

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Харина Наталья Вячеславовна

**НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АССОЦИИРОВАННЫМИ
КЛИНИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор О.В. Лышова**

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Синдромы апноэ-гипопноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания	12
1.2. Прогностические показатели неблагоприятного прогноза при обструктивной форме синдрома апноэ-гипопноэ во сне	22
1.3. Периодическое дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ-гипопноэ как маркёр тяжести хронической сердечной недостаточности	27
1.4. Комплексная форма синдрома апноэ-гипопноэ во сне: определение понятия, патогенез, факторы риска, распространённость, клинические характеристики и лечение	32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных и принцип деления на группы	38
2.2. Протокол исследования больных с нарушениями сна	43
2.2.1. Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне	43
2.2.2. Эпворсткая шкала дневной сонливости	43
2.2.3. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	44
2.2.4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии	44
2.3. Импульсная доплер-эхокардиография	45
2.4. Динамическое мониторирование физиологических показателей в условиях привычной жизнедеятельности обследуемого	45
2.4.1. Динамическая электрокардиография	45
2.4.2. Кардиореспираторное мониторирование на протяжении	

сна	46
2.5. Лечение методом создания положительного давления в верхних дыхательных путях	51
2.6. Статистические методы обработки результатов	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Субъективная оценка симптомов при нарушениях сна у мужчин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и синдромом апноэ-гипопноэ различной степени тяжести	53
3.2. Определение взаимосвязей между индексом апноэ-гипопноэ, биохимическими показателями крови, электро- и доплер-эхокардиографическими показателями	68
3.3 Анализ полифункциональных мониторограмм в цикле «сон-бодрствование»	74
3.4. Диагностика периодического дыхания Чейна-Стокса при визуальном анализе полифункциональных мониторограмм	82
3.5. Динамика обструктивных и центральных апноэ во сне под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки	87
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

Список используемых сокращений

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АКС	- ассоциированные клинические состояния
ИАГ	- индекс апноэ-гипопноэ
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
ИОА	- индекс обструктивных апноэ
ИЦА	- индекс центральных апноэ
ЛЖ	- левый желудочек
САГС	- синдром апноэ-гипопноэ во сне
ТГ	- триглицериды
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
АРАР	- от англ. <i>autotitrating positive airway pressure</i> – автоматическая титрация положительного давления
CPAP	- от англ. <i>continuous positive airway pressure</i> – постоянное положительное давление
НУНА	- <i>New York Heart Association</i> – классификация Нью-Йоркской сердечной ассоциации
РАР	- от англ. <i>positive airway pressure</i> – положительное давление на вдохе и выдохе
SpO ₂	- сатурация крови кислородом

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания и патогенетически связанные с ними нарушения регуляции дыхания во сне признаны серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире [24, 74]. По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведённых в нашей стране, артериальная гипертензия (АГ) остаётся важнейшим фактором риска развития и прогрессирования основных сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих высокую смертность [16, 2]. На определённом этапе развития сердечно-сосудистого континуума, АГ имеет тесную взаимосвязь с ассоциированными клиническими состояниями (АКС), такими как цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек, периферических артерий, гипертоническая ретинопатия [23]. В популяции взрослого населения Воронежской области АКС определены у 43,7% больных АГ, причём в старших возрастных группах подобное сочетание диагностируется значительно чаще [22].

Нарушения дыхания во сне подразделяются на три большие группы [131]: синдромы апноэ-гипопноэ (САГС); гиповентиляционные синдромы; нарушения дыхания во сне, ассоциированные с хроническими заболеваниями лёгких. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы наиболее изучены проблемы САГС, который, в свою очередь, подразделяется на обструктивную, центральную и комплексную формы [85]. Степень тяжести САГС принято оценивать по количеству эпизодов апноэ-гипопноэ за 1 ч сна [34] – так называемый индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ). Именно этот показатель является существенным предиктором неблагоприятного прогноза [97].

Фактические данные, накопленные за последние 30 лет, свидетельствуют о том, что САГС являются независимыми факторами риска развития АГ резистентной к лечению [117], ишемической болезни сердца [65], острого инфаркта миокарда [110], а также дополнительным фактором риска развития инсульта [81]. Известны и другие ассоциации этого состояния, связанные,

например, с прогрессированием лёгочной гипертензии [72], хронической сердечной недостаточности [38], возникновением жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости [135]. При обструктивной форме САГС ежегодный прирост внезапной сердечной смерти и нефатальной остановки сердца выше, чем в общей популяции и составляет 0,27% [60]. Таким образом, в настоящее время появляется всё больше доказательств того, что нарушения дыхания во сне способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Вместе с тем, в силу разных причин, диагностика и лечение САГС в большинстве случаев оказываются затруднительными [95]. Так, по данным зарубежных коллег, до 80% случаев остаются не диагностированными [97]. Большие надежды возлагаются на внедрение в практическую деятельность портативных устройств для диагностики САГС, позволяющих проводить полифункциональное мониторирование в амбулаторных условиях.

Цель исследования:

Изучение характерных клинических проявлений обструктивных и центральных форм синдрома апноэ-гипопноэ сна различной степени тяжести у мужчин с артериальной гипертензией, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и стабильным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Задачи исследования:

1. Провести анализ субъективной оценки симптомов, встречающихся при нарушениях сна у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС различной степени.
2. Установить наличие и характер взаимосвязей между индексом апноэ-гипопноэ сна, отражающим степень тяжести САГС, с индексом массы тела (ИМТ), показателями липидного обмена, уровнем сатурации крови кислородом (SpO_2), фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).
3. Определить предикторы неблагоприятного прогноза у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС

различной степени по данным полифункционального мониторинга, выполненного в цикле «сон-бодрствование».

4. Показать возможности диагностики периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ при визуальном анализе полифункциональных мониторограмм.

5. Оценить динамику обструктивных и центральных апноэ под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки в режиме автоматической титрации во время сна.

Научная новизна исследования

Установлена высокая частота выявления нарушенных характеристик сна, симптомов избыточной и чрезмерной дневной сонливости, а также субклинических проявлений тревоги, клинических проявлений тревоги и депрессии у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС тяжелой степени.

Определены положительные корреляционные зависимости средней силы между индексом апноэ-гипопноэ, ИМТ, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в крови, а также отрицательные корреляционные зависимости средней силы между индексом апноэ-гипопноэ, минимальным, средненочным уровнем SpO_2 и слабой силы – с ФВ ЛЖ и возрастом больного.

Впервые изучены предикторы неблагоприятного прогноза у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС различной степени. Для больных САГС тяжелой степени характерна тенденция к более высоким значениям частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении цикла «сон-бодрствование»; низкие минимальные значения SpO_2 ; удлинение продолжительности скорректированного QT-интервала от 450 мсек и более; пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии; нарушения проведения сердечного импульса во время сна.

Показана высокая выявляемость обструктивной формы САГС у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом у 9% из них диагностировались эпизоды периодического дыхания Чейна-

Стокса с центральными апноэ во время сна. Впервые в ручном режиме проводилась оценка продолжительности периодического цикла дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз у больных.

Обнаружено, что на фоне краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки во время сна у больных САГС, имеющих эпизоды периодического дыхания Чейна-Стокса, а также при отсутствии выраженной дневной сонливости, резидуальный индекс центральных апноэ (ИЦА) превышает пороговое значение 5/ч.

Практическая значимость работы

Продемонстрирована целесообразность оценки субъективных характеристик сна, симптомов избыточной и чрезмерной дневной сонливости, а также проявлений тревоги и депрессии у больных с АГ и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Доказана необходимость проведения полифункционального мониторингирования у больных САГС с целью выявления предикторов неблагоприятного прогноза.

Показана информативность визуального анализа полифункциональных мониторограмм для диагностики периодического дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз.

Подтверждена целесообразность контроля эффективности неинвазивной респираторной поддержки с выделением трёх категорий в зависимости от резидуальных значений индексов дыхательных нарушений: оптимального и субоптимального эффекта от лечения и неэффективного лечения.

Внедрение результатов в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области»; АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; БУЗ «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»; КУЗ ВО «Воронежский областной клинический

психоневрологический диспансер» и учебный процесс кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Личный вклад соискателя. В процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и первичная карта обследования. Автор лично проводила отбор пациентов для исследования, анкетирование и клиническое обследование, а также установку электродов для 24-х часового полифункционального мониторингирования. Анализ полученных результатов выполнялся совместно с научным руководителем. Освоила методику неинвазивной респираторной поддержки положительным давлением. Автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Субъективная оценка симптомов, характерных для больных с нарушениями сна различается при САГС лёгкой, средней и тяжёлой степени у мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

2. Между ИАГ, отражающим степень тяжести САГС, возрастом, ИМТ больного, а также показателями липидного обмена, SpO_2 , фракцией выброса ЛЖ существуют определённые взаимосвязи. По данным полифункционального мониторингирования предикторы неблагоприятного прогноза чаще регистрируются у больных САГС тяжёлой степени.

3. Дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ можно диагностировать при визуальной оценке кривых ороназального потока воздуха и интегральной реопневмограммы с нижних отделов обоих лёгких. Периодический цикл дыхания Чейна-Стокса и его составляющие фазы более продолжительные у больных с ФВ ЛЖ менее 45%.

4. При проведении краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки отмечается снижение ИАГ, индекса обструктивных апноэ (ИОА) до значений менее 5/ч, тогда как резидуальный ИЦА может превышать этот уровень, что характерно для больных, имеющих обструктивную и центральную формы САГС, а также при отсутствии выраженной дневной сонливости.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Область диссертационного исследования Хариной Н.В. включает определение характерных клинических проявлений обструктивных и центральных форм синдрома апноэ-гипопноэ сна у мужчин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с ассоциированными клиническими состояниями с целью повышения эффективности диагностики и лечения нарушений дыхания во сне, и соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Медицинские науки.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 16 от 16 июня 2015 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации представлены на клинической конференции, проходившей в госпитале ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области» (Воронеж, 2012); на заседаниях Воронежского областного отделения межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов» (Воронеж, 2013-2014); научно-практической конференции «Стратегия профилактической и восстановительной медицины: теория, методология и практика» (Воронеж, 2011); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011); 14-м и 15-м Конгрессах Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Иркутск, 2013; Белгород, 2014).

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 24 отечественных и 187 зарубежных источников. Объём работы составляет 126 страниц машинописного текста, содержит 17 таблиц и 14 рисунков.

Автор и научный руководитель выражают благодарность коллективу ЗАО «ИНКАРТ» (Санкт-Петербург) и компании «Спиромедикал» (Москва) за техническую помощь в проведении исследования.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдромы апноэ-гипопноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания

Среди всех известных нарушений регуляции дыхания во сне особое место занимают синдромы апноэ-гипопноэ [74]. Под эпизодами апноэ-гипопноэ понимают периодически возникающие остановки дыхания во время сна, приводящие к его фрагментации, избыточной дневной сонливости, десатурации оксигемоглобина. Как правило, это состояние остаётся нераспознанным [161, 97]. Тяжесть САГС принято выражать количественно в виде суммарного ИАГ за 1 ч сна [62, 34].

Разделение на эпизоды апноэ и гипопноэ, или на полное и частичное прекращение поступления воздуха через верхние дыхательные пути, считается весьма условным [34]. Так, к апноэ относят эпизоды уменьшения амплитуды дыхательных циклов на 80-100%, к гипопноэ – на 50-80%. У взрослого человека во сне наблюдаются патологические и не патологические эпизоды апноэ и гипопноэ, условная граница нормы по продолжительности составляет 10 сек, по количеству – не более 5/ч. Патологические респираторные события могут сопровождаться падением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (десатурацией) и переходом к более поверхностным стадиям сна или полному пробуждению. Значения ИАГ равные 5-14/ч свидетельствуют о лёгкой степени, 15-29/ч – о средней степени, от 30/ч и более – о тяжёлой степени.

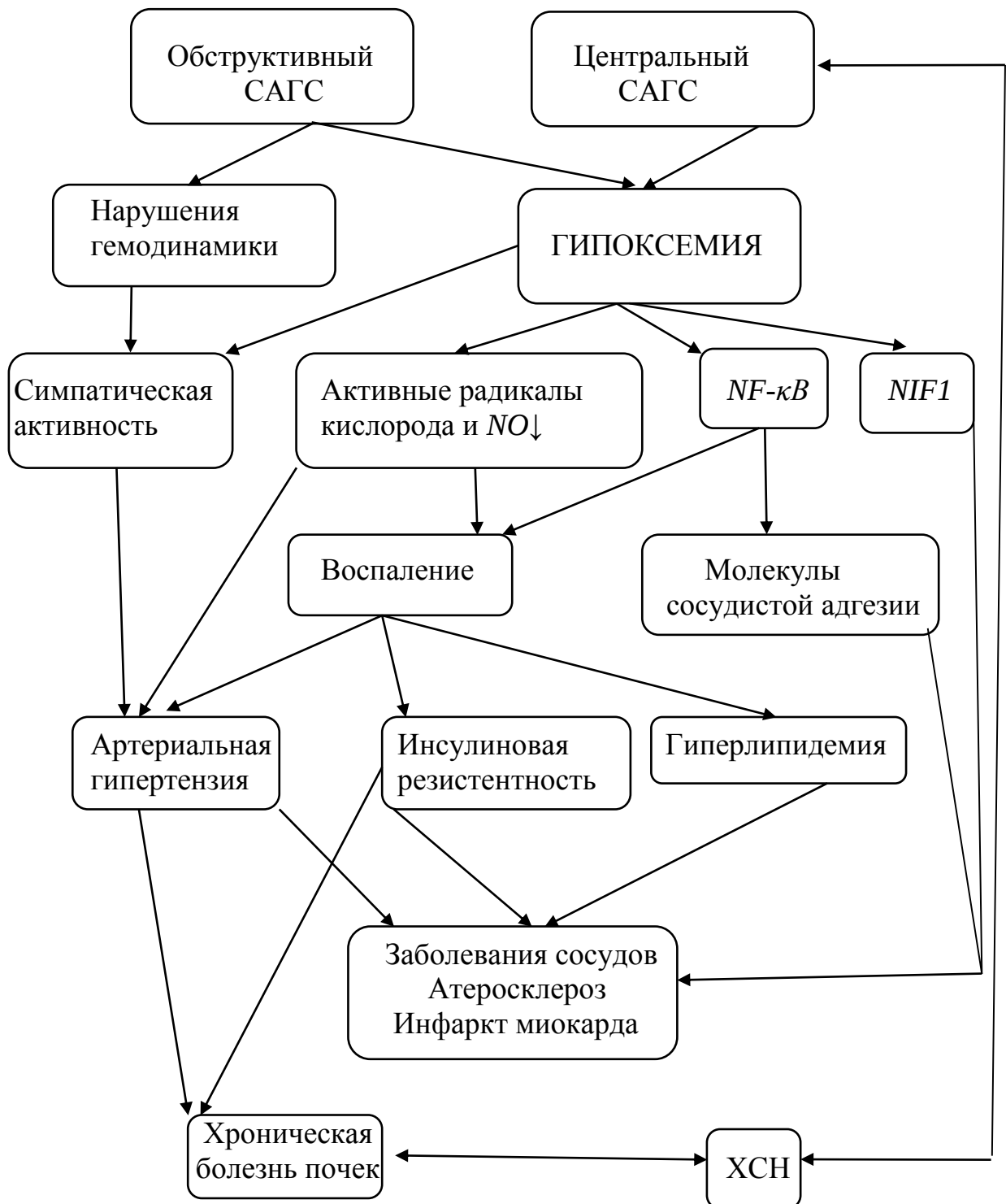
Распространенность САГС в общей популяции довольно высока. По статистике, это состояние вне зависимости от степени тяжести встречается у 17% взрослого населения, а средняя и тяжёлая степень в совокупности – у 5,7% [204]. По другим данным, представленность САГС средней степени может колебаться в пределах от 1 до 14% [33]. Эти данные позволяют предполагать наличие САГС, по крайней мере, лёгкой степени у одного из пяти взрослых, а средней степени – у одного из 15 [164].

С учётом патогенетических механизмов развития САГС принято подразделять на следующие формы: обструктивную, центральную и комплексную. Подробная информация, посвящённая каждой из них будет представлена в следующих разделах.

Далее рассмотрим основные предполагаемые патогенетические механизмы, находящиеся в основе взаимоотношений между САГС и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (рисунок 1).

Больные с САГС имеют множество биохимических и гемодинамических нарушений [44]. Эпизоды апноэ-гипопноэ обструктивного типа приводят к резкому снижению внутригрудного давления, в результате увеличивается венозный возврат и происходит кратковременное смещение внутрижелудочковой перегородки влево, меняется трансмуральное давление, уменьшается наполнение ЛЖ, увеличивается потребность миокарда в кислороде и возникает ишемия [171, 196]. Кроме того, гемодинамические расстройства и миокардиальный стресс от часто возникающих пробуждений приводят к возрастанию эффектов катехоламинов на центральные и периферические хеморецепторы [181]. Гипоксемия и избыток углекислого газа способствуют хеморефлекс-опосредованному росту симпатической активности с последующим сужением сосудов, учащением сердечного ритма [182], повышением артериального давления (АД) [39, 112, 118].

Изменения оксигенации и внутригрудного давления также связаны с остро возникающим сужением лёгочных сосудов сопротивления. Во время появления дыхательных пауз повышается давление в стволе лёгочной артерии, к этому предрасполагают: прогрессирующая гипоксемия, пониженное внутригрудное давление, увеличение выброса крови правым желудочком и снижение податливости левого предсердия и ЛЖ [72].



Примечание. NO – оксид азота, NF-κB – ядерный фактор каппа В, NIF1 – индуцируемый гипоксией фактор 1.

Рисунок 1. Патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимоотношений САГС и сердечно-сосудистых заболеваний, по Jaffe L.M. et al., 2013 [85]

Кроме того, под воздействием гипоксии в клетках стимулируются универсальные транскрипционные факторы (индуцируемый гипоксией фактор 1 и ядерный фактор *каппа В*), регулирующие экспрессию генов, выступающие в роли посредников воспалительного ответа [37, 70]. Этот процесс запускает образование активных форм кислорода, при этом истощается содержание внутрисосудистого оксида азота и снижается эндотелий-опосредованная вазодилатация [58]. Ядерный фактор *каппа В* отвечает за экспрессию цитокинов (фактор некроза опухоли *альфа*, интерлейкины 6 и 8), молекул адгезии (васкулярная молекула клеточной адгезии 1, *E* и *L*-селектины, кластер дифференцировки 54, *CD15*) и фермента циклооксигеназы (циклооксигеназы 1) [82, 166]. Индуцируемый гипоксией фактор 1 стимулирует ангиогенез и может потенцировать развитие атеросклероза, стимулируя кровоснабжение в атеросклеротических бляшках [49, 173, 180, 207]. Воспалительные цитокины увеличивают продолжительность жизни клеток миелоидного ряда, таких как гранулоциты, моноциты и макрофаги, повышая тем самым их функциональный ресурс и поддерживая воспаление [70]. Существует независимая взаимосвязь между САГС и повышенным уровнем С-реактивного белка, интерлейкинов 6, 8, 18, фактором некроза опухоли *альфа*, гомоцистеина, лептина и матриксной металлопротеиназы-9 [203, 44, 99, 100, 202, 122].

Выраженность десатурации оксигемоглобина коррелирует с содержанием фактора некроза опухоли *альфа* и интерлейкина 6, с цитокинами и повышенной функцией базальных *бета*-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа [193, 134, 84, 163, 151]. Как известно, хроническое воспаление лежит в основе повреждения эндотелия. В группе больных, страдающих САГС, в отличие от не имеющего такового, регистрируется повышенный уровень циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток. Это явление коррелирует с одним из маркёров эндотелиальной дисфункции – аномальной поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии [57]. Увеличение толщины комплекса интима-медиа и связанные с этим повышенные уровни С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и

8 также имеют тесную корреляционную взаимосвязь с продолжительностью десатурации оксигемоглобина во время сна [53, 133].

Артериальная гипертензия и САГС

В крупных одномоментных поперечных и длительных исследованиях показано наличие тесной корреляционной связи между САГС и АГ независимо от других вмешивающихся факторов [144, 117, 108, 41]. В большом проспективном исследовании продемонстрирована тесная ассоциация между САГС и развитием АГ [155]. Характерной чертой апноэ-индуцированной АГ считается нарушение циркадного ритма АД с недостаточным его снижением во время сна. Этот факт может указывать на наличие определённой взаимосвязи между рассматриваемыми состояниями [119]. САГС диагностируется более чем у 80% больных с резистентной АГ [117].

Преходящая гипоксия и реоксигенация, а также гемодинамические нарушения и частые пробуждения приводят к снижению уровня оксида азота, повышению уровня катехоламинов и системного АД [182]. Все перечисленные выше изменения оказываются частично обратимыми под воздействием специального лечения [32], к которому относится неинвазивная вентиляция лёгких положительным давлением – так называемая *PAP*-терапия (от англ. *positive airway pressure*). Существует несколько режимов *PAP*-терапии. Наиболее изученным при САГС является постоянный режим, при котором подаётся одинаковое по уровню положительное давление на вдохе и выдохе – *CPAP*-терапия (от англ. *continuous positive airway pressure*). В середине 1990-х годов появились устройства, способные проводить автоматическую титрацию положительного давления – *APAP*-терапия (от англ. *autotitrating positive airway pressure*). Это лечение проводится во время сна и направлено на предотвращение коллапса верхних дыхательных путей, нормализацию процесса газообмена в лёгких. В многочисленных, хорошо спланированных, рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что проведение такого лечения особенно важно при резистентной АГ [184, 61, 156].

Существование резистентной АГ, в значительной мере, патогенетически обусловлено развитием гиперальдостеронизма. Одним из его проявлений является отёк мышечной ткани в области шеи, что может привести к увеличению обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки. Растёт число публикаций, подтверждающих тот факт, что блокада выработки альдостерона у пациентов с резистентной АГ приводит не только к снижению АД, но и к уменьшению степени тяжести САГС [162, 55, 190]. Взаимоотношения между САГС и АГ остаются до конца не изученными.

Ишемическая болезнь сердца и САГС

Роль САГС в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо изучена [175, 124, 170]. Это состояние с высокой частотой встречается среди больных, госпитализированных в стационар с диагнозом острый инфаркт миокарда, например, в одном исследовании эта цифра составляла 65,7% [110]. Сосуществование ИБС и САГС является предвестником неблагоприятного прогноза. По данным крупного проспективного исследования установлено 70% относительное и 10,7% абсолютное увеличение риска наступления летального исхода или развития сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, имеющих ИБС и САГС, по сравнению с теми, кто страдает только ИБС [136]. В другом исследовании показано, что наличие САГС у больных с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, ассоциируется с более высокими показателями смертности (38% против 9%), повышенным риском рестеноза стента (24% против 5%), а также повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (37 против 15%) на протяжении одного года [208]. Оптимальное лечение САГС может оказать существенное положительное влияние и на течение рефрактерной стенокардии. Так, в небольшом исследовании, целью которого являлось изучение временной связи между появлением эпизодов апноэ и приступов стенокардии во время сна, было показано, что 9 из 10 больных страдали САГС. Проведение CPAP-терапии сопровождалось не только уменьшением числа эпизодов апноэ за 1 ч

сна, но и устранением эпизодов ишемии миокарда [68]. Кроме того, описана категория больных с САГС, которые испытывают типичные приступы стенокардии, при этом критические стенозы коронарных артерий у них отсутствуют [120]. При САГС повышаются агрегационные свойства крови [145], а именно возрастает агрегация тромбоцитов, повышается содержание факторов свёртывания крови, понижается фибринолитическая активность [169]. Все эти изменения, как известно, предрасполагают к прогрессированию ИБС и рестенозу стентов.

Несмотря на то, что лечение САГС не приводит к обратному развитию ИБС, оно способствует стабилизации общего состояния больного. В таких случаях длительная *CPAP*-терапия существенно уменьшает вероятность развития новых сердечно-сосудистых осложнений [132]. В настоящее время проводится крупное исследование под названием *RICCADSA (Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea)* – рандомизированное воздействие *CPAP*-терапии на течение ИБС и САГС, результаты которого, возможно, смогут дать ответы на вопросы об эффективности этого вида лечения у этой категории пациентов [153].

Хроническая сердечная недостаточность и САГС

По статистике, распространённость САГС при ХСН составляет от 47% до 76% [177, 87, 89, 195]. Вызывает особую тревогу тот факт, что средний ИАГ при этом может достигать высоких значений [87]. Взаимоотношения между САГС и ХСН довольно сложные и до конца не изучены. САГС вызывает целый ряд расстройств, которые потенциально способны привести к развитию или обострению ХСН. Проявления гипоксемии часто усугубляются сосуществующей анемией и связаны с остро возникающим повышением концентрации предсердного натрийуретического пептида, независимо от степени САГС [74]. Кроме того, развитие ХСН на фоне частого сочетания АГ, ИБС и сахарного диабета 2 типа также оказывает негативное влияние на течение САГС.

На фоне САГС отмечается увеличение тонуса симпатической нервной системы, возрастают её влияния на сердце. Повышенный уровень катехоламинов способствует травматизации миоцитов, десенсибилизации сердечных *бета*-адренорецепторов, а также развитию структурных нарушений [64]. Повышенная симпатическая активность ассоциируется с худшим прогнозом при ХСН [45, 96]. В обновлённых рекомендациях Канадского кардиоваскулярного общества (*Canadian Cardiovascular Society*) по ведению больных с ХСН подчёркивается важность своевременной диагностики САГС [129].

ХСН может быть как причиной обструктивного и центрального САГС, так и усугубить его течение. Во время сна, при положении тела на спине происходит перераспределение жидкости и увеличение венозного застоя, увеличивается окружность шеи, повышается резистентность к воздушному потоку, возникает фарингеальный коллапс. Всё выше перечисленное предрасполагает к развитию обструктивной формы САГС [130, 209]. Диастолическая дисфункция ЛЖ тесно коррелирует с обструктивной формой САГС и выраженностью ночной гипоксемии [101, 66, 31, 194]. Встречаемость обструктивной формы САГС среди больных с сохранённой ФВ ЛЖ может достигать 70% [35]. Вместе с тем, характер этой взаимосвязи остаётся неопределённым и может быть связан с ожирением, АГ, ИБС и другими вмешивающимися факторами.

Тяжесть систолической ХСН, определяемая по снижению ФВ ЛЖ, коррелирует с выраженностью центральной формы САГС [149]. Между ХСН и дыханием Чейна-Стокса существует тесная взаимосвязь. В экспериментальных работах, с моделями на животных показано, что при застое в лёгких активизируются ирритантные рецепторы, что проявляется гипервентиляцией и последующим снижением парциального давления углекислого газа в крови. С другой стороны, активизируются рецепторы, вызывающие выраженное ингибирующее действие на дыхательный центр (рефлекс Геринга-Бройера). В результате происходит остановка дыхания, вслед за которой следует период

возбуждения и гипервентиляции, что ещё больше дестабилизирует нарушенную регуляцию дыхания [150, 38]. Кроме того, определённый вклад в патогенез дыхания Чейна-Стокса вносит увеличение времени циркуляции, что обусловлено увеличением сосудистой задержки, изменяющей механизм физиологической обратной связи [60].

Дыхание Чейна-Стокса является мощным независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН [106]. Этот вариант периодического дыхания может проявляться и в дневные часы, особенно при декомпенсации ХСН. Это объясняется повышенным уровнем биохимических маркёров сердечной дисфункции в крови и является независимым предиктором наступления неблагоприятного прогноза [107, 160]. Важно отметить, что классические симптомы дыхания Чейна-Стокса, к которым относится фрагментированный сон, пароксизмальная ночная одышка, ортопноэ, и дневная усталость, могут быть легко интерпретированы как симптомы ухудшения течения ХСН [142]. Своевременное лечение этой разновидности центральной формы САГС приводит к устранению симптомов ХСН и повышает качество жизни пациентов.

Инструментальная диагностика САГС

Серьёзные последствия нелеченного САГС, о которых упоминалось выше, требуют своевременной диагностики этого состояния, золотой стандарт – полисомнография, выполненная в лаборатории сна. В этой методике используется большое количество каналов, регистрирующих физиологические показатели во время сна. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этого метода в диагностике различных нарушений регуляции дыхания во сне это обследование, в силу разных причин, зачастую бывает трудно выполнимо и имеет определённые ограничения [43].

Во-первых, ограниченное количество сомнологических лабораторий и высокая цена исследования делают полисомнографию недоступным для большинства нуждающихся в обследовании. Во-вторых, большое количество датчиков, располагаемых на теле человека, и вынужденное положение на спине

могут оказать влияние на качество сна и результаты обследования. Так, степень тяжести САГС можно переоценить. В силу указанных ограничений разработан целый ряд амбулаторных систем для скрининга САГС [26].

Некоторые устройства записывают информацию с нескольких каналов, включающих паттерн дыхания, дыхательные усилия, пульсоксиметрию, ЧСС или пульсацию периферических артерий. Другие – регистрируют только один сигнал, например, храп или SpO_2 . В целом, использование более сложных устройств позволяет получить более высокие положительные результаты по расчёту предсказывающих значений [118]. Более простые устройства высоко эффективны для исключения САГС (отрицательная прогностическая ценность 96,9%) [174].

Результаты недавно опубликованных исследований показывают, что для отдельной категории пациентов, с высокой предсказывающей вероятностью САГС, диагностика этого состояния с помощью портативных устройств в домашних условиях не уступает полисомнографическому исследованию в лаборатории [139]. Привычные для пациента условия способствуют большей приверженности его к обследованию.

На основании рекомендаций Американской Академии Медицины Сна (*American Academy of Sleep Medicine*) по использованию портативных устройств, их целесообразно использовать для диагностики САГС средней и тяжёлой степени, особенно среди больных с выраженной клинической симптоматикой [182, 46]. Точность определения ИАГ достаточна для постановки диагноза САГС, особенно если применяется ручной подсчёт [46]. Результаты полисомнографии не имеют явных преимуществ перед данными амбулаторного исследования для постановки диагноза САГС, а также для проведения *CPAP*-титрации, особенно среди больных с выраженными клиническими проявлениями этого состояния [47].

1.2. Прогностические показатели неблагоприятного прогноза при обструктивной форме синдрома апноэ-гипопноэ во сне

Обструктивная форма САГС – распространённое клиническое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами апноэ и/или гипопноэ во время сна вследствие обструкции верхних дыхательных путей; ассоциирующееся не только с храпом и дневной сонливостью, а также с высокими показателями заболеваемости сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями [205, 131]. К этому состоянию предрасполагают следующие факторы: аномалии развития скелета, накопление жировой ткани, задержка жидкости в организме, анатомические или функциональные изменения мышц-дилататоров глотки.

Обструктивные эпизоды апноэ-гипопноэ во сне сопровождаются многократно повторяющимися реакциями, среди которых особое значение имеют избыточное отрицательное внутригрудное давление, снижение SpO_2 и кратковременные пробуждения. Последней из них отводится особая роль, объясняющая повышенный риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при этом состоянии. Остаются не уточнёнными причины этого: обусловлен ли этот риск только пробуждением или он связан ещё и с предшествующими нарушениями дыхания, повлекшими за собой изменения газового состава крови и гемодинамики?

Обструктивная форма САГС патогенетически связана с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как АГ, ИБС, нарушения сердечного ритма и проводимости, цереброваскулярная болезнь, а также повышает смертность от их осложнений [68, 31]. Её встречаемость у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 50-70% [205]. В нескольких исследованиях установлена независимая связь между этим состоянием и различными компонентами метаболического синдрома, в частности, с висцеральным ожирением, АГ, инсулиновой резистентностью и нарушением липидного обмена [115]. Результаты эпидемиологических и клинических исследований

также показали независимую ассоциацию с нарушенным метаболизмом глюкозы и повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа [80].

Прогностические показатели риска развития внезапной сердечной смерти при обструктивной форме САГС условно можно разделить на специфические или определяющие степень тяжести этого состояния, и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, ИМТ и др.). К специфическим показателям разные авторы относят не только ИАГ, это может быть степень ночной гипоксемии, выраженность избыточной дневной сонливости и др. В свою очередь, до конца остаётся не ясным, все ли эти показатели оказывают свое действие независимо или являются зависимыми. Доказано существование статистически значимой, независимой взаимосвязи между обструктивной формой САГС и семейным анамнезом ранней смертности от ИБС или внезапной сердечной смерти (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин), отношение шансов составляет 2,13 [68].

По данным часто цитируемого Висконсинского исследования (*Wisconsin Sleep Cohort*), начавшегося в 1988 году [206], у больных обструктивной формой САГС ($n=1522$) в возрасте 30-60 лет, по сравнению с общей популяцией, установлен повышенный риск смертности: от всех причин в 3,8 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-9,0); от сердечно-сосудистых заболеваний в 5,2 раза (95% ДИ 1,4-19,2).

Систематический обзор, объединивший результаты 26 исследований, опубликованных в период с января 1999 до декабря 2011 года показал, что среди специфических показателей существенным предиктором прогноза является только один – расчётный показатель ИАГ [97]. Значимые связи между значением ИАГ и неблагоприятным прогнозом зарегистрированы в 18 исследованиях: в семи из них для смертности от всех причин, в шести – для наступления сердечно-сосудистых осложнений, в трёх – для возникновения инсультов.

В целой серии работ определялись скорректированные коэффициенты риска развития неблагоприятного прогноза при обструктивной форме САГС

различной степени тяжести у пожилых, в возрасте от 65 лет и старше [152, 126, 127, 40]. Так, при лёгкой и средней степени (ИАГ от 15 до 29/ч) этот риск составляет 1,38 (95% ДИ 0,73-2,64), а при тяжёлой степени (ИАГ 30/ч и более) он возрастает до 2,25 (95% ДИ 1,41–3,61) [40, 127]. Показатели пятилетней выживаемости оказываются значительно ниже у больных пожилого возраста со стабильным течением ИБС [152] или перенёсших ишемический инсульт [60], имеющие обструктивную форму САГС (ИАГ 20/ч и более) и не получающие *CPAP*-терапию, по сравнению с не имеющими такового. В первом случае риск составляет 1,13 (95% ДИ 1,05-1,21), во втором – 2,69 (95% ДИ 1,32-5,61).

В упомянутом выше Висконсинском исследовании также анализировалась взаимосвязь между риском наступления сердечно-сосудистой смерти и выраженностью дневной сонливости. Оказалось, что при возрастании ИАГ до 30/ч и более этот риск повышается, причём независимо от наличия или отсутствия избыточной дневной сонливости [69]. В тоже время, избыточная дневная сонливость у пожилых была связана с повышенным риском общей смертности или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [143]. Другие симптомы нарушенного сна, такие как храп, частые пробуждения или раннее пробуждение утром не показали статистической связи с повышенным риском смертности у пожилых.

Совсем недавно опубликованы результаты пятнадцатилетнего наблюдения за многочисленной когортой больных обструктивной формой САГС [69]. Значимыми факторами риска развития внезапной сердечной смерти у этой категории пациентов являются: возраст старше 60 лет (отношение шансов 5,53) и снижение среднего уровня SpO_2 во время сна до 93%, а минимального уровня – до 78% (отношение шансов 2,93 и 2,60 соответственно). Показано возрастание риска внезапной смерти в 1,6 раза при увеличении ИАГ до 20/ч и более. После внесения поправок на другие факторы риска, каждое 10% снижение минимального значения SpO_2 связано с 14% увеличением риска развития фатальной или нефатальной остановки сердца.

Многолетние наблюдения за развитием осложнений и летального исхода у больных с обструктивной формой САГС позволили установить временные интервалы, на протяжении которых они чаще всего возникают. Так, в период между 24.00 и 06.00 ч у них в 6 раз чаще возникал инфаркта миокарда (95% ДИ 1,3-27,3, $p=0,01$) и в 2 раза чаще – внезапная сердечная смерть [67, 102].

Обструктивная форма САГС средней и тяжёлой степени примерно в четыре раза чаще диагностируется среди больных с вазоспастической стенокардией, переживших остановку сердечной деятельности (88,9% против 20,0%; $p=0,001$). На основании полученной статистически значимой корреляционной связи между значениями ИАГ и очень низкочастотными колебаниями сердечного ритма (*very low frequency*) выдвинута гипотеза об определённом вкладе вегетативной нестабильности, возникающей во время сна в совокупность факторов риска неблагоприятного прогноза у этой категории больных [168].

Накапливается всё больше доказательств, подтверждающих вклад САГС в высокую общую смертность не только среди пожилых, но также среди мужчин среднего возраста [161], при этом отношение шансов равно 1,67 [147].

Сложились представления о наличии тесной связи между желудочковыми аритмиями и тяжестью десатурации оксигемоглобина у больных обструктивной формой САГС [176]. Установлено наличие независимой связи между ИАГ и желудочковыми аритмиями не только во время сна, но и в период бодрствования (отношение шансов 1,50 и 1,37 соответственно) [141]. В исследовании с перекрёстным дизайном (*Sleep Heart Health Study*) показано 18-кратное увеличение относительного риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардии на протяжении 90 секунд (физиологически определенный интервал) после эпизодов апноэ обструктивного типа [135]. При этом ни гипоксия, ни кратковременные пробуждения не увеличивали этот риск.

Лечение больных с обструктивной формой САГС следует начинать с общепринятых мероприятий, направленных на снижение массы тела,

прекращение курения [25, 192]. Как уже упоминалось выше, одним из базовых методов терапии этого состояния, является *CPAP*-терапия. В последнее время накапливается всё больше клинических данных, подтверждающих тот факт, что *CPAP*-терапия приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и к снижению риска внезапной сердечной смерти [125, 52, 172]. Ниже перечислены некоторые положительные эффекты этого вида лечения при длительном его применении.

Во-первых, на фоне долгосрочной *CPAP*-терапии снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений [76, 27, 138], в том числе у больных с ожирением [54]. При этом значительно сокращается число компонентов метаболического синдрома, среди которых степень повышения АД, уровень триглицеридов (ТГ) и объём висцерального жира [138, 54]. Повышается чувствительность периферических тканей к инсулину [138]; замедляется прогрессирование эндотелиальной дисфункции [86].

Во-вторых, на фоне долгосрочной *CPAP*-терапии снижается риск сердечно-сосудистой смертности [76, 138], в частности у пациентов в возрасте 65 лет и старше при тяжёлой степени [40, 127], а также при средней и тяжёлой степени у больных, перенёсших ишемический инсульт [126].

В-третьих, на фоне долгосрочной *CPAP*-терапии уменьшается частота ночных приступов стенокардии [27]; предотвращаются рецидивы фибрилляции предсердий после кардиоверсии [172]; улучшается сердечная гемодинамика при ХСН [27, 86]. Кроме того, через три месяца лечения нормализуются параметры вариабельности сердечного ритма во временной и частотной областях при средней и тяжёлой степени [121].

На основе представленных выше данных можно сделать вывод о повышенном риске развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при обструктивной форме САГС у пациентов среднего и пожилого возраста. Более высокий риск развития неблагоприятного прогноза установлен для пациентов с ИАГ 30/ч и более (при тяжёлой степени). Основным или

базовым методом лечения этой категории пациентов является долгосрочная CPAP-терапия.

1.3. Периодическое дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ-гипопноэ как маркёр тяжести хронической сердечной недостаточности

Согласно Фрамингемской модели, у больных АГ на этапах развития и прогрессирования сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний риск развития осложнений и смерти составляет 30% и более, что значительно выше, чем в общей популяции. Эта категория больных нуждается в многокомпонентной медикаментозной терапии и более частом врачебном контроле, цель проведения которого заключается в выявлении дополнительных факторов риска неблагоприятного прогноза и профилактике внезапной сердечной смерти.

В последнее десятилетие всё больше внимание исследователей сосредотачивается на поиске взаимосвязей между этапами формирования сердечно-сосудистого континуума и нарушениями регуляции дыхания во сне [116]. В этом аспекте наименее изученным остаётся дыхание Чейна-Стокса, описанное впервые у больных с застойной сердечной недостаточностью в XIX веке.

В настоящее время этот вариант периодического дыхания считается доказанным маркёром степени тяжести ХСН [116]. По данным разных авторов его частота выявляемости при этом состоянии варьирует в довольно широком диапазоне: от 11,7% до 80,0% [79, 87, 177, 52]. В большинстве исследований участвовали больные с застойной ХСН. Сравнительно меньше опубликовано работ, цель которых заключалась в изучении дыхания Чейна-Стокса при стабильном течении ХСН.

Дыхание Чейна-Стокса представляет собой специфическую форму периодического дыхания, при которой респираторная фаза, характеризующаяся постепенным нарастанием и убыванием амплитуды воздушного потока или

дыхательного объёма (паттерн крещендо-декрещендо) чередуется с эпизодами апноэ или гипопноэ центрального типа [142].

Апноэ центрального типа определяются как эпизоды расстройства дыхания во время сна, при которых отсутствуют как ороназальный поток воздуха, так и дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки. Гипопноэ центрального типа определяются как эпизоды расстройства дыхания во время сна, при которых амплитуда регистрируемого воздушного потока снижается на 50%, а дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки отсутствуют.

Для регистрации дыхания Чейна-Стокса требуется проведение полисомнографического или кардиореспираторного исследования с последующим визуальным анализом полученных результатов. При этом в отчётах рекомендуется указывать длительность и количество респираторных событий, а также длительность цикла периодического дыхания [142].

Цикл периодического дыхания определяется как совокупность длительности двух составляющих: фазы апноэ центрального типа и фазы диспноэ (или гипервентиляции). Сложилось мнение, что цикл периодического дыхания при дыхании Чейна-Стокса, в отличие от других нарушений, более продолжительный и достигает 40 сек (обычно от 45 до 90 сек). Этот количественный критерий, а также специфический паттерн крещендо-декрещендо являются основными при дифференциальной диагностике дыхания Чейна-Стокса [78, 197]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует общепринятое мнение о минимальной продолжительности периодического цикла дыхания при этом паттерне дыхания [142].

В эксперименте на животных показано, что длина цикла периодического дыхания в большей мере определяется скоростью снижения поступления оксигенированной крови от лёгких к мозгу. При увеличении времени кровообращения удлиняется продолжительность периодического цикла и фаза диспноэ, но не продолжительность фазы апноэ [154].

Предрасполагающими факторами возникновения дыхания Чейна-Стокса при ХСН являются: повышенное конечно-диастолическое давления в полости ЛЖ, застой в малом круге кровообращения, активация рецепторов растяжения, гипокания, колебания парциального давления углекислого газа, хроническая гипервентиляция, микропробуждения и избыточная активация симпатoadреналовой системы [200, 199, 28].

Опубликованы неоднозначные данные, касающиеся характера взаимосвязи длительности периодического цикла при дыхании Чейна-Стокса с ФВ ЛЖ. В одном исследовании [128] эта связь была низкой и недостоверной ($r=0,23$; $p=0,14$); в другом – установлены характерные изменения продолжительности длины цикла, фазы апноэ и диспноэ в зависимости от выраженности сердечной дисфункции [197].

Несмотря на столь противоречивые данные, сложилось мнение о независимом характере взаимосвязи между дыханием Чейна-Стокса и сниженной ФВ ЛЖ. Так, вероятность выявления этого паттерна дыхания существенно повышается при снижении ФВ ЛЖ менее 40% (отношение шансов 5,3; 95% ДИ 3,1–9,0). Эта зависимость наблюдалась у одного из трёх пациентов в выборке (чувствительность признака 34%), включавшей лиц в возрасте 80 лет и старше [128].

Остаётся открытым вопрос о влиянии дыхания Чейна-Стокса на смертность больных ХСН. Большинство исследователей рассматривают это нарушение регуляции дыхания как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий летальность в 2-3 раза [183, 165]. По другим данным, дыхание Чейна-Стокса не оказывает существенного влияния на прогноз [127, 128, 75]. В отдельных исследованиях опровергается суждение об ассоциации между этим паттерном дыхания, желудочковыми аритмиями и внезапной сердечной смертью [154].

Вместе с тем, известны данные о возрастании риска неблагоприятных событий во время сна от сердечно-сосудистых причин параллельно с увеличением ИАГ [42], особенно при появлении сопряжённых с апноэ

жизнеугрожающих аритмий. Имеется небольшое количество наблюдений о связи между желудочковыми экстрасистолами и дыханием Чейна-Стокса [113, 154, 167]. Предложена гипотеза о различных механизмах воздействия дыхательного стимула на появление этих аритмий у пациентов с обструктивной и центральной формами САГС при ХСН. Существуют данные, подтверждающие взаимосвязь желудочковых экстрасистол с фазой апноэ при эпизодах апноэ-гипопноэ обструктивного типа и с фазой диспноэ при эпизодах апноэ-гипопноэ центрального типа [167].

Аналогичные данные получены в исследовании, выполненном ранее под руководством О.В. Лышовой [14]. Показано, что при дыхании Чейна-Стокса сравнительно бóльшая доля желудочковых экстрасистол возникает в фазу диспноэ. В то время как при периодических типах дыхания с апноэ обструктивного типа желудочковые экстрасистолы возникают именно в фазу апноэ. При стабильном дыхании на протяжении сна интервалы сцепления желудочковых экстрасистол регистрируются преимущественно по ходу экспираторной фазы дыхательного цикла.

В другом исследовании изучалась частота выявляемости эпизодов апноэ обструктивного и центрального типов у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих нарушения регуляции дыхания во сне [12]. Показано, что среди пациентов со средней и тяжёлой степенью САГС встречаемость эпизодов апноэ обструктивного типа составляла в среднем 66% (от 55 до 88%) и 90% (от 49 до 100%) соответственно, центрального типа – 33,5% (от 12 до 50%) и 10% (от 0 до 51%), дыхание Чейна-Стокса определялось у 19 и 13% соответственно.

Сведения о встречаемости эпизодов апноэ-гипопноэ обструктивного и центрального типа при ХСН немногочисленны. Например, в одном ретроспективном исследовании ($n=223$) их частота выявления составила 84 и 0,4% соответственно [154].

В последние годы публикуются противоречивые данные об эффективности устранения дыхания Чейна-Стокса при проведении *CPAP*-терапии у больных ХСН [88, 178]. Под воздействием такого лечения при

центральной форме САГС улучшается ночная оксигенация крови, снижается уровень норадреналина, повышается ФВ ЛЖ. Однако такое лечение при ХСН не устраняет эпизоды апноэ центрального типа и не оказывает влияния на продолжительность жизни пациентов. Отсутствие эффективности объясняется развитием АГ и снижением сердечной деятельности, что чаще наблюдается при высоких уровнях лечебного давления. В этой связи рекомендуется пробное проведение *CPAP*-терапии с лечебного давления не более 5 гПа [88].

Поиск альтернативных методов лечения центральных форм нарушений регуляции дыхания при ХСН продолжается. Более эффективными могут оказаться приборы, создающие двухуровневое положительное давление воздуха (разное для вдоха и выдоха) или адаптивная сервовентиляция [154, 29]. Подходы к респираторной поддержке больных с дыханием Чейна-Стокса, хронической систолической сердечной недостаточностью и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, возникшими на фоне постинфарктного кардиосклероза остаются спорными.

В заключение отметим, что результаты долгосрочных наблюдений, посвящённые изучению прогностической значимости дыхания Чейна-Стокса у больных ХСН противоречивы. Больше вероятности, что к этому состоянию следует относиться как к новому кардиоваскулярному фактору риска, а не просто как к компенсаторной реакции организма на гемодинамические изменения и случайной диагностической находке.

1.4. Комплексная форма синдрома апноэ-гипопноэ сна: определение понятия, патогенез, факторы риска, распространённость, клинические характеристики и лечение

Комплексная форма САГС – особая разновидность нарушений регуляции дыхания центрального типа, возникающая на фоне проведения лечебных мероприятий, направленных на ликвидацию симптомов обструктивной формы САГС. При этом эффективно устраняются лишь обструктивные эпизоды апноэ-гипопноэ, а центральные – остаются устойчивыми к лечению или вновь возникшими. Также допускается развитие периодического дыхания Чейна-Стокса. Резидуальный (или остаточный) ИЦА должен составлять 5/ч и более. Эпизоды апноэ-гипопноэ центрального типа могут появиться на фоне любого из ниже перечисленных методов лечения: трахеостомия [77, 63], CPAP-терапия [120] или при использовании устройства *E0470* [158], после хирургических операций на верхней и нижней челюсти [48], при применении устройств, выдвигающих нижнюю челюсть вперёд [73].

Понятие о комплексной форме САГС или синдроме комплексного апноэ сна появилось сравнительно недавно – в 2006 году [137]. Ранее для описания этого состояния пользовались такими понятиями, как «феномен центральных апноэ, индуцированный лечением» [77, 187] и «комплексные нарушения дыхания во сне» [71].

Разногласия по поводу терминологии остаются. Так, одни исследователи относятся к этому состоянию как к самостоятельному заболеванию [158]. Другие, напротив, не считают его таковым, поскольку он наблюдается среди больных с различными по этиологии заболеваниями, при этом может самостоятельно купироваться и не иметь каких-либо серьёзных последствий [123].

В настоящее время точные механизмы развития комплексной формы САГС остаются до конца не изученными. Полагают, что для его развития должна существовать двойная причинно-следственная связь, включающая

анатомо-физиологическую склонность к обструктивной форме САГС в сочетании с хеморефлекторной дисфункцией, приводящей к нестабильности центральной регуляции дыхания [198]. Нарушенная регуляция центральных механизмов с высокой хемочувствительностью, близость точки порога апноэ во сне к парциальному напряжению углекислого газа при пробуждении, низкий порог пробуждения, и неполный контроль обструкции – всё это может внести свой вклад в развитие этого состояния в различных клинических условиях [56]. Изменения в экскреции углекислого газа происходят в связи с изменением рельефа верхних дыхательных путей [179]. На фоне применения *CPAP*-терапии верхние дыхательные пути открываются, в результате из дыхательной системы эффективно устраняется высокое сопротивление. Улучшается выделение углекислого газа и может возникнуть гипокапния, при этом следует ожидать прекращения дыхательных усилий [98].

Среди пусковых факторов развития комплексной формы САГС обсуждаются следующие: неадекватная или чрезмерная титрация при *CPAP*-терапии, значительная утечка воздуха из-под маски, снижение качества сна. Механизмы развития перечисленных состояний изучены недостаточно. Например, одной из причин неадекватной титрации может быть активация рецепторов растяжения лёгких, что подавляет центральный выходной сигнал (респираторную двигательную реакцию). Кроме того, при утечке воздуха из-под маски или при возникновении дыхания через рот на высоком уровне вентиляции может возникнуть быстрое удаление углекислого газа из анатомического мертвого пространства. Индивидуальная непереносимость, проявляющаяся в виде снижения качества сна обусловлена возрастанием числа микропробуждений в его нестабильную фазу [94, 140]. Все эти механизмы могут вносить определённый вклад в увеличение числа эпизодов апноэ-гипопноэ центрального типа.

Большая часть эпизодов апноэ-гипопноэ центрального типа при комплексной форме САГС возникает во время начала *CPAP*-терапии и является временным событием. Опыт показывает, что они могут исчезнуть при

долгосрочной терапии. В других случаях, они сохраняются несмотря на продолжительное лечение, это так называемые *CPAP*-устойчивые апноэ центрального типа. В отдельных случаях эпизоды апноэ-гипопноэ центрального типа не регистрируются в начальной фазе *CPAP*-титрации, но появляются только после длительного применения этих устройств. Предполагается, что к таким эпизодам следует относиться как к доброкачественным и кратковременным феноменам [51]. Больные, не отвечающая на *CPAP*-терапию или имеющие *CPAP*-устойчивые апноэ центрального типа могут иметь изначально более высокую избыточную дневную сонливость, невысокие значения ИМТ и более тяжёлую степень обструктивной формы САГС, по сравнению с теми, у которых наблюдается положительная динамика на фоне *CPAP*-терапии (*CPAP*-респондеры).

Общими факторами риска развития комплексной формы САГС являются: систолическая ХСН, фибрилляция предсердий, цереброваскулярные заболевания, а также использование опиоидных наркотических средств [51, 111, 104, 91, 50]. Распространённость и естественное течение комплексной формы САГС изучались во многих работах. По статистике, распространённость этого состояния весьма вариабельна и составляет от 1 до 20%. Такой большой разброс, вероятно, связан с генетическими, экологическими и культуральными различиями. Кроме того, полученные значения напрямую зависят от применяемых диагностических критериев. Большинство опубликованных исследований на эту тему имеют определённые недостатки. К ним относятся: ретроспективный дизайн исследования, небольшая выборка больных, проведение анализа на протяжении того периода ночного сна, когда проводилась титрация.

Опубликованы результаты когортного исследования 192 больных с декомпенсированной ХСН и обструктивной формой САГС средней и тяжёлой степени [31]. При начальной титрации комплексная форма САГС развилась у 37% ($n=70$). У одной половины из них (49%; $n=34$) резидуальный ИЦА составил $\geq 15/ч$, у другой половины – он колебался в пределах от 5 до 14/ч.

Примечательно, что в этой работе авторы использовали более жёсткие критерии для диагностики САГС. Несмотря на то, что больные, у которых это состояние развилось, характеризовались более высоким функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации (*New York Heart Association, NYHA*), при этом они реже использовали диуретики, а их уровень диастолического АД был ниже.

По данным большинства исследований, комплексная форма САГС чаще встречается среди мужчин среднего возраста [111, 137]. В ретроспективном исследовании, проведённом среди жителей Японии, имеющих обструктивную формой САГС, выявляемость этого состояния оказалась наиболее низкой и составила 5,3% среди мужчин и 1,1% среди женщин [60].

Клинические проявления при этом состоянии схожи с теми, которые отмечаются при обструктивной форме САГС [137, 111, 51, 60, 201]. Так, эта категория больных довольно часто страдает ожирением. В большинстве эпидемиологических исследований, не было обнаружено существенных различий между группами пациентов, имевших эти две формы САГС с различным ИМТ [111, 51, 60, 156]. Хотя в отдельных исследованиях показано, что пациенты с комплексной формой САГС могут иметь тенденцию как к более высоким, так и к более низким значениям по этому показателю [79, 201]. Возможно, эти различия обусловлены национальными особенностями.

Чрезмерная дневная сонливость, как правило, не характерна для пациентов с комплексной формой САГС [104], так средний балл по Эпвортской шкале дневной сонливости в этом исследовании равнялся 10 (межквартильный размах 9-13 баллов).

По мнению большинства, выявить определённые различия между комплексной и обструктивной формами САГС при использовании только диагностической полисомнографии довольно сложно. Тем не менее, некоторые особые полиграфические характеристики могут иметь место. В ретроспективном исследовании, включавшем 297 больных, которым выполнялась титрация лечебного давления на фоне *CPAP*-терапии по поводу

обструктивной формы САГС, у 17 из них развилась комплексная форма [201]. Эта категория пациентов не отличалась от остальных по ИАГ, а также по отдельно рассчитанным индексам центральных и обструктивных апноэ, по 3% индексу десатурации кислорода, по совокупной доле времени сна с уровнем SpO_2 ниже 90%; по структуре сна и индексу микропробуждений. При сравнении индексов дыхательных нарушений в зависимости от положения тела или с учётом стадий сна, оказалось, что значения суммарного ИЦА и значения ИЦА, определённого при положении на спине во время парадоксальной фазы сна, были значительно выше у больных с комплексной формой САГС, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных с обструктивной формой САГС.

В целом ряде исследований показано, что больные с комплексной формой САГС имеют, как правило, более высокие значения ИАГ, ИЦА [137, 111, 59], а также индекса микропробуждений [41]. Подмечено преобладание эпизодов апноэ-гипопноэ центрального типа в парадоксальную фазу сна. На фоне *CPAP*-терапии, в период титрации лечебного давления, отмечается явное снижение значений ИАГ при обструктивной форме САГС, но не при комплексной форме. В таких случаях обычно наблюдается неполное разрешение, имеющихся нарушений регуляции дыхания во сне.

Сохранение эпизодов апноэ на фоне проводимой терапии, вероятно, может быть связано с неблагоприятным прогнозом [114, 148]. Основными задачами, которые преследуются при выборе лечебной тактики этой категории пациентов являются: нормализация значений ИАГ и структуры сна для того, чтобы уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также повысить качество жизни. По-прежнему, *CPAP*-терапия остаётся терапией первой линии в лечении комплексной формы САГС.

Кроме того, известны и альтернативные методики, в их числе: адаптивная сервовентиляция [157], создание двухуровневого положительного давления в дыхательных путях [93, 105], дополнительная подача кислорода [103],

углекислого газа [199, 188, 189] или использование лекарственных препаратов, в частности ацетазоламида [185, 90].

Остаётся открытым вопрос о том, существуют ли какие-либо предикторы того, что эпизоды апноэ-гипопноэ центрального типа могут развиваться на фоне *CPAP*-терапии, или они исчезнут с течением времени? Какая продолжительность времени необходима для адаптации к лечению? Известно, что пациенты, имеющие негативный опыт при первом использовании аппарата имеют худшую приверженность к лечению и в дальнейшем. Они, как правило, отказываются от проводимой терапии. Таким образом, в большинстве случаев комплексная форма САГС является временной. Эпизоды апноэ-гипопноэ центрального типа исчезают после непрерывного продолжительного применения неинвазивной респираторной поддержки.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных и принцип разделения на группы

Работа основана на результатах обследования 148 больных (все мужчины) в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст $53,4 \pm 9,1$ лет), которые проходили обследование и лечение в терапевтическом отделении госпиталя Федерального казённого учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Воронежской области» (начальник, полковник внутренней службы, д.м.н. Смольянинов С.В.) с 2010 по 2014 гг. Все больные дали информированное согласие на проведение исследования. На рисунке 2 схематично представлены его этапы.

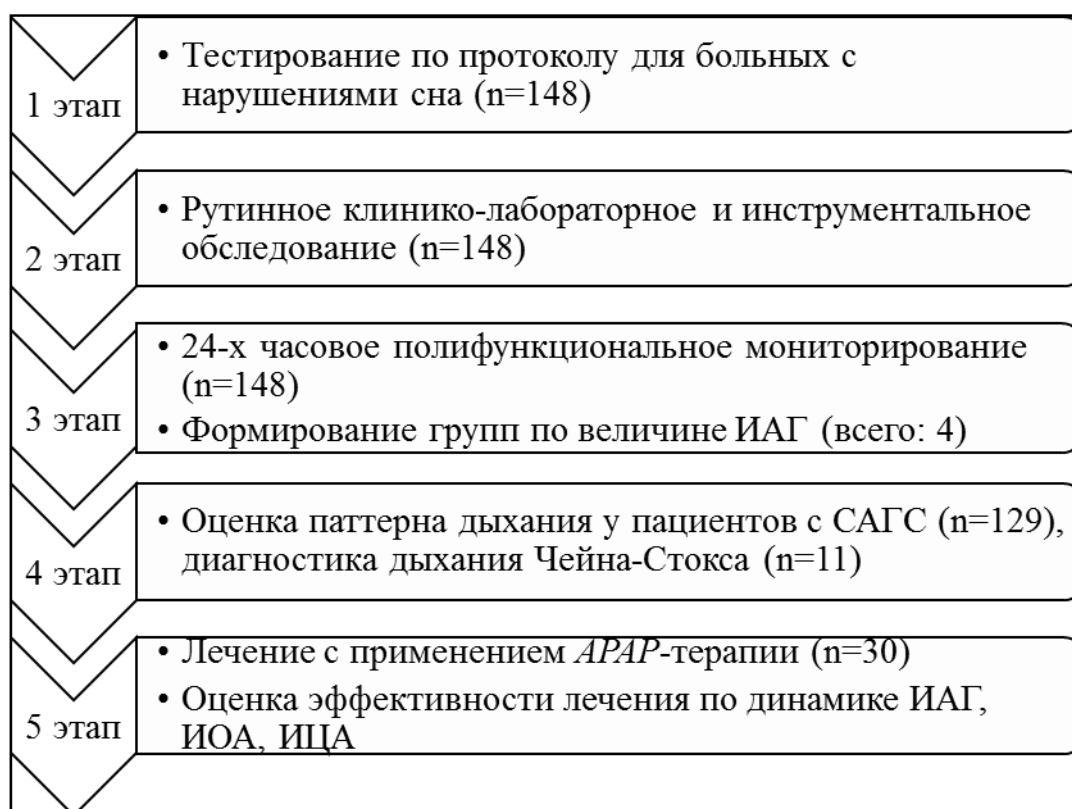


Рисунок 2. Этапы исследования

Критерии включения в исследование: больные с АГ и синусовым ритмом, имеющие одно или несколько АКС. Это могли быть заболевания сердца, периферических артерий, почек, цереброваскулярная болезнь. Давность перенесённого инфаркта миокарда и инсульта – шесть месяцев и более.

Критерии исключения из исследования: больные с АГ, имеющие фибрилляцию-трепетание предсердий персистирующей или постоянной формы, а также декомпенсированная ХСН; наличие в анамнезе буллёзной болезни лёгких, пневмоторакса; предшествующие хирургические вмешательства на мозге, среднем или внутреннем ухе, нарушение целостности барабанной перепонки.

Повышение АД (≥ 140 и 90 мм рт.ст.), по данным амбулаторных карт, впервые было отмечено от двух лет до 20 лет назад. В анализируемой выборке с различной частотой встречались заболевания сердца (96%; $n=142$), периферических артерий (32%; $n=47$), цереброваскулярная болезнь (29%; $n=43$), сахарный диабет 2 типа и диабетическая нефропатия (22%; $n=32$), хроническая почечная недостаточность с уровнем сывороточного креатинина >133 мкмоль/л (3%; $n=4$). Причём, только одно из указанных выше АКС диагностировалось у одной половины больных (47%; $n=70$), а сочетание нескольких АКС – у другой половины. Так, сочетание двух АКС имело место у 49 (33%) больных, трёх АКС – у 21 (14%), четырёх АКС – у 8 (5%). Подробная характеристика АКС в обследуемой выборке представлена в таблице 1.

Обратим внимание, что у 85 (60%) больных в анамнезе инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев: из них Q и не Q -образующий – у 33 (39%) и 52 (61%) соответственно. В анамнезе у 41 (48%) больного – хирургическая реваскуляризация миокарда (давность от 3-х месяцев до 10 лет) – аорто- и маммарокоронарное шунтирование (24%; $n=10$) или чрескожная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий (76%; $n=31$). У одного больного с симптомным поражением периферических артерий в анамнезе ампутация обеих нижних конечностей до уровня верхней трети бедра с последующим протезированием. Нефатальную остановку сердечной

деятельности пережили 5 (3% от общего числа) больных. Ожирение 1-3 степени выявлялось у 87 (59%), избыточная масса тела – у 52 (35%), нормальная масса тела – у 9 (6%).

Таблица 1.

Ассоциированные клинические состояния у обследованных ($n = 148$)

Нозология	Кол-во, n (%)
ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, из них:	142 (96)
постинфарктный кардиосклероз	85 (60)
коронарная реваскуляризация в анамнезе	41 (29)
Хроническая сердечная недостаточность (по <i>NYHA</i>), из них:	148 (100)
II ФК	131 (89)
III ФК	17 (11)
Цереброваскулярная болезнь	43 (29)
Симптомное поражение периферических артерий	47 (32)
Сахарный диабет 2 типа и диабетическая нефропатия	32 (22)
Хроническая почечная недостаточность, сывороточный креатинин >133 мкмоль/л	4 (3)

Все больные получали комбинированную медикаментозную терапию, в состав которой входили антигипертензивные, антиангинальные, гиполипидемические препараты и дезагреганты. На фоне проводимой терапии у половины из них наблюдалась АГ 2-й степени (47%; $n=69$), у каждого третьего – АГ 1-й степени (36%; $n=54$). АГ 3-й степени регистрировалась у подавляющего меньшинства (17%; $n=25$).

Согласно результатам полифункционального мониторингирования, а именно значениям ИАГ, все обследованные разделены на 4 группы (рисунок 3).

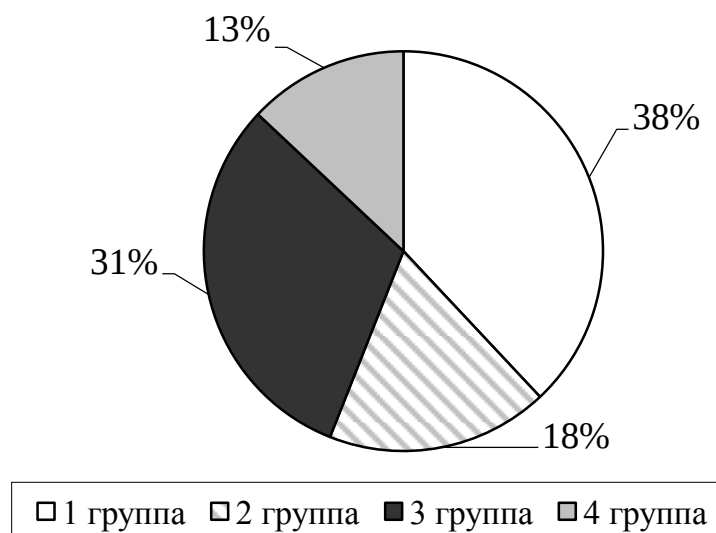


Рисунок 3. Распределение больных по группам с учётом значений индекса апноэ-гипопноэ

1-ю группу составили 56 (38%) больных с лёгкой степенью САГС (ИАГ 5–14/ч), 2-ю группу – 27 (18%) со средней степенью САГС (ИАГ 15–29/ч), 3-ю группу – 46 (31%) с тяжёлой степенью САГС (ИАГ 30/ч и выше), 4-ю группу – 19 (13%) больные без САГС. Анализируемые группы репрезентативны по возрастному признаку, но отличались по значениям ИМТ (таблица 2).

Таблица 2.

Общая характеристика обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатели	1 группа $n=56$	2 группа $n=27$	3 группа $n=46$	4 группа $n=19$
Возраст, лет	54,3±9,2	52,0±8,7	52,4±8,5	55,3±9,2
ИМТ, кг/м ²	29,6±3,8	32,3±4,6	35,7±6,2*	27,5±4,1
ИАГ, в час	8,0±2,9	20,0±4,4	54,8±15,8	2,3±1,1

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий между 3-й группой и остальными по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Согласно данным, представленным в таблице 2 усреднённые значения ИМТ достигали наибольших значений в 3-й группе, а наименьших – в 4-й,

различия статистически достоверны. Вместе с тем, количество больных с ожирением любой степени было выше во 2-й и 3-й группах и равнялось, соответственно, 81% ($n=22$) и 80% ($n=37$), тогда как в 1-й и 4-й группах – 46% ($n=26$) и 10% ($n=2$); $p<0,01$ в обоих случаях.

Всем обследованным проводили рутинное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также тестирование по протоколу обследования больных с нарушениями сна. В его состав входят: анкета скрининговой диагностики САГС, Эпвортская шкала дневной сонливости, оценка субъективных характеристик сна, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Клинико-лабораторное обследование заключалось в анализе жалоб, вредных привычек, данных анамнеза заболевания и жизни, наследственного анамнеза; результатов общего анализа крови, анализа мочи, биохимического анализа крови.

В периферической крови учитывали уровень общего холестерина (целевые значения $<4,5$ ммоль/л), ХС-ЛПНП ($<2,5$ ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП >1 ммоль/л), ТГ ($<1,7$ ммоль/л), глюкозы натощак ($<6,0$ ммоль/л), креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, аспартатовой и аминокислотной аминотрансфераз.

Выполнялись следующие инструментальные методы обследования: электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях (*Shiller Cardiovit AT-1, Швейцария*); трансторакальная импульсная доплер-эхокардиография; 24-х часовое полифункциональное мониторирование.

У больных с САГС средней и тяжёлой степени (ИАГ ≥ 15 /ч), давших согласие и при отсутствии противопоказаний проводили краткосрочную оценку эффективности АРАР-терапии.

2.2. Протокол исследования больных с нарушениями сна

Протокол исследования больных с нарушениями сна опубликован на сайте сомнологического центра МЗ и СР РФ [17].

2.2.1. Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне

Анкета для скрининга больных при подозрении на наличие САГС [5] состоит из семи вопросов о наличии или отсутствии таких состояний, которые наиболее часто встречаются при этом. Наличие каждого из четырёх состояний, таких как храп, дневная сонливость, утренняя головная боль и АГ принимается равным по одному баллу. Другие специфичные для САГС феномены, такие как превышение утреннего диастолического АД над вечерним и диастолическое АД, превышающее 100 мм рт.ст. оцениваются в два балла. Высокоспецифичные для этого синдрома проявления – замеченные остановки дыхания во время сна и наличие дневной сонливости в состоянии активного бодрствования оцениваются в три балла. В результате, если больной получает четыре балла, то с вероятностью 96% его можно отнести в группу с апноэ, а с вероятностью 0% – в группу без нарушений дыхания во сне [5]. Апробирование и валидизация этой анкеты проводилась на больных с неврологическими заболеваниями [8].

2.2.2. Эпвортская шкала дневной сонливости

Для оценки выраженности дневной сонливости использовали русскоязычную версию Эпвортской шкалы (*Epworth sleepiness scale*) [92].

Эпвортская шкала позволяет уточнить особенности дневной сонливости по восьми различным жизненным ситуациям, например, в расслабленном состоянии или при активной деятельности. Причём, если анкетированный не оказывался в описанных выше условиях, то ему необходимо дать предположительный ответ.

Варианты ответов: никогда не усну (0 баллов), небольшой шанс уснуть (1 балл), умеренный шанс уснуть (2 балла), высокий шанс уснуть (3 балла).

При тестировании испытуемый выбирает необходимое число баллов, наиболее соответствующих его сонливости в указанных ситуациях, и заполняет

соответствующую графу в таблице. По окончании тестирования эти баллы суммируются. Разброс значений может достигать от 0 до 24 баллов. Суммарный балл 0-10 отражает нормальные значения, 11-15 – избыточную дневную сонливость, 16-24 – выраженную дневную сонливость [92].

2.2.3. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

Для скринингового выявления нарушений сна применили анкету балльной оценки субъективных характеристик сна [17]. Больному предлагается самостоятельно оценить (от 0 до 5 баллов) следующие шесть показателей: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений и качество утреннего пробуждения. Варианты ответов отражают градацию выраженности признака и кодируются по убыванию тяжести симптома от одного балла (очень долго, очень короткий, множественные, очень плохо) до пяти (мгновенно, очень долгий, нет, отлично).

При интерпретации результатов рассчитывается суммарная оценка субъективных характеристик сна. Выделяются три области значений: 22 балла и выше – «норма» (сон оценивается как нормальный), 18 баллов и менее – сон нарушен, 19-21 балл – пограничные значения.

2.2.4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии разработана для скринингового выявления тревоги и депрессии в условиях соматического стационара и у амбулаторных больных [211].

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: «тревога» (нечётные пункты – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и «депрессия» (чётные пункты – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений: 0-7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8-10 баллов – субклинически выраженная тревога и/или депрессия; 11 баллов и более – клинически выраженная тревога и/или депрессия.

2.3. Импульсная доплер-эхокардиография

Визуализацию сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики проводили с помощью ультразвукового аппарата *Hitachi EUB-7000* (Япония) в двухмерном и М-модальном режимах. Учитывались следующие параметры: диаметр аорты и левого предсердия; конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ, толщину его задней стенки и межжелудочковой перегородки. Расчёт фракции выброса ЛЖ проводился по формуле Тейхольца. Использовалась доплерэхокардиография с целью измерения трансмитрального потока в диастолу: трансмитральный ток крови – максимальная скорость пассивного втекания (пик Е) и скорость активного потока в систолу предсердий (пик А); отношение Е/А. О наличии гипертрофии ЛЖ судили по индексу массы миокарда ЛЖ, который вычисляли с помощью универсального медицинского калькулятора, разработанного на кафедре терапии и кардиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» [21].

2.4. Динамическое мониторирование физиологических показателей в условиях привычной жизнедеятельности обследуемого

2.4.1. Динамическая электрокардиография

В режиме свободной активности проводили 24-х часовое мониторирование ЭКГ на отечественной портативной системе «Кардиотехника» (ЗАО ИНКАРТ, Санкт-Петербург). Пациенту устанавливали портативный монитор, в котором применялась система 3-х канальной электрокардиограммы (ЭКГ): V4м, У, V6м («Кардиотехника-04-3PM») или 12-канальной ЭКГ («Кардиотехника-07»). Обработка полученных результатов осуществлялась на программном обеспечении «*KT Result 3*», версия 3.4.206.

Полифункциональная мониторограмма разделялась на периоды сна и бодрствования. Начало и окончание сна определяли объективно по изменению

характера сигналов, записанных синхронно с датчиков актограммы, реопневмограммы и ЭКГ [13]. В протокол исследования включались лестничные пробы для расчёта субмаксимальной ЧСС и оценке толерантности к физической нагрузке.

При анализе динамической ЭКГ учёту подлежали следующие показатели: 1) ритм сердца; 2) средние, минимальные и максимальные значения ЧСС за 1 мин отдельно в дневные и ночные часы; 3) видовые и количественные характеристики нарушений ритма сердца и проводимости; 4) наличие или отсутствие ишемических изменений *ST*-сегмента при нагрузке или в покое; 5) суммарную длительность скорректированного *QT*-интервала продолжительностью 450 мсек и более.

Оценку градаций желудочковых аритмий проводили по *M. Ryan* (1975), при частоте регистрации $>10/ч$ их относили к частым; оценку циркадной динамики нарушений ритма – по Л.М. Макарову (1996).

2.4.2. Кардиореспираторное мониторирование на протяжении сна

Кардиореспираторное мониторирование на протяжении сна проводили с помощью указанных выше отечественных портативных систем с полифункциональными возможностями. Кроме ЭКГ, на протяжении 24-х часов, регистрировали интегральную реопневмограмму с нижних отделов обоих лёгких, двигательную активность и положение тела пациента с помощью акселерометра, встроенного в регистратор («Кардиотехника 04-3PM») или выносного («Кардиотехника – 07»). Перед сном, пациент самостоятельно накладывал дополнительные датчики (после предварительного инструктажа): портативный пульсоксиметр на палец и одноразовый носовой катетер для регистрации потока воздуха и звуковых явлений (храпа) при дыхании.

Применение портативных мониторов для изучения нарушений регуляции дыхания во сне ограничивается следующими причинами: стадии сна и активационный характер эпизодов апноэ не изучается, диагностика гипопноэ может быть затруднительна. В то же время, эта методика позволяет проводить дифференцировку эпизодов апноэ на типы, уточнять связь респираторных

событий с положением тела обследуемого в постели и с нарушениями сердечного ритма, определить базовый уровень SpO_2 и выраженность гипоксемии. Как уже упоминалось выше, портативные устройства более доступны для большинства пациентов, а полученные данные требуют меньших затрат и времени на обработку.

Определяли следующие показатели: общую продолжительность сна; количество, продолжительность и тип эпизодов апноэ за каждый час сна; ИАГ; уровень SpO_2 – базовый, минимальный и средний; выраженность десатурации в каждом эпизоде апноэ; наличие храпа.

Для определения степени тяжести САГС учитывали значения ИАГ. Вычисления производятся по формуле [10]: ИАГ = количество апноэ и гипопноэ / общая продолжительность сна (мин) $\times$ 60.

Итак, ИАГ – это число апноэ и гипопноэ, продолжительность которых составляет 10 сек и более в течение 1 ч сна. Показатель прямо характеризует степень тяжести САГС, так значения равные 5-14/ч соответствуют лёгкой степени, 15-29/ч – средней степени, 30/ч и более – тяжёлой степени.

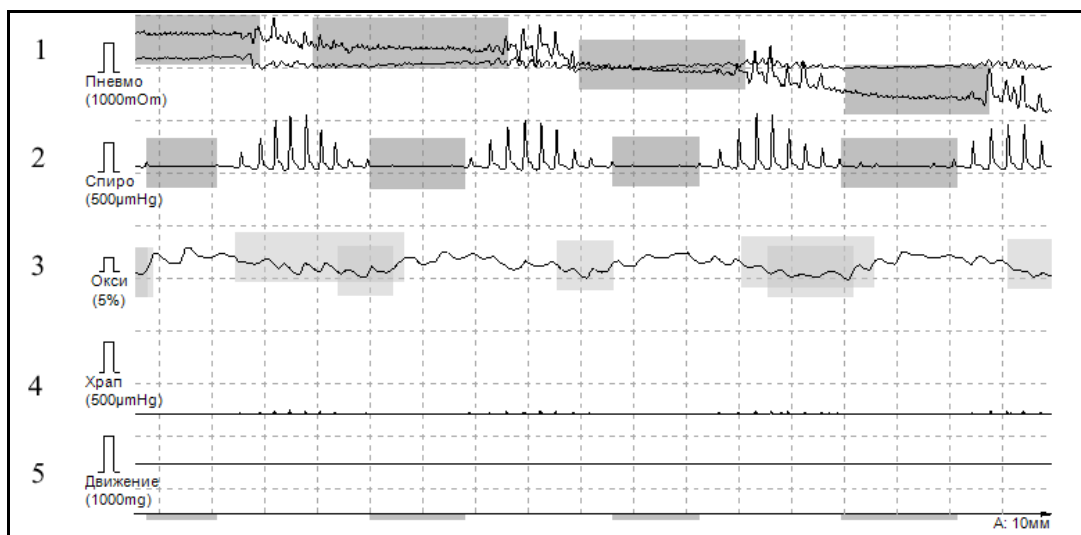
Проводили дифференцировку эпизодов апноэ на типы, при этом автоматический анализ дополнялся визуальным. Визуальный анализ выполнялся одним специалистом (профессором Лышовой О.В.). При автоматическом поиске эпизодов апноэ и гипопноэ соблюдались нижеизложенные требования.

Поиск проводился только в период сна. Из анализа исключались участки во время смены положения тела пациента. Использовался комбинированный режим поиска, при котором решение о наличии эпизодов апноэ и гипопноэ принималось по спирограмме, а при её отсутствии – по реопневмограмме.

Минимальная длительность анализируемых эпизодов составляла 10 сек. Дифференцировка эпизодов на апноэ и гипопноэ выполнялась по соотношению амплитуд сигнала. Апноэ – снижение амплитуды сигнала на 90% и более относительно предшествующей изолинии. Гипопноэ – снижение амплитуды

сигнала в пределах 50-90% относительно средней амплитуды, зарегистрированной в течение предшествующих двух минут.

Дифференцировка эпизодов апноэ на типы (центральное или обструктивное) проводилась только тогда, когда его длительность достигала 25 сек и более. Центральное апноэ определялось при полном снижении амплитуды сигнала спирограммы и реопневмограммы. Граница определения центрального апноэ составляла менее 20% времени, при котором сохранялись движения грудной клетки внутри эпизода апноэ, выделенного по спирограмме (рисунок 4).



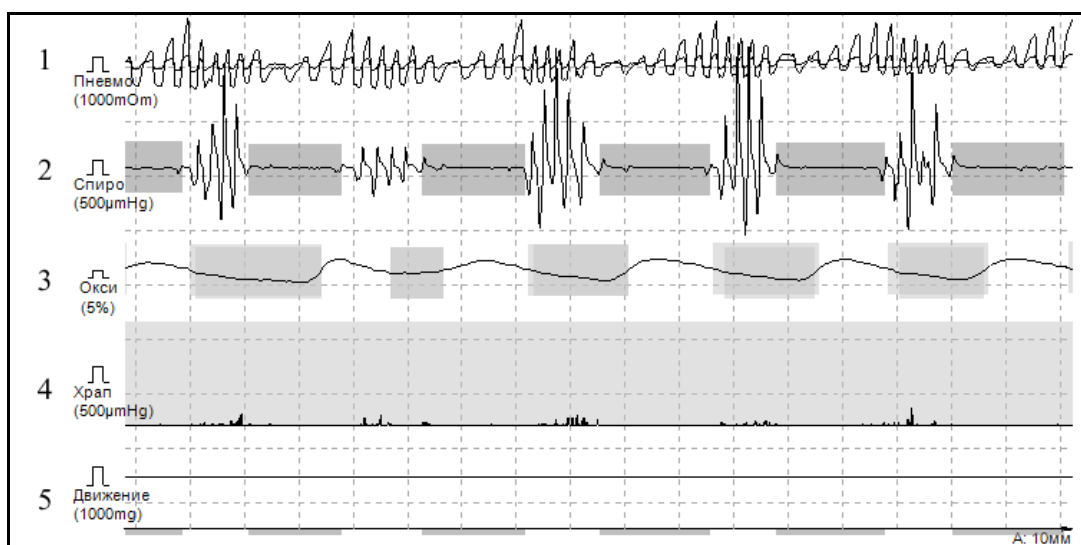
Здесь и на рисунке 5: фрагмент полифункциональной мониторограммы, период сна. Сверху вниз: 1 – реопневмограмма, 2 – спирограмма, 3 – кривая SpO_2 , 4 – храп, 5 – актограмма.

Примечание. На спирограмме фазы апноэ (всего 3, продолжительностью 17 и 23 сек) чередуются с фазами диспноэ. Полное прекращение потока воздуха на уровне носа сопровождается отсутствием респираторной активности грудной клетки. При возобновлении потока воздуха на уровне носа появляются дыхательные движения грудной клетки (в каждой фазе по три). Десатурация от 8 до 10%. Храпа и двигательной активности нет.

Рисунок 4. Периодическое дыхание с апноэ центрального типа

Обструктивное апноэ определялось при отсутствии сигнала на спирограмме и сохраняющемся сигнале на реопневмограмме. Граница определения обструктивного апноэ составляла более 55% времени, при

котором наблюдались движения грудной клетки внутри эпизода апноэ, выделенного по спирограмме (рисунок 5).



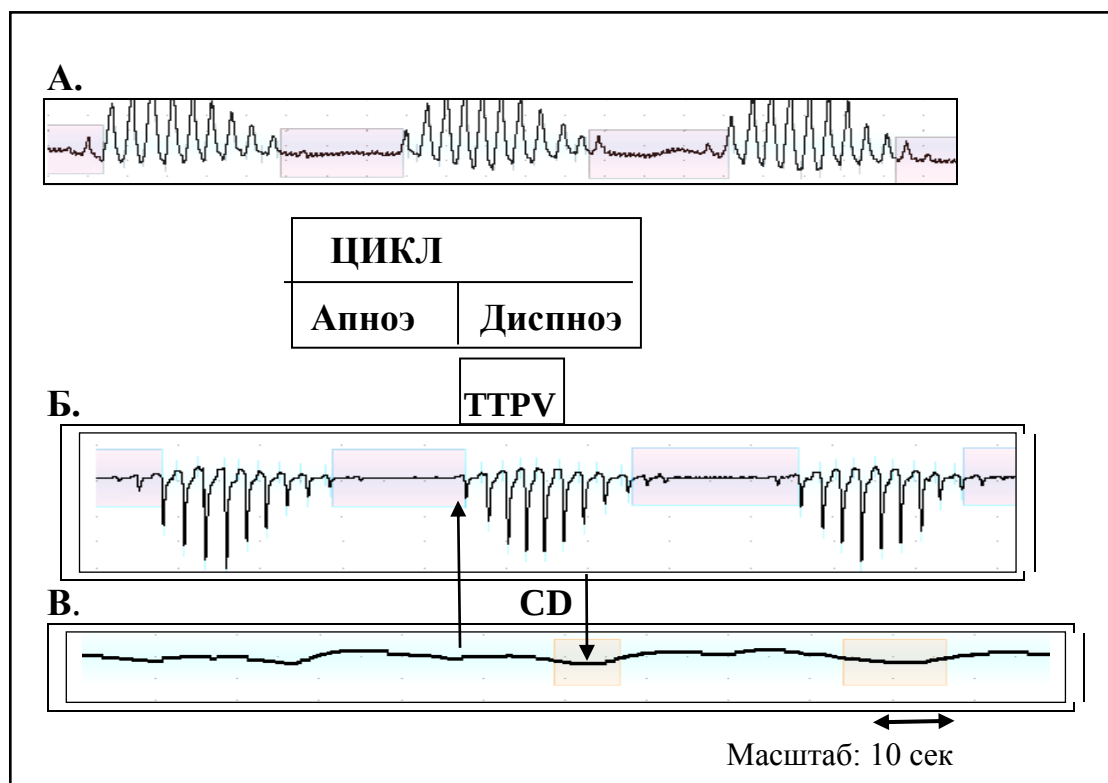
Примечание. На спирограмме фазы апноэ (всего 5, продолжительностью от 18 до 21 сек) чередуются с фазами диспноэ. Фазы диспноэ сопровождаются храпом и увеличением респираторной активности грудной клетки. Десатурация от 5 до 9%. Двигательной активности нет.

Рисунок 5. Периодическое дыхание с апноэ обструктивного типа

При визуальном анализе полифункциональной мониторограммы определяли наличие эпизодов периодического дыхания Чейна-Стокса согласно правилам ручного подсчёта респираторных событий во сне, указанным в руководстве (пересмотр 2012 г.) по определению сна и ассоциированных событий Американской Академии Медицины Сна, *American Academy of Sleep Medicine* [33]. Дыхание Чейна-Стокса представляет собой три последовательных эпизода центральных апноэ, разделенные респираторной фазой (фазой диспноэ), состоящей более чем из 4 дыхательных циклов, образующих паттерн крещендо-декрещендо (рисунок 6).

Если сигнал с датчика спирограммы прерывался, то решение о характере дыхательного паттерна принималось только по кривой реопневмограммы. Для расчёта средних значений, перечисленных ниже составляющих фаз периодического дыхания Чейна-Стокса, проводили измерение семи

последовательных периодических циклов в начале каждого эпизода или часа сна. В результате анализировалась общая сумма равная 440 периодическим циклам дыхания Чейна-Стокса.



Примечание. А – реопневмограмма; Б – спирограмма; В – сатурация крови кислородом. Длительность цикла – время от начала апноэ до окончания фазы диспноэ (длительность апноэ + длительность диспноэ); *TTPV* (от англ. *time to peak ventilation*) – время достижения максимальной вентиляции: от окончания апноэ до дыхательного цикла с наибольшей амплитудой; *CD* (от англ. *circulatory delay*) – циркуляторная задержка: время от окончания апноэ до наименьшего значения насыщения артериальной крови кислородом (надир десатурации).

Рисунок 6. Периодическое дыхание Чейна-Стокса с анализируемыми параметрами

Рассчитывались следующие параметры [34]:

- 1) длительность цикла периодического дыхания – время от начала апноэ до окончания фазы диспноэ;
- 2) длительность центрального апноэ;

- 3) длительность фазы диспноэ – время от появления до исчезновения дыхательных циклов минимальной амплитуды в эту фазу;
- 4) время достижения максимальной вентиляции (*TTPV*, от англ. *time to peak ventilation*) – от окончания центрального апноэ до дыхательного цикла с наибольшей амплитудой;
- 5) циркуляторная задержка (*CD* от англ. *circulatory delay*) – время от окончания апноэ до наименьшего значения SpO_2 (надир десатурации).

Кроме того, вычисляли индекс центральных апноэ по формуле: ИЦА = количество центральных апноэ / общая продолжительность сна (мин) $\times$ 60.

2.5. Лечение методом создания положительного давления в верхних дыхательных путях

Для лечения 30 пациентов со средней ($n=5$) и тяжёлой ($n=25$) степенью САГС использовали аппарат «*Somnobalance*» (*Weinmann*, Германия) в условиях стационара. Во всех случаях применяли автоматический режим титрации положительного давления – *APAP*-терапия, активировали функцию снижения давления на выдохе, увлажнение и подогрев подаваемого воздуха через назальную маску. Продолжительность краткосрочного лечения составила от одной до 8 ночей (в среднем 4 ночи), при этом учитывали субъективные ощущения каждого пациента, а также его добровольное желание продолжить или прекратить этот метод лечения.

На фоне *APAP*-терапии проводили оценку эффективности краткосрочного лечения по следующим показателям: ИЦА, ИОА и суммарный ИАГ. Обработка результатов осуществлялась на программном обеспечении «*Weinmann Support*», версия 1.11 SP 1.

В зависимости от полученных значений вышеперечисленных показателей лечение считали оптимально или субоптимально эффективным и неэффективным. Решение об оптимальной эффективности принималось тогда, когда перечисленные выше показатели достигали значений менее 5/ч; при субоптимальной эффективности ИАГ превышал значения 5/ч, но ИОА и ИЦА

составляли менее 5/ч. Лечение считали неэффективным в тех случаях, когда не только ИАГ достигал значения 5/ч, но и один из двух других индексов также. На основании изложенных выше принципов сформировали 3 подгруппы по 10 пациентов в каждой. Проводили межгрупповой сравнительный анализ динамики указанных показателей.

2.6. Статистические методы обработки результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программных продуктов: электронные таблицы *Excel*, в которых хранили полученные данные; статистические пакеты *Statgraphics Plus for Windows 95*, v. 7.0 и Биостат. Для описания полученных результатов использовали методы непараметрической и параметрической статистики, их выбор определялся характером распределения анализируемой выборки.

В первом случае, при отсутствии нормального распределения изучаемого признака, определяли медиану (M_e), 25 и 75 процентиля (P_{25} , P_{75}). Данные представили в виде $M_e (P_{25}, P_{75})$. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Данна.

Во втором случае, при нормальном распределении изучаемого признака, определяли среднюю арифметическую (M); стандартное отклонение (σ). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Межгрупповой сравнительный анализ проводили по t -критерию Стьюдента или по t -критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Для отдельных показателей рассчитывали минимальное и максимальное значение (X_{min} , X_{max}).

При сравнении долей использовали критерий z .

Степень статистической связи между признаками изучали с помощью коэффициента корреляции по Спирмену (r_s).

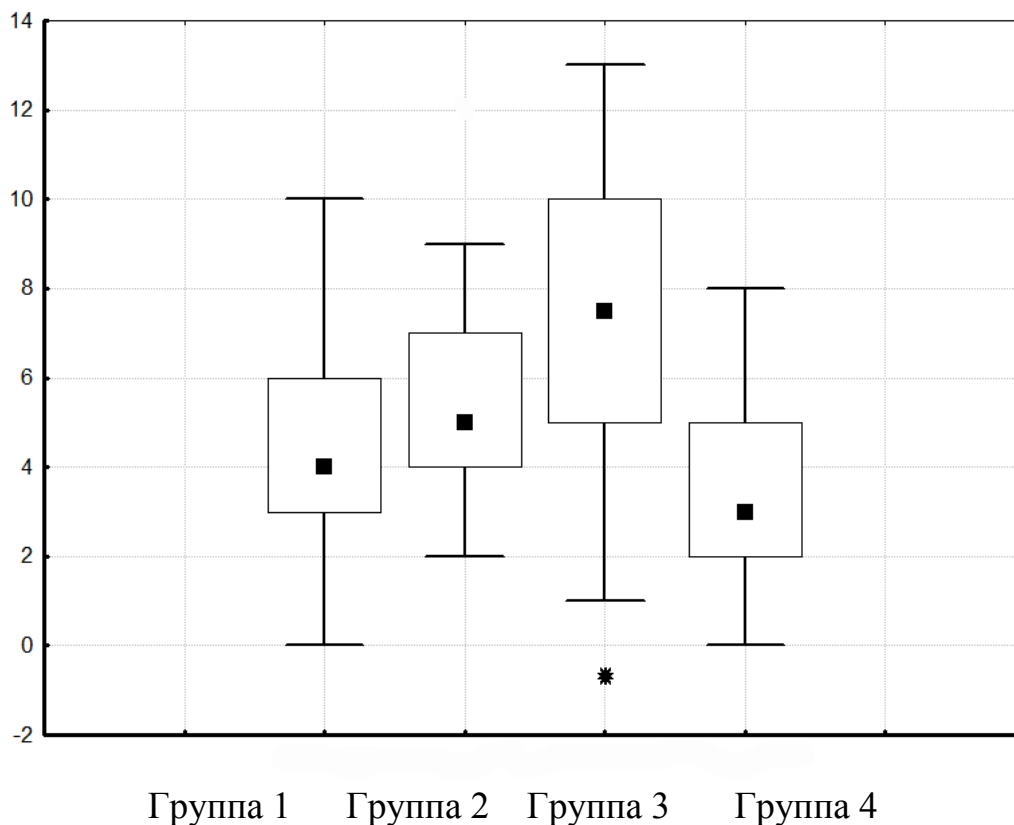
В всех случаях различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Субъективная оценка симптомов при нарушениях сна у мужчин, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и синдромом апноэ-гипопноэ различной степени тяжести

С учётом результатов полифункционального мониторингирования диагноз САГС был поставлен 129 больным (87%), тогда как по данным скринингового опроса его можно было подозревать у 110 (74%) из общей выборки ($N=148$). Ложноотрицательный результат при анкетировании получен у 27 (21%) больных, 18 (32%) из них относились к 1-й группе, 3 (11%) – ко 2-й и 6 (13%) – к 3-й. Ложноположительный результат при анкетировании получен только у 8 (42%) больных 4-й группы. В итоге, диагностическая чувствительность анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне в данной выборке составила 87%, специфичность – 58%. Между суммарным баллом по указанной выше анкете и ИАГ установлена достоверная зависимость средней силы ($r_s=0,47$; $p=0,000$).

Колебания суммарного балла, набранного каждым пациентом по анкете скрининга синдрома апноэ во сне, составили от 0 до 12. Наименьшие средние значения регистрировались в 4-й группе (3,0; 2,0–5,0 баллов), наибольшие – в 3-й (7,0; 5,0–10,0 баллов), различия достоверны ($p<0,05$). Усреднённые значения суммарного балла по анкете скрининга синдрома апноэ во сне, рассчитанные как медиана для каждой изучаемой группы наглядно представлены на рисунке 7. Результаты тщательно проведённого анализа частоты выявляемости каждого признака, определённого в процессе тестирования по этой анкете систематизированы в таблице 3.



Примечание. Здесь и далее: ■ – средние значения (*Me*).

* – $p < 0,05$ – достоверность различий между 3-й группой, 4-й и 1-й по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Рисунок 7. Средние значения суммарного балла по анкете скрининга синдрома апноэ во сне

Необходимо отметить, что на вопрос о наличии храпа во сне утвердительно ответили подавляющее большинство больных в 1-й (75%), 2-й (95%) и 3-й (91%) группах, тогда как в 4-й группе жалобы на наличие храпа предъявляла только половина опрошенных (58%). Один из самых специфичных признаков САГС – остановки дыхания во сне – чаще отмечали больные 3-й группы (65%), в то время как у остальных он выявлялся сравнительно реже (таблица 3). Причём, в 4-й и 1-й группе значения этого показателя были ниже: в 9 и 2 раза соответственно. Дневная сонливость в расслабленном состоянии или после еды имела место у большинства больных в 3-й и 2-й группе (70 и 63%), тогда как в 1-й и 4-й – несколько реже (по 32% для каждого случая). В первых двух рассмотренных выше случаях межгрупповые различия достигали уровня

достоверности ($p < 0,05$) между 4-й, 3-й и 2-й группами, в последнем случае – только между 3-й и 4-й.

Таблица 3.

**Результаты тестирования (%) по анкете скрининга синдрома
апноэ во сне**

Признак	1 группа $n=56$	2 группа $n=27$	3 группа $n=46$	4 группа $n=19$
Храп во сне	75	95	91	58 ^{2,3}
Остановки дыхания во сне	27	41	65	7 ^{2,3}
Дневная сонливость				
а) в расслабленном состоянии	32	63	70	32 ³
б) во время активной деятельности	2	4	20 ^{1,2}	0
Повышение АД	71	85	91	74
Преимущественное повышение ДАД	48	41	57	32
Утреннее АД выше, чем вечернее	36	22	52	32
Утренняя головная боль	70	70	43	63

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; ^{1,2,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию z.

Примечательно, что дневная сонливость во время активной деятельности беспокоила только 20% больных в 3-й группе, ни одного из них в 4-й и лишь единичное число в первых двух группах (таблица 3). На вопрос о повышении АД утвердительно ответили подавляющее большинство в каждой группе, колебания этого показателя составили от 71% случаев в 1-й группе до 91% – в 3-й. Повышение преимущественно диастолического АД, а также превышение утренних величин АД над вечерними регистрировали у себя только половина больных 4-й группы (57 и 52% соответственно), у остальных эти два

специфичных признака САГС отмечались реже (таблица 3). Жалобы на утреннюю головную боль предъявляли более половины опрошенных в 1-й, 2-й и 4-й группах (70, 70 и 63%) и менее половины – в 3-й (43%). Во всех рассмотренных выше случаях межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости.

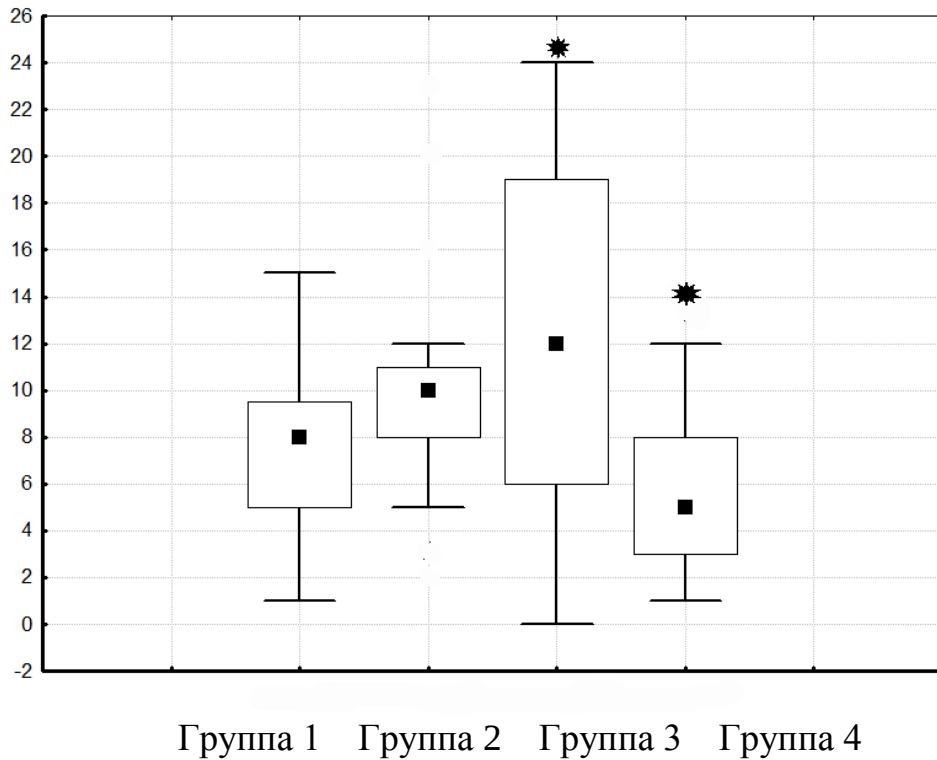
Переходим к рассмотрению результатов тестирования по Эпвортской шкале дневной сонливости. Разброс минимального и максимального значений по суммарному баллу составил от 0 до 24. В целом, избыточная и чрезмерная дневная сонливость (11-24 баллов) отмечалась у 48 (32%) больных. У остальных (68%; $n=100$) суммарный балл соответствовал нормальным значениям (0-10 баллов). Распределение больных по наличию избыточной и чрезмерной дневной сонливости в каждой группе в порядке убывания было следующим: 63% ($n=29$) в 3-й группе, 33% ($n=9$) во 2-й, 16% ($n=9$) в 1-й и 5% ($n=1$) в 4-й.

Усреднённые значения суммарного балла по Эпвортской шкале дневной сонливости в анализируемых группах представлены на рисунке 8. Наиболее низкие его значения выявлялись в 4-й группе (5,0; 3,0–8,0), что свидетельствует о практическом отсутствии жалоб на дневную сонливость или выраженность их в слабой степени. Относительно высокие средние значения по этому показателю получены у больных 3-й (12,0; 6,0-9,0) и 2-й (10,0; 8,0-11,0) группы.

Подробные сведения о степени выраженности дневной сонливости по каждому вопросу, составляющему анализируемую шкалу систематизированы в таблице 4. Все случаи отсутствия дневной сонливости исключены из анализа.

Обратим внимание на те ситуации, при которых более половины обследованных в каждой группе испытывали дневную сонливость. Так, этот симптом встречался во всех группах при чтении (от 84 до 96% случаев) и просмотре телепередач (от 74 до 96%); в первых трёх группах – при поездке в качестве пассажира в течение продолжительностью не менее одного часа (от 69 до 83%) или при разговоре с кем-либо (от 70 до 91%); в двух группах – в тех случаях, когда появляется возможность отдохнуть в отсутствии каких-либо дел

(от 70% во 2-й до 80% в 3-й) или за рулём движущегося автомобиля (от 73% в 1-й до 85% в 3-й); и, наконец, только в 3-й группе – после приёма пищи без спиртного (88%) или при пассивном участии в общественных мероприятиях (74%).



Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий между 4-й группой, 2-й и 3-й; 3-й группой и 1-й по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Рисунок 8. Средние значения суммарного балла по Эпвортской шкале дневной сонливости

Таблица 4.

**Степень выраженности дневной сонливости по Эпвортской
шкале у обследованных (%)**

Показатель	1 группа <i>n</i> =56	2 группа <i>n</i> =27	3 группа <i>n</i> =46	4 группа <i>n</i> =19
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
1. Чтение сидя				
Слабая	46	22	22	58 ^{2,3}
Средняя	39	59	28	26
Сильная	4	15	41 ^{1,2}	0
Всего	89	96	91	84
2. Просмотр телепередач				
Слабая	38	11	26	42 ²
Средняя	39	48	41	32
Сильная	5 ^{2,3}	37	26	0
Всего	82	96	93	74
3. При поездке в качестве пассажира в течение продолжительностью не менее одного часа				
Слабая	39	15	33	26
Средняя	23	59	26	16 ²
Сильная	7 ^{2,3}	15	24	0
Всего	69	89	83	42
4. В том случае, если прилечь отдохнуть в отсутствии каких-либо дел				
Слабая	27	48	30	5 ²
Средняя	14	11	20	5
Сильная	2	11	30	0
Всего	43	70	80	10

Продолжение таблицы 4

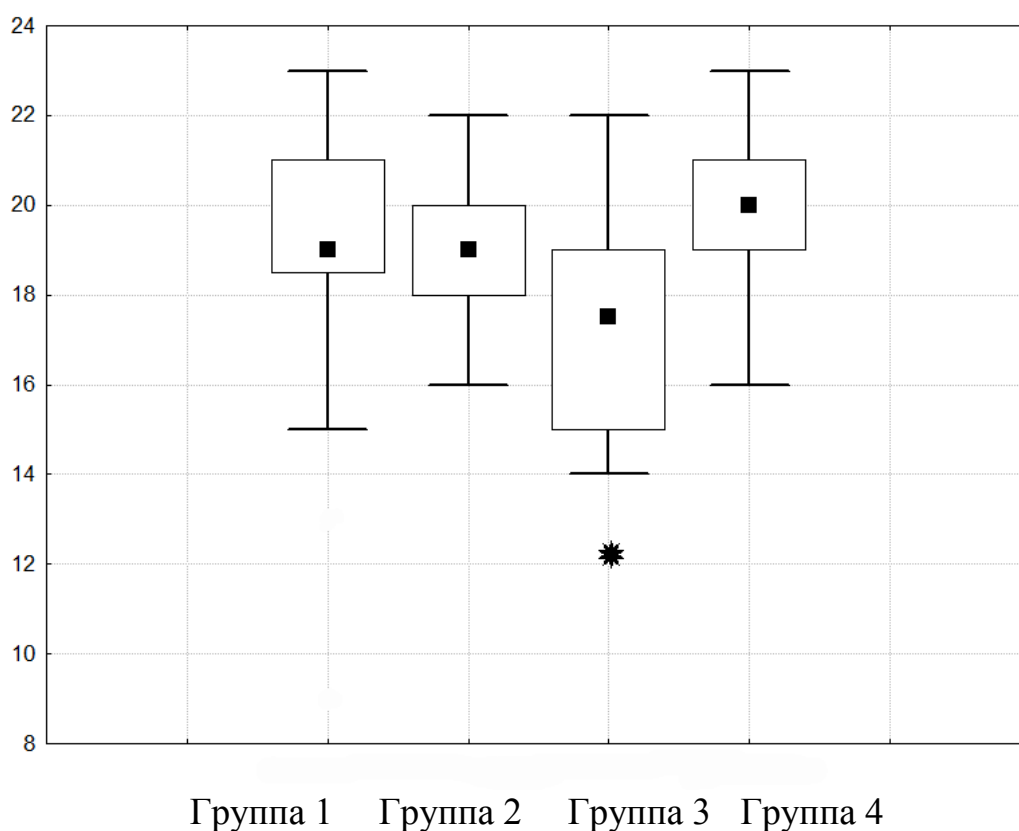
1	2	3	4	5
5. Сидя и разговаривая с кем-либо				
Слабая	27	22	35	16
Средняя	38	41	30	32
Сильная	14	7	26	0
Всего	79	70	91	48
6. После приёма пищи без спиртного				
Слабая	11	19	30	5
Средняя	5 ⁴	15	28	26
Сильная	0	11	20	0
Всего	16	45	88	31
7. За рулём движущегося автомобиля				
Слабая	39	11	33	5 ^{1,3}
Средняя	30	8	26	26
Сильная	4	11	26	5
Всего	73	30	85	36
8. При пассивном участии в общественных мероприятиях				
Слабая	13	22	20	5
Средняя	7	19	28	26
Сильная	0	7	26	0
Всего	20	48	74	31

Обозначения: 1, 2, 3, 4 – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию z .

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что у подавляющего большинства больных 3-й группы отмечалась дневная сонливость различной степени выраженности при всех рассматриваемых ситуациях. Вместе с тем, в этой группе дневная сонливость сильной степени выявлялась достоверно чаще лишь в двух случаях: при чтении и при поездке в качестве пассажира в течение не менее одного часа (таблица 4).

Между суммарными баллами, вычисленными по анкете скрининга синдрома апноэ во сне и Эпвортской шкале дневной сонливости существует положительная корреляционная связь средней силы ($r_s=0,57$; $p=0,000$).

Далее проведём сравнительную оценку субъективных характеристик сна у обследованных. Разброс минимального и максимального значений по суммарному баллу находился в пределах от 9 до 23. Межгрупповые различия по среднему показателю установлены для 3-й группы относительно остальных, $p<0,05$ во всех случаях (рисунок 9).



Примечание. * – $p<0,05$ – достоверность различий между 3-й группой и остальными по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Рисунок 9. Средние значения суммарного балла по анкете субъективной оценки характеристик сна

Также у больных 3-й группы чаще отмечались нарушенные характеристики сна (70%; $n=32$), а нормальные – в единичном случае (2%), $p<0,05$ во всех случаях. Доля больных с нарушенными характеристиками сна

была примерно одинаковой в 1-й (25%; $n=14$), 2-й (30%; $n=8$) и 4-й (21%; $n=4$) группах. Напротив, в этих трёх группах, по сравнению с 3-й, чаще наблюдались характеристики сна, расцененные как пограничные (суммарный балл от 19 до 21). Так, в 1-й группе это – 32 (57%) больных, во 2-й – 16 (59%), в 4-й – 11 (58%), в то время как в 3-й группе – 13 (28%), $p<0,05$ во всех случаях. Рассмотрим результаты тестирования по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна (таблица 5).

Таблица 5.

**Результаты тестирования по анкете балльной оценки
субъективных характеристик сна (%)**

Показатель	1 группа $n=56$	2 группа $n=27$	3 группа $n=46$	4 группа $n=19$
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
1. Время засыпания				
мгновенно	4	0	7	0
недолго	25	22	22	32
среднее	45	48	52	68
долго	26	0	19	0
очень долго	0	0	0	0
2. Продолжительность сна				
очень долгий	2	0	0	0
долгий	18	11	13	16
средний	64	59	33	84 ³
короткий	16	0	54 ¹	0
очень короткий	0	0	0	0

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
3. Количество ночных пробуждений				
нет	9	0	0	0
редко	30	15	24	21
не часто	48	48	41	74 ³
часто	11	4	30	5 ³
очень часто	2	0	4	0
4. Качество сна				
отлично	0	0	0	0
хорошо	41	30	9	42 ³
среднее	48	37	59	53
плохо	9	4	33 ^{1, 2, 4}	5
очень плохо	2	0	0	0
5. Количество сновидений				
нет	12	0	0	0
временами	41	30	15 ^{1, 3}	42
умеренно	23	37	42	53 ¹
множественные	13	0	43	0
тревожные	11	4	0	5
6. Качество утреннего пробуждения				
отлично	0	0	2	0
хорошо	30	15	46 ²	26
среднее	56	52	24	74 ³
плохо	14	0	26	0
очень плохо	0	0	2	0

Примечание. ^{1, 2, 3, 4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию z .

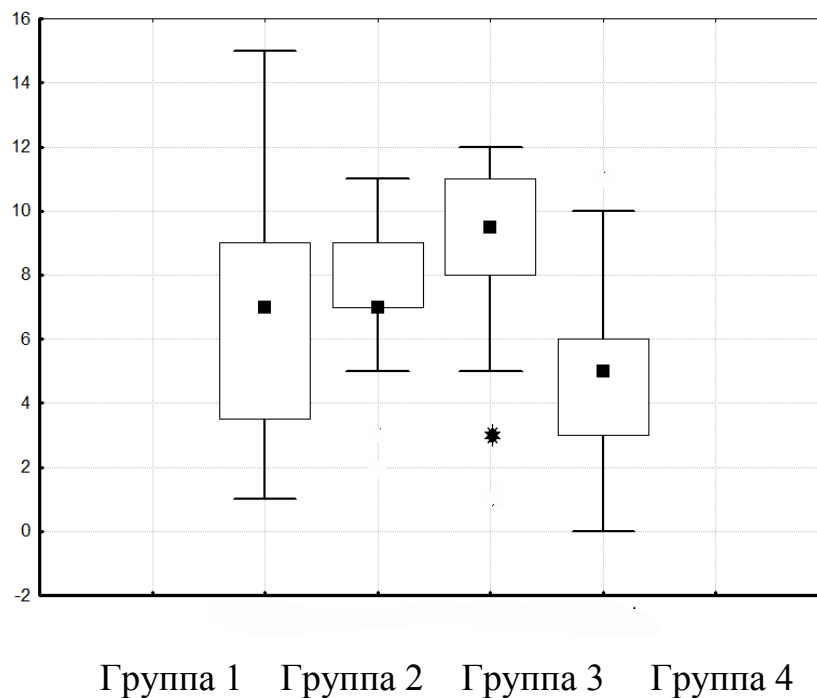
Отметим, что при ответе на поставленные вопросы в анкете балльной оценки субъективных характеристик сна больные чаще выбирали такие

варианты ответов, как «средний» и «не часто» (таблица 5). В то время как крайние варианты ответов (например, «отлично» или «очень плохо»; «очень долгий» или «очень короткий» и т. д.) выбирались значительно реже. Это замечание относится ко всем четырём группам. В анализируемой выборке субъективные характеристики сна в общих чертах можно охарактеризовать следующим образом: время засыпания и продолжительность сна, а также качество сна и утреннего пробуждения – средние; количество ночных пробуждений – нечастое; количество сновидений – умеренное.

Между суммарными баллами, рассчитанными по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна и Эпвортской шкале дневной сонливости выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы ($r_s = -0,52$; $p = 0,000$).

Наконец, мы подошли к сравнению суммарного балла, набранного по госпитальной шкале тревоги и депрессии (рисунок 10 и 11), а также к анализу выявляемости этих личностных характеристик в субклинической и клинической форме (таблица 6).

У больных 3-й группы, по сравнению с остальными, регистрировались статистически достоверные более высокие суммарные баллы, характеризующие выраженность тревоги (рисунок 10) и депрессии (рисунок 11), для всех случаев $p < 0,05$. Это нашло своё отражение в том, что именно в этой группе доля больных с клиническими проявлениями тревоги (26%; $n=12$) и депрессии (33%; $n=15$), а также с субклиническими проявлениями тревоги (54%; $n=25$) была наибольшей, во всех случаях $p < 0,05$. В то время как, в 1-й, 2-й и 4-й группах у подавляющего большинства проявления тревоги и депрессии не отмечались (таблица 6).



Примечание. Здесь и далее: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между 3-й и остальными группами по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Рисунок 10. Средние значения суммарного балла, характеризующего выраженность тревоги

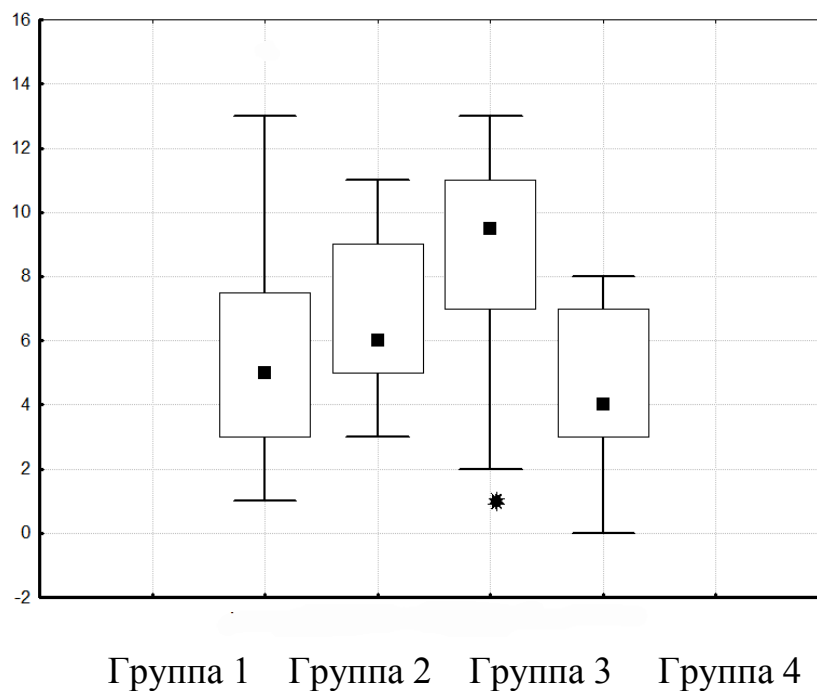


Рисунок 11. Средние значения суммарного балла, характеризующего выраженность депрессии

Таблица 6.

**Результаты тестирования по госпитальной шкале
тревоги и депрессии (%)**

Номер группы и показатель	Баллы		
	0-7	8-10	11 и более
Группа 1, $n=56$			
Тревога	61	29	11
Депрессия	75	18	7
Группа 2, $n=27$			
Тревога	70	26	4
Депрессия	59	26	15
Группа 3, $n=46$			
Тревога	20	54 ^{1, 2, 4}	26 ^{1, 2, 4}
Депрессия	30	37	33 ^{1, 2, 4}
Группа 4, $n=19$			
Тревога	84	11	5
Депрессия	95	5	0

Примечание. ^{1, 2, 3, 4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию z .

Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверных положительных связей средней силы между выраженностью тревоги и суммарным баллом по Эпвортской шкале дневной сонливости ($r_s=0,44$), а также между выраженностью депрессии и суммарным баллом по анкете скрининга синдрома апноэ во сне ($r_s=0,36$), Эпвортской шкале дневной сонливости ($r_s=0,50$). Напротив, между суммарным баллом по анкете субъективных характеристик сна, уровнем тревоги и депрессии существуют достоверные отрицательные корреляционные связи разной силы ($r_s=-0,66$ и $r_s=-0,47$ соответственно). Во всех случаях $p=0,000$. На рисунке 12 наглядно представлена взаимосвязь между указанными выше показателями. Так, с

увеличением суммарного балла по анкете скрининга синдрома апноэ во сне повышается выраженность дневной сонливости, тревоги и депрессии, а субъективные характеристики сна ухудшаются.

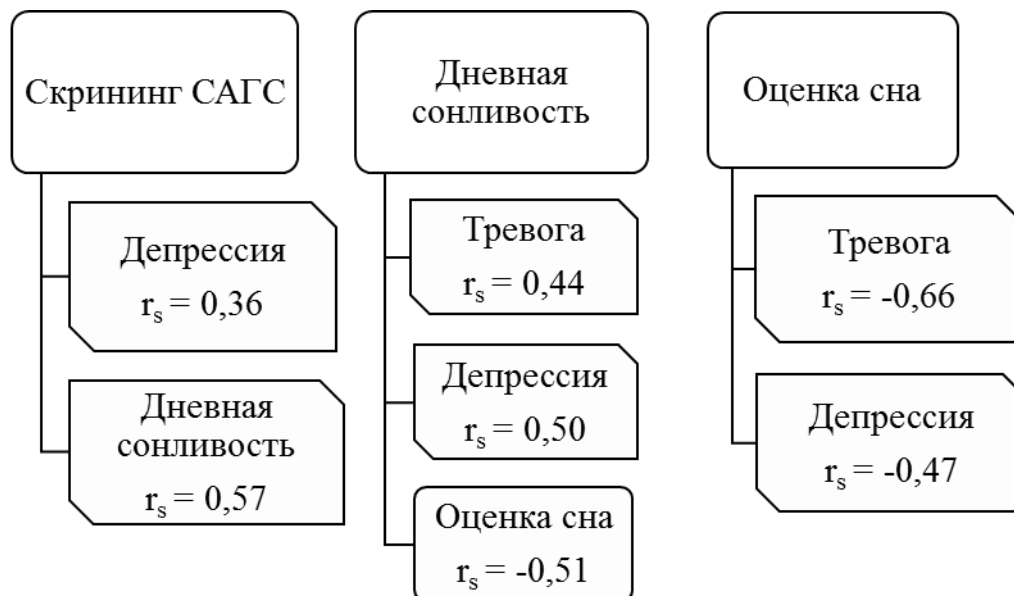


Рисунок 12. Корреляционные связи между суммарными баллами по анкете скрининга синдрома апноэ во сне, Эпвортской шкале дневной сонливости, госпитальной шкале тревоги и депрессии, анкете субъективной оценке характеристик сна

На основании всего вышеизложенного в этой главе, посвящённой скрининговому исследованию синдрома апноэ во сне, дневной сонливости, балльной оценки характеристик сна, тревоги и депрессии у мужчин с АГ и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями можно заключить следующее.

1. Анкета скрининга синдрома апноэ во сне, по сравнению с полифункциональным мониторингом, показала высокую диагностическую чувствительность (87%); между суммарным баллом и индексом апноэ-гипопноэ установлена положительная корреляционная связь средней силы ($r_s=0,47$). По данным полифункционального мониторинга в анализируемой выборке ($n=148$) выявляемость САГС составила 87% ($n=129$), из них 43% ($n=56$)

больных имели лёгкую степень, 21% ($n=27$) – среднюю и 36% ($n=46$) – тяжёлую.

2. В обследованной выборке в целом избыточная и чрезмерная дневная сонливость отмечалась у 32% ($n=48$) больных, подавляющее большинство из них – 79% ($n=38$) имели САГС средней и тяжёлой степени. Именно для этой категории больных оказались характерными более высокие средние значения суммарного балла по Эпвортской шкале дневной сонливости. Примечательно, что дневную сонливость различной степени выраженности во всех рассматриваемых ситуациях испытывали значительное большинство больных с САГС тяжёлой степени. Вместе с тем, дневная сонливость сильной степени отмечалась в этой группе достоверно чаще лишь в двух случаях: при чтении сидя и при поездке в качестве пассажира в течение не менее одного часа.

3. Субъективные нарушения характеристик сна отмечались у 70% ($n=32$) больных САГС тяжёлой степени, тогда как у остальных преобладали пограничные значения суммарного балла ($p<0,05$). При ответе на вопросы анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, вне зависимости от степени САГС, чаще выбирались такие варианты ответов, как «средний» и «не часто».

4. В группе больных САГС тяжёлой степени, по сравнению с остальными, доля лиц с клиническими проявлениями тревоги (26%; $n=12$) и депрессии (33%; $n=15$), а также с субклиническими проявлениями тревоги (54%; $n=25$) была наибольшей (во всех случаях $p<0,05$).

3.2. Определение взаимосвязей между индексом апноэ-гипопноэ, биохимическими показателями крови, электро- и доплер-эхокардиографическими показателями

Результаты биохимического исследования крови, по анализируемым показателям, усреднённые для каждой группы больных, систематизированы в таблице 7.

Таблица 7.

Биохимические показатели крови у обследованных (M_e ; P_{25} - P_{75})

Показатели	1 группа $n=56$	2 группа $n=27$	3 группа $n=46$	4 группа $n=19$
1	2	3	4	5
ОХ, ммоль/л	5,3; 4,7-6,4	6,1; 4,9-6,7	5,5; 5,0-6,7	4,2; 3,7-5,9
β -ЛП, ммоль/л	5,75; 4,45-6,50	6,95; 6,0-8,70	6,90; 5,90-7,80	4,30; ^{2,3} 2,85-5,0
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,61; ^{2,3} 1,24-2,02	2,41; 2,12-3,21	3,79; 3,49-4,52	2,74; 1,91-3,41
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,69; 1,24-2,02	1,10; 0,70-1,52	1,19; ^{2,4} 1,02-1,33	0,97; 0,97-1,0
ТГ, ммоль/л	1,9; 1,0-2,3	2,0; 1,7-2,6	2,3; 1,7-2,9	1,6; 1,2-1,8
Глюкоза, ммоль/л	4,7; 4,1-5,4	4,9; 4,8-5,5	5,0; 4,5-5,5	4,8; 4,4-5,0
Креатинин, мкмоль/л	102; 93-116	112; 102-116	100; 95-106	93; 87-110
МК, мкмоль/л	329; 218-416	351; 218-406	387; 327-450	311; 239-404
АЛАТ, ед/л	23; 17-37	28; 24-36	25; 23-34	22; 18-24
АСАТ, ед/л	30; 19-36	26; 23-37	30; 21-40	20; 18-26

Продолжение таблицы 7

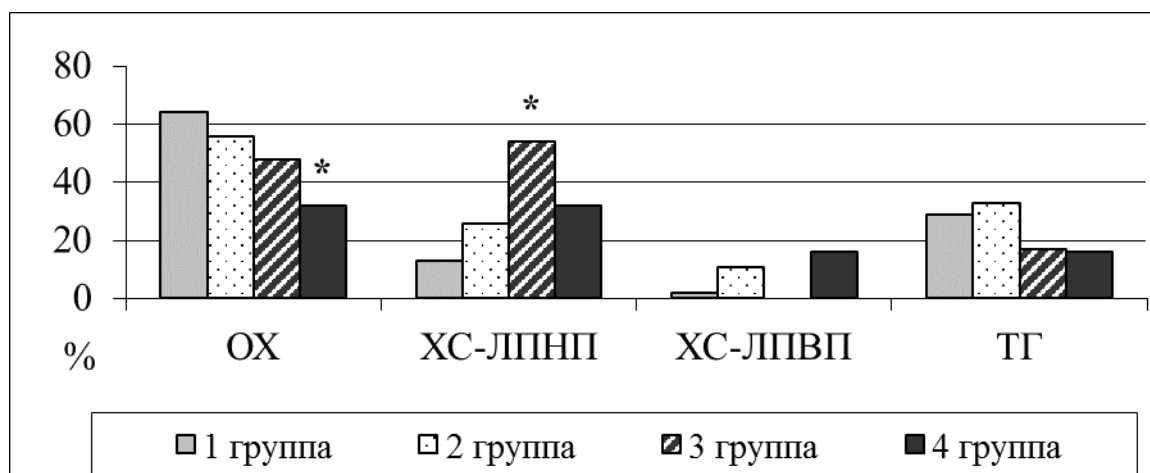
1	2	3	4	5
БО, мкмоль/л	11,1; 9,4-12,5	12,5; 11,8-13,5	11,8; 10,5-12,5	11,1; 9,4-11,8

Примечание. ОХ – общий холестерин, β -ЛП – бета-липопротеиды, МК – мочевая кислота, АЛАТ – аланиновая аминотрансфераза, АСАТ – аспартаговая аминотрансфераза, БО – билирубин общий. ^{2, 3, 4} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

В ходе проведения межгруппового сравнительного анализа установлены статистически достоверные различия только по трём нижеперечисленным показателям липидного обмена. Это – *бета*-липопротеиды (между 4-й, 3-й и 2-й группами), ХС-ЛПНП (между 1-й, 2-й и 3-й группами), ХС-ЛПВП (между 3-й, 2-й и 4-й группами). При этом в 4-й группе выявлялся самый низкий уровень β -липопротеидов, ХС-ЛПВП, а в 1-й группе – самый низкий уровень ХС-ЛПНП, во всех случаях $p < 0,05$.

Усреднённые значения показателей липидного обмена соответствовали целевым значениям только в следующих случаях: в 4-й группе – по уровню общего холестерина и ТГ; в 1-й и 2-й группе – по уровню ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП; в 3-й группе – по уровню ХС-ЛПВП (таблица 7). При этом обращено внимание на тот факт, что показатели липидного обмена соответствовали целевым значениям более чем у половины обследованных в целом. В частности, это замечание относится к уровню ХС-ЛПНП (71%; $n=105$), ХС-ЛПВП (64%; $n=95$) и ТГ (76%; $n=112$). В то время как уровень общего холестерина достигал целевых значений ($<4,5$ ммоль/л) только у половины больных (47%; $n=69$) из всей выборки.

Сведения о больных в каждой анализируемой группе, которые не достигли целевых значений по показателям липидного спектра, представлены на рисунке 13. Отметим, что число таких случаев было достоверно меньше в 4-й группе по уровню общего холестерина и в 1-й – по уровню ХС-ЛПНП. Для остальных показателей межгрупповые различия отсутствовали.



Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность межгрупповых различий по критерию z.

Рисунок 13. Количество больных (%) в каждой группе, не достигшие целевых значений по показателям липидного спектра

Средние значения уровня глюкозы в крови натощак соответствовали целевым значениям в каждой анализируемой группе (таблица 7). По остальным показателям, среди которых – креатинин, мочевая кислота, аланиновая и аспартаговая аминотрансферазы, общий билирубин, отклонений от нормальных значений также не установлено (таблица 7), межгрупповые различия во всех случаях отсутствовали.

Анализ поверхностной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях показал следующие результаты. Нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались в единичных случаях среди больных каждой группы, поэтому рассмотрим их выявляемость в целом. В частности, внутрижелудочковые блокады проведения регистрировались только у 18 (12%) от общего числа обследованных, из них полная блокада левой ножки пучка Гиса – у трёх, полная блокада правой ножки пучка Гиса – у восьми, неполная блокада правой ножки – у двух, блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса – у пяти. Атриовентрикулярная блокада 1 степени – диагностирована только у двух (1%) больных. Нарушения сердечного ритма, представленные в виде экстрасистол имели место у 12 (8%). При этом одиночная и парная наджелудочковая экстрасистолия встречалась

соответственно у трёх и одного больного, а одиночная и парная желудочковая экстрасистолия – у семи и одного.

Далее проведём оценку результатов доплер-эхокардиографического исследования. В таблице 8 представлены данные по средним значениям индекса массы миокарда и ФВ ЛЖ в каждой группе.

Таблица 8.

**Расчётные средние значения индекса массы миокарда и
фракции выброса левого желудочка у обследованных**

Показатель	1 группа $n = 56$	2 группа $n = 27$	3 группа $n = 46$	4 группа $n = 19$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²				
M_e	138	124	163 ²	137
$P_{25}-P_{75}$	121-195	105-156	145-187	123-147
Фракция выброса ЛЖ, %				
M_e	50	50	49	53
$P_{25}-P_{75}$	45-57	49-58	47-52	50-58

Примечание. ² – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

В 3-й группе, по сравнению с остальными, средние значения индекса массы миокарда ЛЖ достигали наибольших значений (163; 145-187 г/м²), при этом статистически значимые различия установлены только для больных 2-й группы (124; 105-156 г/м²). Также необходимо отметить, что признаки гипертрофии миокарда ЛЖ определялись в целом у 69 (47%) от общего числа обследованных. Наибольшее количество их было в 3-й и 4-й группе (72 и 68% соответственно), наименьшее – в 1-й и 2-й (25 и 33%), межгрупповые различия статистически достоверны.

Согласно представленным в таблице 8 данным, анализируемые группы оказались сопоставимы по средним значениям ФВ ЛЖ, во всех случаях они были меньше допустимого уровня (<55%). Выраженное снижение этого

показателя – до 45% и ниже отмечалось в целом у 17 (11%) больных, при этом 8 из них относились к 3-й группе, 6 – к 1-й, двое – ко 2-й и один – к 4-й.

Результаты корреляционного анализа показали наличие статистически достоверных связей разной силы между ИАГ, возрастом, индексом массы тела, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности в крови и фракцией выброса ЛЖ (рисунок 14).

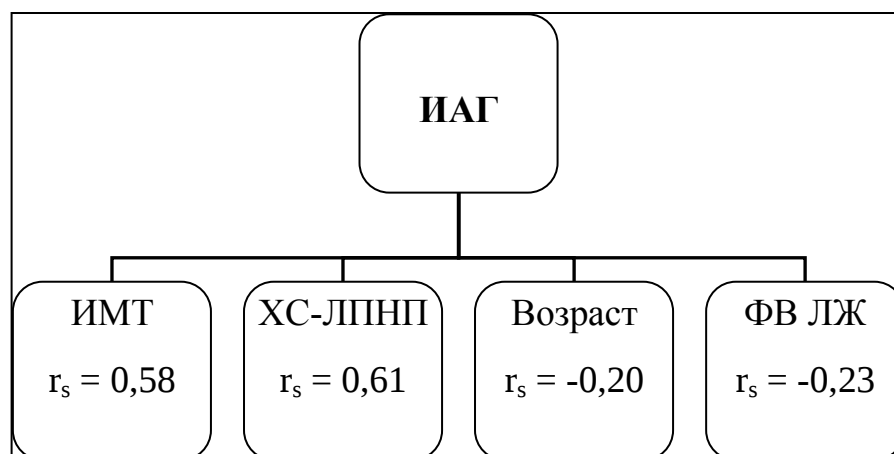


Рисунок 14. Корреляционные зависимости между индексом апноэ-гипопноэ и возрастом, индексом массы тела, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, фракцией выброса левого желудочка

Между ИМТ, уровнем общего холестерина и ХС-ЛПНП существует положительная связь слабой силы (соответственно $r_s=0,36$ и $r_s=0,41$; $p<0,01$ в обоих случаях). Кроме того, между ФВ ЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ существует обратная отрицательную связь с ($r_s=-0,32$; $p<0,01$). Зависимость между индексом массы миокарда ЛЖ и индексом апноэ-гипопноэ не была статистически значимой.

На основании изложенных в этой главе сведений, посвящённых сравнительной характеристике биохимических показателей крови, электро- и доплер-эхокардиографических показателей у мужчин с АГ, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС различной степени тяжести можно заключить следующее.

1. В анализируемой выборке показатели липидного обмена в периферической крови соответствовали целевым значениям по уровню ТГ у 76% ($n=112$) больных, ХС-ЛПНП у 71% ($n=105$), ХС-ЛПВП у 64% ($n=95$), общего холестерина у 47% ($n=69$). При этом наибольшая доля больных, не достигшая целевых значений по уровню общего холестерина отмечалась при САГС лёгкой и средней степени, а по уровню ХС-ЛПНП – при САГС тяжёлой степени.

2. По данным поверхностной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях нарушения сердечного ритма и проводимости регистрировались в единичных случаях. Регистрировались: внутрижелудочковые блокады проведения у 12% ($n=18$), атриовентрикулярная блокада 1 степени у 1% ($n=2$), наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия у 8% ($n=12$) пациентов.

3. Гипертрофия ЛЖ диагностировалась у 47% ($n=69$) от общего числа обследованных. Наибольшие значения по индексу массы миокарда ЛЖ выявлены у больных САГС тяжёлой степени. Межгрупповые различия по среднему значению ФВ ЛЖ отсутствовали, колебания этого показателя составили от 49 до 53%.

4. Между ИАГ и отдельными, рассмотренными выше, клиническими, лабораторными, инструментальными показателями установлено наличие корреляционных связей. В частности, положительная связь средней силы – между индексом массы тела ($r_s=0,58$), холестерином липопротеидов низкой плотности ($r_s=0,61$); отрицательная связь слабой силы – между возрастом ($r_s=-0,20$), фракцией выброса ЛЖ ($r_s=-0,23$).

3.3. Анализ полифункциональных мониторограмм в цикле «сон-бодрствование»

Как уже упоминалось выше, в главе «Материалы и методы», на полифункциональных мониторограммах выделяли периоды сна и бодрствования с учётом кривой актограммы, что позволило объективно подойти к анализу полученных данных. В результате, суммарная продолжительность сна включила в себя не только сон в ночное время, но и в дневное, и колебалась в пределах от 220 до 908 мин (460; 420-480 мин). Этот показатель, усреднённый по каждой изучаемой группе достигал сравнительно наибольших значений в 3-й группе (480; 420-550 мин), наименьших – во 2-й (420; 414-460 мин); промежуточные значения получены для 1-й группы (450; 440-471 мин) и 4-й (460; 450-500 мин). Межгрупповые различия достигали уровня достоверности между анализируемыми показателями в 3-й группой, 2-й, 1-й ($p < 0,05$).

В анализируемой выборке в целом эпизоды апноэ и гипопноэ регистрировались на протяжении в среднем только 10% (P_{25} - P_{75} : 5–26%) времени от всей продолжительности сна. Вместе с тем, в 3-й группе этот показатель отличался от среднего по всей выборке и составил 35% (26-57%) от продолжительности сна. В остальных группах выраженные различия отсутствовали. Так, в 1-й группе эпизоды апноэ и гипопноэ регистрировались на протяжении 8% (5-9%) от суммарной длительности сна; во 2-й – на протяжении 12% (11-17%). В 4-й группе значения этого показателя были закономерно минимальными – только 2% (1-3%) времени от продолжительности сна. Во всех случаях $p < 0,05$.

Максимальная продолжительность эпизодов апноэ и гипопноэ, усреднённая для всей выборке составила 49 ± 21 сек. Этот показатель достигал сравнительно больших значений во 2-й и 3-й группе, соответственно, 54 ± 15 и 67 ± 20 сек ($p < 0,05$ в последнем случае), а сравнительно меньших значений – в 1-й и 4-й группе: 38 ± 13 и 30 ± 12 сек ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Среднее количество эпизодов апноэ и гипопноэ, сопровождавшихся десатурацией у обследованных в целом равнялось 23% (16-53%), при этом анализу подлежали 98% (88-99%) от их общего числа. Аналогичные значения по этому показателю получены в 1-й группе (23%; 2-51%). Во 2-й и 4-й группе среднее количество эпизодов апноэ и гипопноэ, сопровождавшихся десатурацией было существенно ниже – 16% (15-21%) и 9% (7-15%) соответственно. Только в 3-й группе этот показатель оказался в несколько раз выше и составил 61% (46-67%). И, наконец, рассмотрим показатели динамической пульсоксиметрии, выполненной на протяжении сна (таблица 9).

Таблица 9.

Показатели динамической пульсоксиметрии (SpO_2 , %) на протяжении сна (M_e ; P_{25} – P_{75})

№ группы	SpO_2 минимальная	SpO_2 базальная	SpO_2 средняя
1 группа, $n=56$	87,7; 84,8–88,8	93,5; 91,0–95,5	89,3; 87,6–93,1
2 группа, $n=27$	86,0; 85,3–87,7	93,3; 92,3–94,7	88,9; 88,5–92,2
3 группа, $n=46$	76,5; 71,4–81,9 *	93,0; 91,4–94,6	88,1; 85,2–89,6
4 группа, $n=19$	88,4; 83,0–89,8	93,8; 92,8–95,0	93,3; 88,6–93,5

Примечание. * $p<0,05$ достоверность различий между показателями в 3-й группе и остальными по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Обратим внимание на тот факт, что по уровню сатурации крови кислородом, рассчитанному как базальные и средние значения, все четыре анализируемые группы были сопоставимы. Межгрупповые различия установлены лишь по минимальному уровню SpO_2 , в частности, в 3-й группе, по сравнению с остальными, отмечались наименьшие значения по этому показателю (таблица 9). Между ИАГ и SpO_2 , в частности, минимальным и средним уровнем, существует отрицательная корреляционная связь средней силы (соответственно $r_s=-0,72$ и $r_s=-0,42$, в обоих случаях $p=0,000$).

По данным динамической ЭКГ у всех обследованных регистрировался синусовый ритм на протяжении всего периода исследования. В таблице 10

систематизированы сведения о динамике ЧСС на протяжении цикла «сон-бодрствование».

Таблица 10.

Циркадная динамика ЧСС (M_e ; P_{25} - P_{75})

Показатель	1 группа $n = 56$	2 группа $n = 27$	3 группа $n = 46$	4 группа $n = 19$
Период бодрствования				
Средняя ЧСС	80; 73-85	80; 74-88	85; 76-93	76; 74-84 ³
Минимальная ЧСС	55; 51-60	58; 54-69	60; 56-63	56; 52-59 ³
Максимальная ЧСС	125 109-139	125 119-140	116 109-127	136 ³ 129-145
Период сна				
Средняя ЧСС	61; 57-66	65; 56-73	69; 66-72	55; 53-62 ^{1,2,3}
Минимальная ЧСС	53; 47-57	56; 48-63	55; 51-59	48; 47-53 ^{1,2,3}
Максимальная ЧСС	82; 75-88	81; 75-86	88; 83-96	74; 73-81 ^{1,2,3}
Циркадный индекс	128 123-136	122 117-133	126 111-133	132 ^{1,2,3} 129-135

Примечание. ^{1,2,3} – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

У больных 3-й группы отмечается тенденция к более высоким значениям ЧСС на протяжении всего цикла «бодрствование-сон» (таблица 10). Исключение касается только максимальной ЧСС во время бодрствования, которая, напротив, оказалась наименьшей в анализируемой выборке. Статистически достоверные различия по всем этим показателям в период бодрствования установлены только между 3-й и 4-й группами. Отметим, что в период сна наименьшие значения ЧСС, рассчитанной как средняя, минимальная и максимальная, регистрировались в 4-й группе (таблица 10). Во всех случаях межгрупповые различия статистически достоверны.

Заметим, что лестничные пробы выполнили только 80 (54%) больных, при этом достигнутая ЧСС составляла от $67,4 \pm 8,2\%$ до $74,1 \pm 9,3\%$ относительно субмаксимальной, рассчитанной индивидуально для конкретного возраста. Разброс минимального и максимального значения по этому показателю колебался в пределах от 50 до 93%. Результаты лестничных проб у 60% ($n=48$) из них расценены как низкие, у 19% ($n=41$) – средние, у 14% ($n=10$) – высокие, у 9% ($n=7$) – ниже среднего. Распределение больных, выполнивших лестничные пробы по группам оказалось сопоставимым: 45% ($n=25$) – в 1-й, 56% ($n=15$) – во 2-й, 52% ($n=24$) – в 3-й и 63% ($n=12$) – в 4-й.

Анализ динамической ЭКГ на предмет наличия ишемических изменений ЭКГ дал положительные результаты только у 7 (5%) из 148 обследованных, их суммарная длительность колебалась от 9 до 70 мин. Далее проанализируем частоту регистрации нарушений сердечного ритма и проводимости в анализируемой выборке и отдельно в каждой группе.

Начнём с анализа желудочковой эктопической активности, выявляемость которой составила 53% ($n=79$) от общего числа обследованных. В подавляющем большинстве случаев она регистрировалась в 3-й (39%; $n=31$) и 1-й (32%; $n=25$) группах, и сравнительно реже во 2-й (18%; $n=14$) и 4-й (10%; $n=8$). Подробные сведения об особенностях распределения в каждой группе желудочковых экстрасистол по классификации *M. Ryan* систематизированы в таблице 11.

Необходимо отметить, что желудочковые экстрасистолы I градации (одиночные редкие мономорфные) выявлялись чаще остальных в целом и в каждой группе по отдельности (таблица 11). Исключение касается 2-й группы, где преобладали желудочковые экстрасистолы III градации (одиночные полиморфные), а также IVB градации (парные полиморфные). Пароксизмы неустойчивой желудочковой моно- и полиморфной тахикардии (V градация) диагностировались только в 1-й и 3-й группах, причём в последнем случае в три раза чаще (13 против 4%).

Таблица 11.

Распределение желудочковых экстрасистол по классификации

M. Ryan (1975): данным суточного мониторинга ЭКГ

Градация по M. Ryan	1 группа $n=56$ n (%)	2 группа $n=27$ n (%)	3 группа $n=46$ n (%)	4 группа $n=19$ n (%)	Всего, $n=148$ n (%)
0	31 (55)	13 (48)	15 (33) ¹	11 (58)	69 (47)
I	9 (16)	0	13 (28)	4 (21)	27 (18)
II	0	2 (7,5)	1 (2)	0	3 (2)
III	6 (11)	6 (22)	6 (13)	0	18 (12)
IVA	5 (9)	2 (7,5)	3 (7)	4 (21)	14 (10)
IVB	3 (5)	4 (15)	2 (4)	0	9 (6)
V	2 (4)	0	6 (13)	0	8 (5)

Примечание. ¹ – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p<0,05$) по критерию z.

Частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 32 (41%) из 79 больных, имеющих такие нарушения ритма, их подавляющее большинство относились к первым трём группам. Распределение было следующим: 10 (18%) относились к 1-й группе; 8 (30%) – ко 2-й; 11 (24%) – к 3-й; 2 (11%) – к 4-й. Преобладал смешанный тип циркадного распределения, на его долю пришлось 47% ($n=15$) от всех случаев частой желудочковой экстрасистолии. Остальные 34% ($n=11$) и 19% ($n=6$) случаев относились, преимущественно к ночному и дневному типу циркадного распределения, соответственно.

Наджелудочковая эктопическая активность, в отличие от рассмотренной выше желудочковой эктопической активности, выявлялась сравнительно чаще – 67% ($n=99$) от общего числа обследованных ($p<0,05$). В целом, она была представлена следующими аритмиями: одиночной (96%; $n=95$), парной (33%; $n=33$) и групповой экстрасистолией (21%; $n=21$), а также эпизодами ускоренных ритмов (14%; $n=14$) и пароксизмами тахикардий (15%; $n=15$).

Представленность и выявляемость наджелудочковой эктопической активности в каждой группе систематизированы в таблице 12.

Таблица 12.

Наджелудочковые аритмии у обследованных: по данным суточного мониторингирования ЭКГ

Показатель	1 группа <i>n</i> =56 <i>n</i> (%)	2 группа <i>n</i> =27 <i>n</i> (%)	3 группа <i>n</i> =46 <i>n</i> (%)	4 группа <i>n</i> =19 <i>n</i> (%)	Всего <i>n</i> (%)
Наличие НА, из них:	29	19	38	13	99
ОЭ	27 (93)	19 (100)	36 (95)	13 (100)	95 (96)
ПЭ	9 (31)	7 (37)	14 (37)	2 (15)	33 (33)
ГЭ	8 (14)	2 (11)	9 (24)	2 (15)	21 (21)
ЭУР	5 (10)	1 (5)	6 (16)	3 (23)	15 (15)
ППТ	3 (5)	4 (21) ³	1 (3)	2 (15)	10 (10)
ПФП	2 (4)	1 (5)	3 (8)	0	6 (6)

Примечание. ГЭ – групповые экстрасистолы, НА – наджелудочковые аритмии, ОЭ – одиночные экстрасистолы, ППТ – пароксизмы предсердной тахикардии, ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий, ПЭ – парные экстрасистолы, ЭУР – эпизоды ускоренных ритмов. ³ – номер сравниваемой группы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критерию *z*.

Обратим внимание на тот вид этой аритмии, который сравнительно чаще встречался. Так, одиночная наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась практически в каждом случае, парная наджелудочковая экстрасистолия – в каждом третьем случае только в первых трёх группах. Остальные виды этой аритмии, а именно групповые наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды предсердных ускоренных ритмов, пароксизмы предсердной тахикардии и фибрилляции предсердий отмечались значительно реже (таблица 12). Частая наджелудочковая экстрасистолия имела место у 14 (11%) из 99 больных с наджелудочковой эктопической активностью. При этом характер циркадного распределения был следующим: преимущественно дневной тип у семи пациентов, преимущественно ночной тип – у пяти, смешанный – у двух.

Далее представим характеристику блокад проведения сердечного импульса, проявляющиеся паузами на фоне синусового ритма, которые наблюдались у 29 (20%) из 148 обследованных, все они относились к 3-й группе. Примерно у половины из них эти паузы возникали за счёт синусовой аритмии (45%; $n=13$) и синоатриальной блокады 2 степени (45%; $n=13$); у трети из них (31%; $n=9$) – за счёт атриовентрикулярной блокады 2 степени типа Мобитц 1. У двух (7%) пациентов диагностировались эпизоды асистолии продолжительностью от 3000 до 7035 мсек за счёт остановки синусового узла, а также постэкстрасистолическое угнетение функции синусового узла. Во всех представленных выше случаях блокады проведения сердечного импульса встречались преимущественно во время сна. Кроме того, по данным суточного мониторирования ЭКГ у 14 (9%) пациентов регистрировались эпизоды транзиторной АВ блокады 1 степени.

Удлинение продолжительности скорректированного QT-интервала от 450 мсек и более отмечалось в целом у 32 (22%) больных, 16 (50%) из них относились к 3-й группе. В остальных трёх группах этот признак встречался в несколько раз реже, различия достоверны. Частота выявляемости была следующей: 8 (25%) больных из 1-й группы, 5 (16%) – из 2-й и 3 (9%) – из 3-й.

На основании изложенных в этой главе сведений, посвящённых сравнительной характеристике показателей, полученных при полифункциональном мониторингировании в цикле «сон-бодрствование» у мужчин с АГ, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС различной степени можно заключить следующее.

1. Группа больных с САГС тяжёлой степени (ИАГ $>30/ч$) статистически достоверно отличалась от остальных сравнительно бóльшей продолжительностью сна (8 ч), бóльшим процентом времени, на протяжении которого регистрировались эпизоды апноэ и гипопноэ (35%), при этом они были более продолжительными (67 ± 20 сек). Среди них регистрировались самые низкие минимальные значения SpO_2 (76,5%), а среднее количество эпизодов апноэ и гипопноэ, сопровождавшихся десатурацией оказалось

наибольшим (61%) Между ИАГ и уровнем SpO_2 (минимальным и средним) установлена отрицательная корреляционная связь средней силы (соответственно $r_s = -0,72$ и $r_s = -0,42$).

2. В группе больных без САГС, в отличие от имеющих таковой, отмечались более низкие значения ЧСС, рассчитанной как среднедневное и средненочное значение, а также минимальные и максимальные значения отдельно за периоды бодрствования и сна. Исключение касается только одного показателя – максимальной ЧСС в период бодрствования, который был у них относительно более высоким, а наиболее низким – в группе пациентов с САГС тяжёлой степени. При этом характер распределения больных, выполнивших лестничные пробы в каждой группе не имел различий.

3. В анализируемой выборке на фоне синусового ритма регистрировались следующие аритмии сердца: наджелудочковая эктопическая активность – у 67%, желудочковая эктопическая активность – у 53%, паузы продолжительностью от 1500 мсек и более за счёт синусовой аритмии, синоатриальной и атриовентрикулярной блокады 2 степени 1 типа – у 20%, атриовентрикулярная блокада 1-й степени – у 9%. При этом на долю частой желудочковой и наджелудочковой эктопической активности пришлось по 41 и 11% случаев соответственно, в первом случае доминировал смешанный тип циркадного распределения, во втором – дневной тип.

4. В группе больных с САГС тяжёлой степени чаще остальных регистрировались жизнеугрожающие аритмии, в частности, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (13%), эпизоды асистолии за счёт остановки синусового узла, а также постэкстрасистолическое угнетение функции синусового узла (7%). Кроме того, у 35% пациентов этой группы отмечалось удлинение продолжительности скорректированного QT-интервала от 450 мсек и более.

3.4. Диагностика периодического дыхания Чейна-Стокса при визуальном анализе полифункциональных мониторограмм

Визуальный анализ полифункциональных мониторограмм проводился в первых трёх группах, среди больных с АГ, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и обструктивной формой САГС ($n=129$). Дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ диагностировалось у 11 пациентов (9% от общего числа больных с САГС) в возрасте от 50 до 73 лет (средний возраст $61,5 \pm 8,3$ лет) с индексом массы тела от 24,9 до 34,2 кг/м² (средний ИМТ $28,0 \pm 2,9$ кг/м²). Клиническая характеристика больных с дыханием Чейна-Стокса представлена в таблице 13. Для их лечения использовались медикаментозные средства из следующих фармакологических групп: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (9 больных), антагонисты рецепторов альдостерона II (2), кардиоселективные β – адреноблокаторы (8), антагонисты медленных кальциевых каналов (2), диуретики (6), нитраты (6), амиодарон (2), статины (8), дезагреганты (9).

Во всех рассматриваемых случаях общая продолжительность исследования составила от 21 до 26 ч, продолжительность сна – от 6 ч 42 мин до 14 ч 50 мин. Только у двух из 11 больных периоды сна отмечались в ночные и в дневные часы. Периодическое дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ на протяжении сна регистрировалось эпизодами, средняя продолжительность, рассчитанная как медиана – 12 мин (P_{25} - P_{75} : 7-29 мин). В общей сумме на долю таких эпизодов пришлось от 21,5 до 88,6% от всей продолжительности сна (39,7%; 21,6-51,0%). Количество центральных апноэ равнялось в среднем 63,7% (51,8-68,0%), относительно всех эпизодов апноэ (включая обструктивные). Расчётные значения ИЦА варьировали в большом диапазоне: от 10 до 56 за 1 ч сна, среднее значение этого показателя – 20 за 1 ч сна (15-30 за 1 ч сна).

Таблица 13.

Общая характеристика больных с дыханием Чейна-Стокса ($n=11$)

Признак	Кол-во, n
Достигнутая степень АГ 1 / 2	9 / 2
Стенокардия напряжения I / III ФК	1 / 3
Инфаркт миокарда с зубцом Q / без зубца Q	5 / 2
Желудочковые аритмии IVA / V градации по <i>M. Ryan</i>	1 / 3
Тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе	1
Нефатальная остановка сердца / внезапная сердечная смерть	3 / 2
Внутрижелудочковая блокада	3
Транзиторные блокады: АВ 1 степени / СА 2 степени	1 / 1
Удлинение скорректированного QT-интервала ≥ 450 мсек	2
Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	1
ОЭ, ампутация обеих нижних конечностей	1
Сахарный диабет 2 типа	2
Хроническая сердечная недостаточность, NYHA	
II ФК	8
III ФК	3

Примечание. АВ – атриовентрикулярная; ОЭ – облитерирующий эндартериит; СА – синоатриальная.

У пациентов с дыханием Чейна-Стокса средние значения SpO_2 во время сна находились в пределе от 86,2 до 93,8%. При этом максимальные значения SpO_2 составляли 92,0-96,1%, а минимальные – 78,0-86,6%. Индекс гипоксемии колебался от 5 до 44 за 1 ч сна (среднее значение $22,7 \pm 14,1$ за 1 ч сна), а эпизоды десатурации менее 90% занимали от 2,2 до 42% от продолжительности сна (среднее значение 21,9%; 3,2-36,8%).

Следует заметить, что наименьшие по группе минимальные значения SpO_2 равные 78,0 и 81,4% регистрировались у трёх пациентов. У двух из них

определялись наиболее высокие значения индекса гипоксемии: 44 и 30 за 1 ч сна. В процессе дальнейшего наблюдения (от 2-х до 6 месяцев) в обоих случаях отмечался неблагоприятный исход.

При доплер-эхокардиографическом исследовании у пяти пациентов из 11 диагностировалась лёгкая степень систолической дисфункции ЛЖ, при этом ФВ ЛЖ колебалась в небольшом пределе: от 37 до 41%. Индекс массы миокарда ЛЖ в этой подгруппе достигал сравнительно больших значений: от 208 до 212 г/м². У остальных шести пациентов ФВ ЛЖ была более 45% (от 47–55 %), индекс массы миокарда ЛЖ от 120 до 191 г/м².

Результаты сравнительного анализа продолжительности циклов периодического дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз у пациентов, с ФВ ЛЖ менее 45% и более 45% систематизированы в таблице 14. Согласно представленным данным, у больных с лёгкой степенью систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%) регистрировались более продолжительные фазы апноэ и диспноэ, составляющие периодический цикл, по сравнению с аналогичными показателями у больных с ФВ ЛЖ > 45% (таблица 14), различия статистически достоверны. В первом случае минимальная и максимальная длительность периодического цикла варьировала от 40 до 76 сек, во втором случае – от 29 до 79 сек.

Сравнительно более короткие периодические циклы, продолжительностью менее 40 сек, а именно от 29 до 39 сек, выявлялись всего лишь в одном случае. Это больной Ш., 50 лет с ФВ ЛЖ 47%, который с 30-летнего возраста страдает облитерирующим эндартериитом. В течение последних 20 лет он перенёс несколько оперативных вмешательств, связанных с ампутацией нижних конечностей на разных уровнях; 4 года назад перенёс Q-образующий инфаркт миокарда. Количество периодических циклов длительностью менее 40 сек у него составило 61% от общего числа эпизодов апноэ, равного 108. Во всех остальных случаях минимальная длительность цикла была 40 сек и более.

Кроме того, время циркуляторной задержки и время достижения максимальной вентиляции оказались закономерно бóльшими у больных с ФВ ЛЖ <45% ($p < 0,05$ в обоих случаях). Средние, минимальные и максимальные значения, характеризующие составляющие фазы дыхания Чейна-Стокса у обследованных приводятся в таблице 14.

Таблица 14.

Сравнение продолжительности циклов периодического дыхания Чейна-Стокса (ЧСД) и его составляющих фаз у больных с фракцией выброса левого желудочка более и менее 45%

Показатель, сек	$M \pm \sigma$	X_{min}	X_{max}
ФВ ЛЖ от 47 до 55% ($n=6$), всего 250 периодических циклов ЧСД			
Длительность цикла	43,2±8,9 *	29	79
Длительность фазы апноэ	24,2±6,8 *	12	49
Длительность фазы диспноэ	21,5±5,6 *	10	38
Время достижения максимальной вентиляции	9,2±2,6 *	5	21
Циркуляторная задержка	14,7±5,5 *	12	19
ФВ ЛЖ от 37 до 41% ($n=5$), всего 190 периодических циклов ЧСД			
Длительность цикла	53,9±10,3	40	76
Длительность фазы апноэ	26,3±7,5	12	46
Длительность фазы диспноэ	28,7±7,3	11	49
Время достижения максимальной вентиляции	12,8±2,6	8	20
Циркуляторная задержка	27,1±4,5	15	40

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий по t -критерию Стьюдента.

В цели настоящего исследования не входило изучение отдаленного прогноза у пациентов с дыханием Чейна-Стокса, но мы наблюдали два случая развития внезапной сердечной смерти. Рассмотрим их.

В анализируемой выборке больных с дыханием Чейна-Стокса наблюдались два пациента с инфарктом миокарда в анамнезе, которые перенесли нефатальную остановку сердечной деятельности и были реанимированы. В последующем у них регулярно регистрировались пароксизмы желудочковой тахикардии, которые переносились без каких-либо субъективных ощущений. С антиаритмической целью они принимали таблетки амиодарона (в обоих случаях поддерживающая доза составляла 200 мг/сут).

В одном случае (больной М., 50 лет) через один год наблюдения развился амиодарон-индуцированный тиретоксикоз; значимо удлинился QT-интервал (100% времени записи), максимальная продолжительность 625 мсек. Ещё через 2 месяца наступил летальный исход.

В другом случае (больной К., 73 лет) на фоне приёма амиодарона развился проаритмогенный эффект. На протяжении одного месяца у него трижды возникали гемодинамически значимые пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, во всех случаях проведение дефибрилляции было успешным. Также удлинился QT-интервал (100% времени записи), максимальная продолжительность 546 мсек. После отмены амиодарона пароксизмы аритмии не беспокоили, через 6 месяцев наступил летальный исход.

В описанных выше клинических случаях имело место сочетание нескольких прогностически неблагоприятных факторов риска внезапной сердечной смерти. К указанным выше добавим такие как, систолическая дисфункция и гипертрофия миокарда ЛЖ, гипоксемия. Напомним, что именно у этих двух больных регистрировались наименьшие по группе значения ФВ ЛЖ, наибольшие значения индекса массы миокарда ЛЖ и наименьшие минимальные значения SpO_2 , а также более высокие значения индекса гипоксемии.

На основании изложенных в этой главе сведений, посвящённых периодическому дыханию Чейна-Стокса у мужчин с АГ и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями можно заключить следующее.

1. Дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ во время сна регистрировалось у 11 (9%) из 129 больных с АГ, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и обструктивной формой САГС.

2. Периодический цикл дыхания Чейна-Стокса и его составляющие фазы характеризуются сравнительно бóльшей продолжительностью у больных с лёгкой степенью систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса 37-41%), в частности, длительность цикла составила $53,9 \pm 10,3$ сек, длительность фазы апноэ – $26,3 \pm 7,5$ сек, длительность фазы диспноэ $28,7 \pm 7,3$ сек, время достижения максимальной вентиляции $12,8 \pm 2,6$ сек, циркуляторная задержка $27,1 \pm 4,5$ сек.

3.5. Динамика обструктивных и центральных апноэ во сне под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки

Как уже упоминалось выше, в главе «Материал и методы», краткосрочная АРАР-терапия проводилась у больных с ИАГ 15/ч и более. Согласие на исследование дали 30 больных в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст $48,6 \pm 8,6$ лет), из них 25 имели САГС тяжёлой степени, остальные пять – САГС средней степени. После проведения краткосрочной АРАР-терапии и оценки её эффективности представленная выборка разделена на 3 подгруппы.

1-ю подгруппу составили 10 больных, средний возраст $48,9 \pm 7,5$ лет, средний ИМТ $35,8 \pm 5,5$ кг/м², у которых лечение оказалось оптимально эффективным. Разброс минимального и максимального значений на фоне лечения составил для ИАГ 0,6-4,9/ч, ИОА 0,1-2,7/ч, ИЦА 0,3-4,4/ч.

2-ю подгруппу составили 10 больных, средний возраст $48,1 \pm 10,3$ лет, средний ИМТ $39,5 \pm 5,5$ кг/м², у которых лечение оказалось субоптимально эффективным. Разброс минимального и максимального значений на фоне лечения составил для ИАГ 5,3-7,5/ч, ИОА 0,4-4,1/ч, ИЦА 3,4-4,9/ч.

3-ю подгруппу составили 10 больных, средний возраст $48,8 \pm 8,5$ лет, средний ИМТ $34,1 \pm 5,3$ кг/м², у которых лечение оказалось неэффективным. Разброс минимального и максимального значений на фоне лечения составил

для ИАГ 6,5-28,7/ч, ИОА 0-5,2/ч, ИЦА 5,5-28,6/ч. Отметим, что на фоне АРАР-терапии у 9 пациентов этой подгруппы установлено превышение значений ИАГ 5/ч за счёт ИЦА и только у одного за счёт обоих составляющих показателей (ИОА, ИЦА).

Характеристика обследованных в анализируемых подгруппах по нозологиям представлена в таблице 15.

Таблица 15.

Общая характеристика обследованных

Нозология	1 п/группа <i>n</i> =10	2 п/группа <i>n</i> =10	3 п/группа <i>n</i> =10
Постинфарктный кардиосклероз	3	1	6
Перенесённый ишемический инсульт	3	0	0
Облитерирующий эндартериит	0	0	1
Сахарный диабет 2 типа	5	1	2
САГС средней степени (ИАГ 15-29/ч)	4	1	0
САГС тяжёлой степени (ИАГ ≥ 30 /ч)	6	9	10
ХСН II / III ФК (по NYHA)	10 / 0	9 / 1	8 / 2

По данным импульсной доплер-эхокардиографии наиболее низкие значения ФВ ЛЖ диагностировались в 3-й подгруппе, а более высокие – в двух других. Средние значения по этому показателю составили в 1-й подгруппе 61% (58-65%), во 2-й – 61% (59-64%), в 3-й – 50% (47-56%), межгрупповые различия статистически достоверны между 3-й подгруппой и остальными.

Результаты тестирования по Эпвортской шкале дневной сонливости показали отсутствие дневной сонливости в 3-й подгруппе (5,0; 2-10 баллов), наличие выраженной дневной сонливости в 1-й (11,5; 8-16 баллов) и избыточную дневную сонливость во 2-й (16; 10-18 баллов). Различия статистически достоверны между 3-й подгруппой и остальными.

До начала лечения у всех обследованных регистрировались эпизоды апноэ обструктивного типа, в то время как апноэ центрального типа имели место только у 15 больных, что составило 50% от всей выборки пролеченных. Из них 10 относились к 3-й подгруппе, четверо – к 1-й, один – ко 2-й. Усреднённые значения для индексов дыхательных нарушений во время сна до и на фоне лечения систематизированы в таблице 16.

Таблица 16.

**Средние значения индексов дыхательных нарушений во время сна
до и на фоне лечения (M_e ; $P_{25}-P_{75}$)**

Показатели, <i>эпизоды/ч</i>	1 п/группа <i>n=10</i>	2 п/группа <i>n=10</i>	3 п/группа <i>n=10</i>
До лечения			
ИАГ	47 (20-67)	59 (28-65)	59 (50-68)
ИОА	23 (13-67)	54 (25-65)	40 (10-50)
ИЦА	0 (0-3)	0	16 (5-24)
На фоне лечения			
ИАГ	2,4 (1,8-2,9)	6,1 (5,5-7,3) ¹	10,9 (7,9-19,9) ^{1, 2}
ИОА	0,6 (0,3-1,1)	1,8 (0,9-3,0) ¹	0,8 (0,1-2,8)
ИЦА	1,7 (0,8-2,1)	3,9 (3,6-4,2)	7,6 (6,1-17,7) ^{1, 2}

Примечание. ^{1, 2} – номер сравниваемой подгруппы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

В 3-й подгруппе оказалось довольно высоким среднее значение ИЦА до лечения – 16/ч (5-24/ч), что составило 1/3 от значения ИАГ и 1/2 от значения ИОА, полученных для этой подгруппы (таблица 16).

Наибольшие значения ИАГ до лечения наблюдались во 2-й подгруппе (59/ч; 28-65/ч), наименьшие в 1-й (47/ч; 20-67/ч). Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали (таблица 16).

Значения сатурация крови кислородом во время сна у обследованных в целом были сниженными и составляли в среднем: 89,9% (88,3-91,0%) в 1-й подгруппе; 87,3% (82,3-90,0%) – во 2-й; 90,0% (86,6-91,6%) – в 3-й, различия недостоверны.

Лечение продолжалось в среднем на протяжении четырёх ночей в 1-й подгруппе, пяти ночей – во 2-й и трёх ночей – в 3-й. При этом среднее время использования аппарата более четырёх часов за одну ночь отмечалось у всех больных 1-й подгруппы, только у семи – во 2-й и у восьми – в 3-й. Усреднённые значения терапевтического давления составили в 1-й подгруппе $7,4 \pm 2,0$ гПа, во 2-й – $7,9 \pm 1,7$ гПа, в 3-й – $6,9 \pm 1,9$ гПа, различия недостоверны.

На фоне АРАР-терапии наблюдалось существенное уменьшение значений ИАГ, ИОА в каждой подгруппе (таблица 16). Динамика индексов дыхательных нарушений во время сна на фоне АРАР-терапии приводится в таблице 17.

Таблица 17.

Динамика индексов дыхательных нарушений во время сна на фоне АРАР-терапии (Me; P₂₅-P₇₅)

Показатели, эпизоды/ч	1 п/группа n=10	2 п/группа n=10	3 п/группа n=10
Δ ИАГ	45,1; 19,4-64,3	52,0; 22,2-59,3	43,8; 40,2-58,8
Δ ИОА	22,3; 12,4-66,4	50,6; 24,6-63,4	39,0; 9,7-49,6
Δ ИЦА	-1,1; -1,8-0,4	-3,9; -4,2 – -3,5 ¹	2,7; -2,7-12,8

Примечание. Δ ИАГ – динамика индекса апноэ-гипопноэ; Δ ИОА – динамика индекса обструктивных апноэ; Δ ИЦА – динамика индекса центральных апноэ. ¹ – номер сравниваемой подгруппы при достоверных различиях ($p < 0,05$) по критериям Крускала-Уоллиса и Данна.

Наибольшая степень снижения ИАГ отмечалась во 2-й подгруппе, наименьшая – в 1-й (табл. 17). Так, динамика этого показателя на фоне АРАР-терапии составила 45,1/ч (19,4-64,3/ч) в 1-й подгруппе и 52,0/ч (22,2-59,3/ч) – во 2-й, различия недостоверны. Полная нормализация ИАГ (<5/ч) наблюдалась

только в 1-й подгруппе (таблица 16). Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

На фоне лечения в 1-й и 2-й подгруппе зарегистрировано выраженное снижение ИОА: в среднем на 22,3/ч и 50,6/ч и незначительный прирост ИЦА: в среднем на 1,1/ч и 3,9/ч (таблица 16). Вместе с тем, ИЦА уменьшился в тех случаях, когда центральные апноэ регистрировались до лечения. Индивидуальные колебания по динамике этого показателя в 1-й и 2-й подгруппе составили от 0,4 до 10,2/ч.

В 3-й подгруппе индивидуальные колебания индекса ИЦА до лечения составляли от 5,5/ч до 28,6/ч. На фоне лечения у шести пациентов этой подгруппы ИЦА уменьшился, но достигал 5/ч и более; у четырёх – ИЦА превысил значения до лечения. Колебания резидуального ИЦА составили от 1,5 до 28,6/ч. Информация об усреднённых значениях для ИЦА до и на фоне *APAP*-терапии содержится в таблице 16.

На основании изложенных в этой главе сведений, посвящённых динамике обструктивных и центральных апноэ во сне под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки у 30 мужчин с АГ и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями можно заключить следующее.

1. У всех больных, получавших *APAP*-терапию на протяжении в среднем четырёх ночей установлено эффективное снижение индекса обструктивных апноэ до значений менее 5/ч. Вместе с тем, снижение индекса апноэ-гипопноэ до этого уровня произошло только у 33% из них.

2. Эпизоды апноэ центрального типа регистрировались до начала *APAP*-терапии у 13 (43%) пациентов, на фоне лечения – у всех 30. При этом у 10 (33%) из них ИАГ, а также индекс центральных апноэ превысили пограничное значение 5/ч.

3. При проведении краткосрочной *APAP*-терапии появляется возможность диагностировать комплексную форму САГС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель настоящей работы состояла в изучении характерных клинических проявлений обструктивных и центральных форм САГС различной степени тяжести у мужчин с АГ, сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями и стабильным течением ХСН.

В этой связи, в указанной выше выборке больных целесообразно провести следующие исследования: 1) провести анализ субъективной оценки симптомов, встречающихся при нарушениях сна; 2) установить наличие и характер взаимосвязей между ИАГ и отдельными клинико-лабораторными показателями; 3) определить предикторы неблагоприятного прогноза по данным полифункционального мониторинга, выполненного в цикле «сон-бодрствование»; 4) показать возможности диагностики периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ при визуальном анализе полифункциональных мониторограмм; 5) оценить динамику обструктивных и центральных апноэ под влиянием краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки в режиме автоматической титрации во время сна.

Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 148 пациентов (все мужчины) в возрасте от 30 до 74 лет с АГ достигнутой степени 1-3, имеющих одно или несколько АКС (заболевания сердца, периферических артерий, цереброваскулярная болезнь, диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность). Разделение на группы (всего: 4) проводилось с учётом значений ИАГ, рассчитанного по данным КРМ. Определяли САГС лёгкой степени при ИАГ от 5 до 14/ч, средней степени – от 15 до 29/ч, тяжёлой степени – от 30/ч и более, а отсутствие САГС – при ИАГ <5/ч.

В обследованной выборке выявляемость САГС составила 87% ($n=129$), в том числе лёгкой степени – 43% ($n=56$), средней и тяжёлой – 57% ($n=73$). Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными ранее отечественными исследователями. Так, при обследовании (методика кардиореспираторного мониторинга) 103 больных (28 женщин и 75

мужчин) в возрасте 40-70 лет с постинфарктным кардиосклерозом распространённость САГС составила 80%, в том числе тяжёлой степени – 34% [20]. К сожалению, мы не можем сравнить частоту выявляемости САГС различной степени, так как в этом исследовании оценка степени тяжести САГС проводилась иначе. Авторы выделили только лёгкую и тяжёлую степень тяжести САГС, при этом пограничное значение ИАГ равнялось не 5/ч, а 10/ч. Отсутствие единого подхода к классификации степени тяжести САГС и анализу полифункциональных мониторограмм затрудняет в дальнейшем сравнение данных. Вместе с тем показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляемость САГС значительно выше, чем в общей популяции.

По сравнению с полифункциональным мониторингом, анкета скрининга синдрома апноэ во сне показала высокую диагностическую чувствительность – 87% и низкую специфичность – 58%. В более ранней работе получены аналогичные результаты на примере пациентов с метаболическим синдромом и САГС [12]. Эти данные свидетельствуют об универсальности используемой анкеты. В последнее время активно изучаются преимущества и других оценочных шкал. Например, есть сведения о том, что характер обструктивных нарушений дыхания во время сна достаточно полно отражают данные Берлинского анкетного опросника. Ответы на поставленные в нём вопросы имеют значимые корреляционные связи с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска [18].

Определение избыточной и чрезмерной дневной сонливости по Эпвортской шкале показало наличие этого симптома только у одной трети в анализируемой выборке, подавляющее большинство из них имели САГС средней и тяжёлой степени. Отметим, что наибольшая продолжительность сна отмечалась у пациентов, имеющих САГС тяжёлой степени, среднее значение, рассчитанное как медиана равнялось 8 ч. Также обратим внимание на то, что именно среди пациентов с САГС тяжёлой степени чаще отмечались субъективные нарушения характеристик сна, субклинические и клинические

проявления тревоги, клинические проявления депрессии. Ранее, при сравнении частоты выявляемости этих состояний у мужчин с АГ, имеющих только факторы риска развития этого заболевания или признаки поражения органов-мишеней или АКС, мы отметили, что только в последнем случае прослеживается отчётливая тенденция к более частому выявлению перечисленных выше состояний [15].

При проведении анкетного опроса мы опирались на неконтролируемые высказывания, что, естественно, могло повлиять на окончательный результат. Кроме того, на окончательный результат могли повлиять такие состояния, как отсутствие гигиены сна, нарушение режима труда и отдыха, депривация сна. Вместе с тем, применение специальных анкет, основанных на количественной оценке субъективного восприятия какого-либо состояния является первым этапом любого скринингового исследования. Использование в практической деятельности вопросов, составляющих эти анкеты, не обременяет ни врача, ни больного и позволяет получить важную дополнительную информацию об индивидуальных особенностях сна и его нарушениях.

Широко известно о том, что гиперхолестеринемия, дислипидемия и окислительный стресс тесно связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При сочетании АГ и обструктивной формы САГС установлены выраженные изменения показателей липидного спектра [11]. В этой связи мы ожидали получить определённые изменения липидного спектра в периферической крови у пациентов САГС с различными значениями ИАГ. Так, наибольшая доля пациентов, не достигших целевых значений по уровню общего холестерина отмечалась при САГС лёгкой и средней степени (ИАГ 5-29/ч), а по уровню ХС-ЛПНП – при тяжёлой степени (ИАГ 30/ч и более).

В цели настоящего исследования не входило изучение динамики этих показателей на фоне неинвазивной респираторной поддержки. На этот счёт в отечественной литературе имеются неоднозначные сведения. По одним данным, при ретроспективном анализе *PAP*-терапия не оказывает существенного влияния на положительную динамику показателей углеводного

и липидного обмена [3]. Согласно другим данным, на фоне *РАР*-терапии в течение трёх дней происходит достоверное улучшение показателей уровня глюкозы, ХС-ЛПНП и ТГ в периферической крови, которое сохраняется на протяжении 90 дней лечения [6].

В недавно опубликованном исследовании сообщается, что для больных с АГ и САГС характерно наличие сочетания различных факторов риска, зависящих от значений ИМТ [83]. С учётом данных, полученных при логистическом регрессионном анализе показано, что для пациентов с ИМТ <25 кг/м² факторами риска развития АГ являются следующие: ИАГ, возраст, мужской пол, уровни ТГ и ХС-ЛПНП; для пациентов с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – возраст, ИМТ, сахарный диабет и ИАГ; для пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² – возраст, сахарный диабет, уровни ТГ, ХС-ЛПНП в крови и значение ИАГ.

В настоящем исследовании показано, что в группе больных САГС тяжёлой степени определялись более высокие значения индекса массы миокарда ЛЖ, отражающие выраженность его гипертрофии. Электрическая нестабильность миокарда ЛЖ, в частности, удлинение продолжительности скорректированного QT-интервала (450 мсек и более), отмечалась в 35% случаев. Именно в этой группе, по сравнению с остальными, чаще регистрировались пароксизмы жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и эпизоды асистолии за счёт угнетения функции синусового узла, а также наименьшие минимальные значения, отражающие содержание гемоглобина в артериальной крови кислорода, и наибольшее количество эпизодов апноэ и гипопноэ, сопровождавшихся десатурацией. Все перечисленные выше признаки относятся к прогностически неблагоприятным и активно изучаются при САГС.

Активно изучаются особенности ремоделирования миокарда при обструктивной форме САГС, в том числе у больных с ХСН при различных ФК [1, 19, 11]. При сочетании САГС и ХСН чаще выявляется дилатация правого желудочка, а эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ – в 1,7 раза чаще [1]. Доказано непосредственное влияние САГС на развитии гипертрофии ЛЖ [79], определено двукратное повышение встречаемости этого признака у больных с

ИАГ более 20/ч [146]. В настоящем исследовании установлена достоверная отрицательная корреляционная связь слабой силы между значением ИАГ и фракцией выброса ЛЖ ($r_s = -0,23$), а с индексом массы миокарда ЛЖ она отсутствовала. В тоже самое время, между индексом массы миокарда ЛЖ и его ФВ отмечалась отрицательная взаимосвязь ($r_s = -0,32$).

Кроме того, показано существование тесной зависимости между ИАГ, отражающим степень тяжести САГС и уровнем сатурации крови кислорода, в частности минимальным и средненочным значениями ($r_s = -0,72$ и $r_s = -0,42$ соответственно). Подобные взаимоотношения продемонстрировано в целом ряде работ [4, 159, 109, 155, 97]. Объяснить линейный характер снижения уровня насыщения артериальной крови кислородом при увеличении ИАГ ($r = 0,77$; $p < 0,001$) можно на основании известных патогенетических механизмов, связанных со снижением порога чувствительности хеморецепторов при длительном существовании регулярно повторяющихся явлений гиповентиляции во время сна и повышением резистентности организма к воздействию гипоксемии при возрастании напряжения углекислого газа в крови [7]. Опубликованы сведения о взаимосвязи минимального уровня SpO_2 с количеством и тяжестью аритмий у больных с АГ и обструктивной формой САГС [11].

В целом, в анализируемой выборке выявляемость нарушений сердечного ритма и проводимости по данным поверхностной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и динамической ЭКГ закономерно различалась и была, соответственно, ниже в первом случае. Проведение 24-х часового мониторинга ЭКГ позволило определить наличие наджелудочковой и желудочковой эктопической активности более чем у половины обследованных (67 и 53% соответственно). В 20% случаев на фоне синусового ритма регистрировались паузы продолжительностью от 1500 мсек и более за счёт синусовой аритмии, синоатриальной блокады и атриовентрикулярной блокады 2 степени 1 типа. Применение автоматического анализа Р-волны для динамической ЭКГ позволило диагностировать преходящую

атриовентрикулярную блокаду 1 степени у 9% пациентов, в то время как на поверхностной ЭКГ она мела место только в 1% случаев.

При оценке циркадной динамики аритмического синдрома оказалось преобладание смешанного и дневного типов распределения, но не ночного. Вместе с тем известно, что ночной тип циркадного распределения аритмий сердца часто указывает на имеющиеся нарушения регуляции дыхания во время сна [186]. В настоящем исследовании отсутствовала зависимость между ИАГ и значениями ЧСС на протяжении цикла «сон-бодрствование». Хотя в группе пациентов без САГС значения ЧСС, рассчитанной как средние, минимальные и максимальные значения за период сна, а также как средние и минимальные за период бодрствования были достоверно более низкими.

АГ и ишемическая болезнь сердца – две основные причины развития и прогрессирования ХСН. Среди доказанных маркёров тяжести этого состояния особое место занимают фракция выброса ЛЖ и дыхание Чейна-Стокса с центральными апноэ. По данным разных авторов, частота выявления этого периодического паттерна дыхания варьирует в довольно широком диапазоне: от 10% до 80% [9, 87, 177, 191, 128]. В большинстве исследований участвовали больные с застойной ХСН. Сравнительно меньше опубликовано работ, цель которых заключалась в изучении дыхания Чейна-Стокса при стабильной ХСН. В нашем исследовании, включавшем именно эту категорию пациентов, дыхание Чейна-Стокса регистрировалось у 11 (9%), при этом у пяти из них ФВ ЛЖ была менее 45%, у шести – превышала 45%.

Вместе с тем, известно о независимом характере взаимосвязи между дыханием Чейна-Стокса и сниженной ФВ ЛЖ. Так, согласно недавно опубликованным результатам [128], вероятность выявления этого паттерна дыхания существенно повышается при снижении ФВ ЛЖ менее 40% (отношение шансов 5,3; 95% ДИ 3,1–9,0). Эта зависимость наблюдалась у одного из трёх больных в выборке (чувствительность признака 34%). В это исследование включались больные достигшие 80 лет, тогда как в нашем

исследовании самому старшему пациенту было 74 года, а средний возраст составил $53,4 \pm 9,1$ лет.

Сформулированы предрасполагающие факторы риска появления центральных апноэ [87]. Это – мужской пол, возраст старше 60 лет, гипокания в дневные часы и фибрилляция предсердий. В настоящее исследование не включались больные с постоянной формой фибрилляции предсердий, только у 6% пациентов по данным динамической ЭКГ впервые диагностировались пароксизмы этого вида аритмии.

Остаётся открытым вопрос о влиянии дыхания Чейна-Стокса на смертность у больных ХСН. Большинство исследователей рассматривают это нарушение регуляции дыхания как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий летальность в 2 или 3 раза [106, 183]. По другим данным, оно не оказывает существенного влияния на прогноз [128]. В отдельных исследованиях опровергается суждение об ассоциации между этим периодическим паттерном дыхания, желудочковыми аритмиями и внезапной сердечной смертью [154]. Сравнительно недавно предложено рассматривать гипоксемию на протяжении сна как новый фактор риска развития неблагоприятного прогноза [69].

Результаты сравнительного анализа продолжительности циклов периодического дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз у больных, с ФВ ЛЖ более и менее 45% показали ожидаемые результаты. Так, усреднённый цикл периодического дыхания оказался длиннее у больных с ФВ ЛЖ менее 45% или с лёгкой степенью систолической дисфункции ($53,9 \pm 10,3$ сек против $43,2 \pm 8,9$ сек; $p < 0,05$). Отмечено, что его удлинение происходило в большей степени за счёт фазы диспноэ, имеющей характерный паттерн крещендо-декрещендо.

В настоящее время отсутствует общепринятое мнение о минимальной продолжительности периодического цикла при дыхании Чейна-Стокса, в этой связи мы учитывали любые значения этого показателя. Хотя в обновленном руководстве по определению сна и ассоциированных событий Американской

Академии Медицины Сна (*American Academy of Sleep Medicine*) для диагностики дыхания Чейна-Стокса рекомендуется минимальное значение периодического цикла равное 40 сек [34].

В процессе изучения статистической зависимости между ФВ ЛЖ и длительностью цикла различными исследователями получены неоднозначные результаты. В одном исследовании [128] эта связь была низкой и недостоверной ($r=0,23$; $p=0,14$); в другом – установлены характерные изменения продолжительности длины цикла, фазы апноэ и диспноэ в зависимости от выраженности сердечной дисфункции [154].

В заключение обратим внимание на имеющиеся ограничения этой части нашего исследования. Во-первых, небольшое количество больных с дыханием Чейна-Стокса в изучаемой выборке. Во-вторых, дыхание Чейна-Стокса диагностировали по данным полифункционального мониторинга, при этом стадии сна не изучались. В-третьих, фракция выброса ЛЖ определялась по методу Тейхольца. При этом, как известно, измерению подлежит лишь небольшая часть ЛЖ у его основания, не учитывается его длина, поэтому в тех случаях, когда имеются участки нарушения локальной сократимости, эта формула может быть не совсем точной. Несмотря на имеющиеся ограничения, в настоящей работе приводятся подробные результаты визуального анализа периодического дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз. Обращаем внимание на возможность выявления этого патологического паттерна дыхания у больных с АГ и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями при стабильном течении ХСН.

Наконец, переходим к обсуждению проведённой оценки эффективности краткосрочной (в среднем на протяжении четырёх ночей) АРАР-терапии у 30 пациентов со средней и тяжёлой степенью САГС. Снижение ИАГ до значений менее 5/ч произошло только у одной трети пролеченных пациентов, причём это снижение происходило за счёт индекса обструктивных апноэ. Примечательно, что на фоне лечения у всех 30 больных развились центральные апноэ, хотя до лечения они определялись примерно у половины (43%), а у трети – индекс

центральных апноэ превысил значение 5/ч. Во всех этих случаях был диагностирован синдром комплексного апноэ сна. Отметим, что до и на фоне лечения у четырёх из них диагностировались эпизоды периодического дыхания Чейна-Стокса во время сна. Эти клинические случаи мы подробно описали в наших более ранних работах. Для этой категории пациентов оказалось характерно наличие систолической дисфункции ЛЖ лёгкой степени, а также отсутствие выраженной дневной сонливости.

Рассмотренные выше клинические характеристики согласуются с опубликованной информацией, посвящённой комплексному апноэ сна [137, 35, 50]. По мнению зарубежных коллег, для лечения этого состояния более эффективными могут оказаться приборы, создающие двухуровневое положительное давление воздуха (разное для вдоха и выдоха) или с автоматической регулировкой лечебного давления (адаптивная сервовентиляция). К сожалению, в практической деятельности эти методы неинвазивной респираторной поддержки используются довольно редко.

Обратим внимание на довольно низкую приверженность наших больных к долгосрочной неинвазивной респираторной поддержке, по статистике, эта цифра может составлять 65-80% [210]. У амбулаторных пациентов с тяжёлой степенью САГС приверженность к этому виду терапии достигает порядка 70% [3]. К основным причинам относятся возникающие проблемы с использованием маски и отсутствие образовательных программ до начала терапии. В тоже самое время, при использовании аппаратов с автоматической титрацией уровня лечебного давления повышается субъективная приемлемость лечения по сравнению с применением аппаратов для *PAP*-терапии с постоянным уровнем лечебного давления [4]. На протяжении первых сеансов такого лечения следует учитывать возможность появления центральных нарушений дыхания, а также побочных эффектов. В этой связи рекомендуется проводить оценку эффективности и безопасности неинвазивной респираторной поддержки.

ВЫВОДЫ

1. Для мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и САГС тяжёлой степени характерны следующие симптомы: избыточная и чрезмерная дневная сонливость (79%); нарушения субъективной оценки характеристик сна (70%); субклинические проявления тревоги (54%); клинические проявления тревоги (26%) и депрессии (33%).

2. Установлены положительные корреляционные зависимости между ИАГ, индексом массы тела ($r=0,58$), холестерином липопротеидов низкой плотности ($r=0,61$), а также отрицательные – между возрастом ($r=-0,20$), фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,23$), минимальным и средненочным уровнем сатурации крови кислородом (соответственно $r_s=-0,72$ и $r_s=-0,42$).

3. По данным полифункционального мониторингирования в цикле «сон-бодрствование» у больных САГС тяжёлой степени чаще регистрировались предикторы неблагоприятного прогноза, в частности, более высокие значения ЧСС, низкие минимальные значения сатурации крови кислородом, удлинение продолжительности скорректированного QT-интервала, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии и транзиторные нарушения синоатриального и атриовентрикулярного проведения во время сна.

4. Обструктивная форма САГС определялась у 87% мужчин, страдающих АГ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 9% из них также диагностировались эпизоды периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ во время сна. При снижении ФВ ЛЖ до 45% и менее отмечается удлинение периодического цикла дыхания Чейна-Стокса и его составляющих фаз.

5. При проведении краткосрочной неинвазивной респираторной поддержки в режиме автоматической титрации наблюдается эффективное снижение индексов апноэ-гипопноэ и обструктивных апноэ, тогда как резидуальный индекс центральных апноэ может оставаться повышенным. Это характерно для больных САГС, имеющих эпизоды периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ и при отсутствии выраженной дневной

сонливости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с АГ и ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо проведение скринингового опроса с целью выявления нарушений сна, симптомов избыточной и чрезмерной дневной сонливости, а также проявлений тревоги, депрессии и САГС.

2. При обследовании больных с подозрением на САГС следует проводить полифункциональное мониторирование для оценки наличия предикторов неблагоприятного прогноза, в частности, обращать внимание на динамику частоты сердечных сокращений в цикле «сон-бодрствование», минимальные значения сатурации крови кислородом, продолжительность скорректированного QT-интервала, наличие желудочковых аритмий высоких градаций и транзиторных нарушений синоатриального и атриовентрикулярного проведения во время сна.

3. В отчётах о результатах проведённого полифункционального мониторирования рекомендуется указывать сведения о продолжительности периодического дыхания Чейна-Стокса во время сна, длительности цикла и его составляющих фазах (апноэ, диспноэ, время достижения максимальной вентиляции, циркуляторная задержка).

4. После инициации неинвазивной респираторной поддержки рекомендуется контролировать эффективность терапии (по резидуальным значениям ИАГ, ИОА, ИЦА), при этом особое внимание следует уделять больным с САГС, у которых до лечения отсутствовали симптомы выраженной дневной сонливости или диагностировались эпизоды периодического дыхания Чейна-Стокса с центральными апноэ во время сна. В тех случаях, когда значения ИАГ, а также ИЦА остаются равными 5/ч и более целесообразно диагностировать комплексную форму САГС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбеева З.Р. Клинико-функциональная характеристика и особенности ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью и синдромом обструктивного апноэ во сне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Альбеева Зульфия Рамиловна. – Челябинск, 2009. – 22 с.
2. Баланова Ю.А. Динамика артериальной гипертонии и ее влияние на смертность в российской популяции / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 4. – С. 17-21.
3. Болотова М.Н. Анализ сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертонией и обструктивными нарушениями дыхания во время сна : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Болотова Майя Николаевна. – Москва, 2009. – 27 с.
4. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Бузунов Роман Вячеславович. – Москва, 2003. – 44 с.
5. Вейн А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310 с.
6. Галяви Р.А. Изучение влияния терапии постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях на основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Галяви Рустем Альбертович. – Москва, 2006. – 109 с.
7. Дейнека Э. А. Физиологические особенности динамики дыхательных газов у обследуемых лиц различного пола и возраста во время ночного сна : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Дейнека Эвелина Александровна. – Москва, 2009. – 18 с.

8. Елигулашвили Т.С. Неврологические аспекты синдрома апноэ во сне: Клинико-физиологическое исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Елигулашвили Теймураз Семёнович. – Москва, 1998. – С. 22.
9. Ерошина Е.А. Длительная регистрация дыхательного носоротового потока и пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во время сна у кардиологических больных с факторами риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Ерошина Елена Владимировна. – Москва, 2014. – 27 с.
10. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ / А.П. Зильбер // Петрозаводск: ПГУ, 1994. – 184 с.
11. Ибрагимова Е.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией с наличием синдрома обструктивного апноэ сна : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Ибрагимова Екатерина Александровна. – Тюмень, 2011. – 24 с.
12. Иванникова Л.В. Сравнительная характеристика информативности скрининговых методов в диагностике синдрома апноэ-гипопноэ сна на примере больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Иванникова Людмила Викторовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 25 с.
13. Лышова О.В. Внешнее дыхание и ритм сердца / О.В. Лышова, В.М. Провоторов – СПб. : ИНКАРТ, 2006. – 256 с.
14. Лышова О.В. Желудочковая экстрасистолия на протяжении сна у мужчин с синдромом Z / О.В. Лышова, Л.В. Иванникова, В.Е. Моргачёв // Вестник аритмологии. – 2008. – № 53. – 33-40.
15. Лышова О.В. Скрининговое исследование субъективных характеристик сна, дневной сонливости и синдрома апноэ во сне у мужчин с артериальной гипертензией / О.В. Лышова, Н.В. Харина // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 459-466.
16. Ощепкова Е.В. Федеральная целевая программа "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации" 5-летие

- итоги её реализации / Е.В. Ощепкова // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 5. – С. 18-21.
- 17.Протокол исследования больных с нарушениями сна.
<http://www.sleepmed.ru>
- 18.Росторockая В.В. Больной с обструктивным апноэ сна в амбулаторной кардиологической практике : тактика диагностики, лечение, прогноз : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Росторockая Вероника Владимировна. – Тверь, 2013. – 47 с.
- 19.Свиpьев Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.05 / Свиpьев Юрий Владимирович. – Санкт-Петербург, 2010. – 40 с.
- 20.Таратухин Е.О. Изменения гемодинамики, клинико-инструментальных и лабораторных показателей у больных постинфарктным кардиосклерозом с нарушением дыхания во время сна : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Таратухин Евгений Олегович. – Москва, 2010. – 22 с.
- 21.Универсальный медицинский калькулятор, версия 4.1. <http://www.atio-irk.ru>
- 22.Хохлов Р.А. Клинические, коммуникативные и эпидемиологические аспекты терапии артериальной гипертензии с ассоциированными клиническими состояниями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04, 14.01.05 / Хохлов Роман Анатольевич. – Воронеж, 2010. – 34 с.
- 23.Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
- 24.Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения / И.Е. Чазова, А.Ю. Литвин // Медицина критических состояний. – 2010. – Т.1, № 1. – С. 3-10.

25. Alpert M.A. Effect of weight loss on the ECG of normotensive morbidly obese patients / M.A. Alpert, B.E. Terry, C.R. Hamm [et al.] // *Chest*. – 2001. – Vol. 119, № 2. – P. 507-510.
26. Andreu A.L. Effect of an ambulatory diagnostic and treatment program in patients with sleep apnoea / A.L. Andreu, E. Chiner, J.N. Sancho-Chust [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 305-312.
27. Aronow W.S. Cardiovascular manifestations seen in obstructive sleep apnea / W.S. Aronow // *Compr. Ther.* – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 82-86.
28. Arzt M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea / M. Arzt, M. Harth, A. Luchner, F. Muders [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 15. – P. 1998-2003.
29. Aurora N.R. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses / N.R. Aurora, S. Chowdhuri, K. Ramar [et al.] // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 17-40.
30. Baguet J.P. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea / J.P. Baguet, G. Barone-Rochette, P. Levy [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 1323-1329.
31. Baguet J.P. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnoea / J.P. Baguet, G. Barone-Rochette, R. Tamisier [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9, № 12. – P. 679-688.
32. Becker H.F. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea / H.F. Becker, A. Jerrentrup, T. Ploch [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 1. – P. 68-73.
33. Benjamin J.A. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease / Benjamin J.A., Lewis K.E. // *Postgraduate Medical Journal*. – 2008. – Vol. 84, № 987. – P. 15-22.
34. Berry R.B. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events / R.B. Berry, R.

- Budhiraja, D.J. Gottlieb [et al.] // J. Clin. Sleep Med. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 597-619.
35. Bitter T. Sleep disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction / T. Bitter, L. Faber, D. Hering [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 602-608.
36. Bitter T. Complex sleep apnoea in congestive heart failure / T. Bitter, N. Westerheide, M.S. Hossain [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 402-407.
37. Bonsignore M.R. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms / M.R. Bonsignore, O. Marrone, G. Insalaco, G. Bonsignore // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 7, № 4. – P. 786-805.
38. Bradley T.D. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea / T.D. Bradley, J.S. Floras // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1822-1826.
39. Brooks D. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model / D. Brooks, R.L. Homer, L.F. Kozar [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, № 1. – P. 106-109.
40. Campos-Rodríguez F. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study / F. Campos-Rodríguez, M.A. Martínez-García, I. de la Cruz-Morón [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 156, № 2. – P. 115-122.
41. Cassel W. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea / W. Cassel, S. Canisius, H.F. Becker [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 329-337.
42. Catarino A. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS) and changes in heart rhythm / A. Catarino, C. Lopes, L. Santos [et al.] // Rev. Port. Pneumol. – 2003. – Vol. IX, № 5 (Suppl. 1). – P. 50-51.
43. Chesson A.L.Jr, American Academy of Sleep Medicine; American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive

- sleep apnea in adults / A.L.Jr Chesson, R.B. Berry, A. Pack // *Sleep*. – 2003. – Vol.26, № 7. – P. 907-913.
- 44.Ciftci T.U. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome / T.U. Ciftci, O. Kokturk, N. Bukan, A. Bilgihan [et al.] // *Cytokine*. – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 87-91.
 - 45.Cohn J.N. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure / J.N. Cohn // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, № 2 Suppl. – I59-I67.
 - 46.Collop N.A. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine / N.A. Collop, W.M. Anderson, B. Boehlecke [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.*, 2007. – Vol. 3. – P. 737-747.
 - 47.Collop N.A. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center testing: technology evaluation / N.A. Collop, S.L. Tracy, V. Kapur [et al.] // *Sleep Medicine*, 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 531-548.
 - 48.Corcoran S. Development of central sleep apnea after maxillofacial surgery for obstructive sleep apnea / S. Corcoran, V. Mysliwiec, A.S. Niven, D. Fallah // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 151-153.
 - 49.Cramer T. HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation / T. Cramer, Y. Yamanishi, B.E. Clausen [et al.] // *Cell*. – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 645-657.
 - 50.De Paolis F. Complex sleep apnea syndrome in stroke patients / F. De Paolis, E. Colizzi, G. Milioli, A. Grassi [et al.] // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 224.
 - 51.Dernaika T. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies / T. Dernaika, M. Tawk, S. Nazir [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 81-87.
 - 52.Doherty L.S. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure

- therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome / L.S. Doherty, J.L. Kiely, V. Swan, W.T. McNicholas [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 127, № 6. – P. 2076-2084.
53. Drager L.F. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea / L.F. Drager, L.A. Bortolotto, M.C. Lorenzi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 5. – P. 613-618.
54. Drager L.F. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome / L.F. Drager, S.M. Togeiro, V.Y. Polotsky, G. Lorenzi-Filho // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 569-576.
55. Dudenbostel T. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone / T. Dudenbostel, D.A. Calhoun // *J. Hum. Hypertens.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 281-287.
56. Eckert D.J. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment / D.J. Eckert, A.S. Jordan, P. Merchia, A. Malhotra // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 2. – P. 595-607.
57. El Solh A.A. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction / A.A. El Solh, M.E. Akinnusi, F.H. Baddoura, C.R. Mankowski // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 11. – P. 1186-1191.
58. Eltzhig H.K. Hypoxia and inflammation / H.K. Eltzhig, P.N. Carmeliet // *Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 7. – P. