровоток. Во-вторых, апноэ-обусловленная гипоксия уменьшает количество поступающего кислорода, а также увеличивает симпатическую нервную активность, что в свою очередь приводит к дополнительному росту нагрузки на сердце [37, 38]. Такой механизм может усугубить миокардиальную ишемию у больных с существовавшей ранее ИБС, а также ухудшить сократимость и диастолическое расслабление сердца. В то же время у пациентов с СОАС, но без ИБС в анамнезе, с патогенетической точки зрения, клиническая значимость ночной ишемии миокарда может быть несущественной [13].

Синдром обструктивного апноэ сна как ФР при ишемической болезни сердца

В 5-летнем наблюдении Y.Peker и соавт. [23] продемонстрировали взаимосвязь между СОАС и ИБС у 62 боль-

ных. Диагноз ИБС был верифицирован наличием клинической картины стенокардии напряжения или инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. По итогам наблюдения этой группы пациентов ИАГ оказался независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. В другом исследовании ($n=308$) больные с СОАС, но без гипертонии или ИБС на момент включения имели в 4,9 раза больше риск развития ИБС независимо от сопутствующих ФР [39, 40].

Большое количество исследований подтверждает взаимосвязь между ИМ и СОАС. В проспективном исследовании T.Kopcesny и соавт. среди пациентов ($n=74$), госпитализированных по причине острого ИМ (ОИМ), распространенность СОАС составила 69% [41]. В исследовании J.Hung и соавт. [42] средний ИАГ у мужчин, перенесших ИМ, составил 13 соб/ч, в то время как в контрольной группе (без доказанной ИБС) ИАГ составил только 4 соб/ч. В других работах распространенность СОАС была значительно выше у больных, перенесших ИМ в ночное время или утренние часы [43–45].

В исследовании A.Junker-Neff и соавт. [43] были обследованы 203 пациента с ОИМ, среди которых у 44,8% был диагностирован СОАС. По сравнению с контрольной группой у больных с СОАС (ИАГ $>$ 10 соб/ч) ОИМ значительно чаще развивался во время сна или в утренние часы (21,4 и 49,5% соответственно). Взаимосвязь СОАС и развития ОИМ в утренние часы объясняется повышением активности симпатической нервной системы во время частых REM-стадий сна, возникающих в ответ на нарушения дыхания. Данный гипертонус симпатической нервной системы продолжается в течение нескольких часов после пробуждения, способствуя развитию ОИМ [46].

Взяты вместе указанные данные свидетельствуют в пользу того, что СОАС является ФР развития ИБС и обусловленной ею смертности.

В это же время стоит отметить, что СОАС характеризуется развитием интермиттирующей гипоксии в течение сна. В моделях на животных было показано, что интермиттирующая гипоксия защищает миокард в течение периода ишемии, что проявляется уменьшением размеров инфаркта. Справедливо ли предположить, что СОАС также играет кардиопротективную роль благодаря ишемическому прекондиционированию? Этим вопросом задалась группа исследователей под руководством N.Shah [47], включившая 136 пациентов с ОИМ. Было выявлено, что более высокие значения ИАГ взаимосвязаны с наиболее низкими уровнями тропонина Т даже после коррекции по сопутствующим ФР ($\beta=-0,0322$; $p=0,0085$).

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна при ишемической болезни сердца

Как было описано, СОАС вносит определенный вклад в прогрессирование ИБС. СИПАП-терапия, как метод лечения, предотвращающий развитие СОАС, может оказывать некоторое защитное влияние на сердечно-сосудистую систему у больных с данным расстройством дыхания во время сна. Неконтролируемые исследования показывают, что СИПАП-терапия снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с тяжелой степенью СОАС и повышенным риском манифестации ИБС.

В исследовании K.Franklin и соавт. было установлено, что СИПАП-терапия может быстро уменьшить ишемические изменения на ЭКГ и ночную стенокардию [48]. В другом наблюдательном исследовании A.Cassar и соавт. [16] сообщили о похожих данных у пациентов с СОАС (ИАГ $>$ 15 соб/ч), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство: по сравнению с нелечеными больными с СОАС частота сердечно-сосудистой смерти была значимо снижена ($p=0,027$) и наблюдалась меньшая смертность от всех причин ($p=0,058$).

В одно из самых первых исследований [15], акцентированных внимание на долгосрочном влиянии терапии СОАС на частоту ССС, были включены 55 пациентов с СОАС и ИБС; 25 больных находились на лечении СИПАП, в то время как 29 не получали данную терапию. Средний период наблюдения составил 7,5 года. Было выявлено, что лечение СОАС значительно снижает достижение комбинированной конечной точки, включившей в себя риск сердечно-сосудистой смерти, ОКС, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности или необходимость в коронарной реваскуляризации (отношение рисков – ОР 0,24; 95% ДИ 0,09–0,62); $p < 0,01$. Эти данные подтверждаются исследованием L.Doherty и соавт. [49], которые сравнили сердечно-сосудистые исходы 61 пациента, нетолерантных к СИПАП, с 107 больными на СИПАП-терапии; среднее время наблюдения – 7,5 года. Смерть от ССЗ чаще наблюдалась в группе нелеченых пациентов, чем в группе с СИПАП-терапией (14,8% против 1,9% соответственно; $p = 0,009$), общая частота ССС также была выше в группе больных, не получавших СИПАП-терапию (31% против 18% соответственно); $p < 0,05$.

Результаты наблюдательного исследования J.Marin и соавт. (средний период наблюдения – 12 лет) [9] также свидетельствуют в пользу того, что СИПАП-терапия у пациентов с тяжелой степенью СОАС снижает риск развития событий при ИБС. В то время как больные с тяжелым нелеченым СОАС имели значительно более высокий риск фатальных (ОШ 2,87; 95% ДИ 1,17–7,51) и нефатальных ССС (ОШ 3,17; 95% ДИ 1,12–7,51), лечение с помощью СИПАП-терапии значительно снижало сердечно-сосудистый риск у пациентов с тяжелой степенью СОАС.

Основываясь на указанных данных, очевидно, что СИПАП-терапия имеет прогностическое значение у пациентов с СОАС и повышенным риском ССС или известной ИБС. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для решения вопроса о повсеместном назначении СИПАП-терапии таким больным.

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих в пользу взаимосвязи СОАС и ИБС. Тем не менее, поскольку СОАС и ИБС имеют некоторые общие ФР, такие как ожирение, мужской пол, курение и пожилой возраст [50–52], вопрос причинно-следственной связи СОАС и ИБС остается открытым.

Синдром обструктивного апноэ сна и острое нарушение мозгового кровообращения

В многочисленных исследованиях показано, что частота нарушений мозгового кровообращения у пациентов с СОАС значительно выше, чем у здоровых лиц [53–57]. В поперечном анализе исследования M.Arzt и соавт. с 1475 участниками после коррекции по вмешивающимся факторам был выявлен рост риска развития инсульта у больных с ИАГ ≥ 20 соб/ч по сравнению с пациентами без СОАС (ИАГ < 5 соб/ч; ОШ 4,33; 95% ДИ 1,32–14,24); $p = 0,02$. Кроме того, даже такой симптом, как храп, является ФР развития ишемического инсульта (ИИ) независимо от наличия отягощающих факторов, таких как артериальная гипертензия, ИБС, ожирение и возраст [58–60].

Безусловно, взаимосвязь СОАС и инсульта отчасти основана на общих ФР (пол, возраст, избыточная масса тела, курение, употребление алкоголя), однако ряд исследований свидетельствует о том, что СОАС является независимым ФР развития инсульта.

Данные поперечного анализа самого крупного исследования (5422 участника без инсульта в анамнезе на момент включения), акцентированного внимание на проблемах СОАС, – SHHS, свидетельствуют о более высоких шансах развития инсульта (ОШ в 1,58 раза выше) в высшем квартиле ИАГ, чем в низшем [29]. После коррекции по другим ФР продольный анализ данных этой же когорты [61] показал

значимую взаимосвязь между степенью тяжести СОАС и развитием инсульта: мужчины высшего квартиля ИАГ (более 19 соб/ч) имели ОР 2,85 (95% ДИ 1,1–7,4). В квартилях с ИАГ 5–25 соб/ч каждое повышение ИАГ на единицу событий в час у мужчин повышало риск развития инсульта на 6% (95% ДИ 2–10%). В то же время у женщин инсульт не был статистически значимо взаимосвязан с квартилями ИАГ, однако рост риска наблюдался при ИАГ > 25 соб/ч.

В проспективном наблюдательном когортном исследовании [11], включившем 1022 пациента, 68% участников имели СОАС со средним ИАГ 35 соб/ч; средний ИАГ у больных контрольной группы составил 2 соб/ч. После коррекции по полу, возрасту, расе, статусу курения, употреблению алкоголя, индексу массы тела, сахарному диабету, дислипидемии, фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии СОАС оставался в статистически значимой взаимосвязи с частотой развития инсульта или смерти (ОР 1,97; 95% ДИ 1,12–3,48); $p = 0,01$. При этом после анализа тенденций было отмечено, что увеличение степени тяжести СОАС взаимосвязано с повышением риска развития комбинированной конечной точки ($p = 0,005$). Однако повсеместное применение этих данных относительно больных, перенесших инсульт, ограничено из-за комбинированного характера конечной точки, а также однородности популяции, составлявшей набранную когорту.

В результате нескольких других наблюдательных исследований также пришли к выводу, что СОАС повышает распространенность и увеличивает риск развития инсульта [9, 57, 62, 63].

Основные постулируемые механизмы, дающие возможность рассматривать СОАС как независимый ФР развития инсульта и других ССС, связаны в первую очередь с непосредственным влиянием гипоксемии на повышение тонуса симпатической нервной системы, что приводит к ухудшению мозгового кровообращения вследствие колебания артериального давления и повреждению церебральной саморегуляции кровотока [64]; развитию нарушений ритма сердца [65–70]; прогрессированию процессов атеросклероза [55, 71]; повышению концентрации фибриногена плазмы и активности тромбоцитов [72, 73]. Кроме того, сама по себе гипоксемия становится причиной оксидативного стресса и усугубляет течение воспалительных процессов [74].

Несмотря на то что механизмы, вовлекаемые в повышение риска инсульта, включают в себя неблагоприятные воздействия СОАС, описанные нами, последние данные свидетельствуют о потенциально вредном влиянии храпа, который становится причиной вибрации тканей шеи, что ведет к эндотелиальной дисфункции сонных артерий [58–60]. Другими словами, группа риска по развитию инсульта вследствие нарушений дыхания во время сна может включать в себя как пациентов с тяжелой апноэ-обусловленной гипоксемией, так и больных с храпом и ИАГ < 5 соб/ч или легкой степенью СОАС.

Синдром обструктивного апноэ сна как предиктор худшего исхода после острого нарушения мозгового кровообращения

Ссылаясь на данные указанных исследований, СОАС повышает риск развития инсульта, а значит, вероятно, что те же самые патогенетические механизмы препятствуют восстановлению после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Несколько наблюдательных исследований предполагают, что СОАС является предиктором худшего функционального исхода после инсульта [2, 75–78].

В исследовании Y.Kaneko и соавт. у пациентов с инсультом в анамнезе и СОАС (ИАГ > 10 соб/ч; $n = 61$) отмечались худшее восстановление моторных функций – по шкале Functional Independence Measure (80,2 \pm 3,6 балла против 94,7 \pm 4,3 балла; $p < 0,05$ – в начале реабилитации,

101,5±2,8 балла против 112,9±2,7 балла; $p < 0,05$; – при завершении реабилитации), а также более длительные периоды госпитализации и реабилитации, – по сравнению с больными без СОАС (ИАГ < 10 соб/ч; 45,5±2,3 дня против 32,1±2,7 дня); $p < 0,005$. В то же время когнитивные функции не различались у обеих групп [77].

В другой работе [76], включившей 47 пациентов с ИИ, произошедшим в среднем в течение 13 дней, было выявлено, что увеличение индекса десатурации кислорода коррелирует со снижением индекса Бартела (в неврологии – индекс, рассчитываемый для оценки активности в повседневной жизни) в периоде реабилитации и через 3 и 12 мес после инсульта ($p < 0,05$). В исследовании S.Yan-Fang [75], включившем 60 пациентов, также было показано, что увеличение ИАГ было независимо связано со снижением индекса Бартела через 3 мес после инсульта (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02–1,17; $p < 0,05$), что свидетельствует о более худшем восстановлении больных с СОАС после ОНМК.

Кроме того, существуют данные об увеличении риска ранней смерти после инсульта у пациентов с СОАС. В работе C.Sahlín и соавт. [78] были включены 132 больных с ОНМК и ИАГ > 15 соб/ч. Риск смерти оказался выше среди 23 пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля (ИАГ < 15 соб/ч; ОР 1,76; 95% ДИ 1,05–0,95; $p = 0,03$) независимо от пола, возраста, индекса массы тела, курения, гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, баллов по шкале MMSE (Mini-mental State Examination) и исходного индекса Бартела.

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна после острого нарушения мозгового кровообращения

Влияние терапии апноэ сна на краткосрочные клинические исходы у пациентов с инсультом было оценено в трех рандомизированных исследованиях [17, 79, 80].

В работе C.Nyu и соавт. [80] 33 пациента с ИАГ > 30 соб/ч были рандомизированы на группы: получающие консервативное лечение или СИПАП-терапию. На основе продольного анализа данных не было выявлено никакого различия относительно восстановления моторных и нейрокогнитивных функций у больных, получавших СИПАП-терапию, по сравнению с группой находившихся на консервативном лечении. Тем не менее отсутствие положительного влияния СИПАП-терапии на восстановление функций в период реабилитации после инсульта в данном исследовании, очевидно, связано с низким комплаенсом пациентов, получавших СИПАП-терапию, – в среднем 1,4 ч за ночь. Это можно объяснить проведением лечения в амбулаторных условиях.

В отличие от предыдущего исследования работа C.Ryan и соавт. [17] включила относительно молодых пациентов (60 лет) с СОАС, прошедших реабилитацию в стационаре в течение 1-го месяца после инсульта. В группе больных, получавших СИПАП-терапию ($n = 22$), была отмечена положительная динамика относительно: общего восстановления после инсульта ($p < 0,001$), функциональных и двигательных функций ($p = 0,05$), а также тяжести депрессии ($p = 0,006$) – по сравнению с группой контроля ($n = 22$). Улучшения со стороны когнитивных функций не различались. Стоит отметить, что в отличие от других исследований со схожим дизайном [79, 80] работа под руководством C.Ryan [17] была выполнена в стационарных условиях, это способствовало значительному улучшению качества СИПАП-терапии и достижению лучшего комплаенса (минимум – 4 ч в ночь).

Влияние СИПАП-терапии на смертность пациентов с ИИ в анамнезе было оценено в 5-летнем наблюдательном исследовании M.Martinez-García и соавт. [81]. В работу включены 166 больных с перенесенным ОНМК. Пациенты с ИАГ > 20 соб/ч, получавшие СИПАП-терапию, но с плохой

переносимостью последней, имели более высокие ОР смерти за 5-летний период наблюдения, чем пациенты с ИАГ < 20 соб/ч и те больные, которые имели ИАГ > 20 соб/ч и хороший комплаенс к СИПАП-терапии (ОР 2,69 и 1,58 соответственно). Хотя данное исследование предполагает, что СИПАП-терапия при СОАС может снизить частоту смертности у больных с ИИ в анамнезе, для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

В настоящее время, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта [82], пациентам с ОНМК и транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе может быть рекомендовано:

- проведение поэтапной диагностики нарушений дыхания во время сна, целесообразность которой основана на широкой распространенности СОАС у больных с ОНМК или ТИА в анамнезе, а также – на силе доказательств в пользу того, что лечение СОАС улучшает исходы в общей популяции (класс IIb, уровень доказательности: В).
- назначение СИПАП-терапии может быть рекомендовано пациентам с СОАС и ИИ или ТИА в анамнезе, учитывая новые данные, подтверждающие улучшение исходов у больных, находящихся на СИПАП-терапии (класс IIb, уровень доказательности: В).

Заключение

Данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований убедительно показывают, что СОАС – распространенный, поддающийся лечению ФР ССЗ. Наблюдательные исследования также сообщают о наличии взаимосвязи между СОАС и развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие в пользу того, что лечение СОАС посредством СИПАП-терапии взаимосвязано с уменьшением фатальных и нефатальных ССС.

Тем не менее в настоящее время сохраняется необходимость проведения крупномасштабных, долгосрочных, рандомизированных исследований с целью оценки влияния терапии апноэ сна на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Остается открытым вопрос, действительно ли лечение СОАС снижает риск развития ССЗ и улучшает прогноз у пациентов с ССЗ. И, что не менее важно, в настоящее время все еще не разработаны четкие доказательства обоснованные рекомендации назначения СИПАП-терапии асимптомным больным с диагностированным СОАС. Результаты дальнейших эпидемиологических и рандомизированных исследований должны быть учтены в новых руководствах по лечению пациентов с разными ССЗ с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература/References

1. Yumino D, Wang H, Floras JS et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279–85.
2. 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.
3. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
4. Mann GC. Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 1996; 80: 803–20.
5. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161–78.
6. Johns MV. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. *The Epworth Sleeping Scale*. *Chest* 1993; 103: 30–6.
7. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283: 1829–36.
8. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
9. Marin JM, Corrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. 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.
10. Mehra R, Benjamin EJ, 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: 910–6.

11. 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.
12. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686–717.
13. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93.
14. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 119–27.
15. 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.
16. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310–4.
17. Ryan CM, Bayley M, Green R et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062–7.
18. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–43.
19. Moce T, Rabben T, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109 (3): 659–63.
20. De Olazabal JR, Miller MJ, Cook WR, Mithoefer JC. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease. *Chest* 1982; 82 (5): 548–52.
21. Sebel J, Kolenda D. Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit koronärer Herzerkrankung. *Herz Kreis* 1995; 27: 153–8.
22. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7 (7): 541–5.
23. Peker Y, Kraiczki H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14 (1): 179–84.
24. Koehler U, Schafer H. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 1996; 19 (4): 283–6.
25. Schafer H, Koehler U, Ewig S et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92 (2): 79–84.
26. Sanner B, Sturm A, Konermann M. Coronary heart disease in patients with obstructive sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121 (30): 931–5.
27. Moce T, Franklin KA, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117 (6): 1597–602.
28. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111 (2): 387–93.
29. 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.
30. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–60.
31. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
32. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14: 131–6.
33. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26–30.
34. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71 (15): 1341–5.
35. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio E, Racionero MA et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127 (1): 15–22.
36. Andreas S, Hajak G, Natt P et al. ST segmental changes and arrhythmias in obstructive sleep apnea. *Pneumologie* 1991; 45 (9): 720–4.
37. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827–35.
38. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 231–8.
39. Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (2): 159–65.
40. 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 (3): 596–602.
41. Konecny T, Kuniyoshi FAS, Orban M et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 742–3.
42. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336 (8710): 261–4.
43. Junker-Neff A, Eberle R, Arnim T et al. Is there an association between the sleep apnea syndrome and the circadian peak of myocardial infarction in the morning hours? *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130 (49): 2818–22.
44. Aboyan V, Cassat C, Lacroix P et al. Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology* 2000; 94 (3): 188–92.
45. Koehler U, Trautmann M, Trautmann R et al. Does sleep apnea increase the risk of myocardial infarct during sleep? *Z Kardiol* 1999; 88 (6): 410–7.
46. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96 (4): 1897–904.
47. Shah N, Redline S, Yaggi HK et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath* 2013; 17 (2): 819–26.
48. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085–7.
49. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127 (6): 2076–84.
50. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328 (17): 1230–5.
51. Young T, Shahar E, Nieto FJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (8): 893–900.
52. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (7): 799–803.
53. Eisenstein I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51 (1): 188–95.
54. Kohler U et al. Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoe. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch nächtliche Arrhythmien? *Fortschr Med* 1998; 116 (16): 28–31.
55. Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, Littner MR. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57 (5): 516–21; discussion 521–2.
56. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
57. 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.
58. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992; 42 (Suppl. 6): 75–81.
59. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325–6.
60. Cho JG, Witting PK, Verma M et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep* 2011; 34: 751–7.
61. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
62. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317–21.
63. Valham F, Moce T, Rabben T et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955–60.
64. Netzer N, Werner P, Jochums I et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29 (1): 87–93.
65. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
66. Moce T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475–8.
67. Rostagno C, Taddai T, Paladini B et al. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993; 71: 453–5.
68. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1537–41.
69. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y et al. Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 882–6.
70. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29: 1662–9.
71. Lee SA, Amis TC, Byth K et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008; 31: 1207–13.
72. Brown DL. Sleep disorders and stroke. *Semin Neurol* 2006; 26: 117–22.
73. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333–42.
74. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S et al. Activation of nuclear factor kappa B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10: 43–50.
75. Yan-Fang S, Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med* 2009; 10: 717–9.
76. Good DC, Henkle JQ, Gelber D et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252–9.
77. 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.
78. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301.
79. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–4.
80. Hsu CY, Vennelle M, Li HY et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143–9.
81. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36–41.
82. American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45: 210–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Михайлова Оксана Олеговна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru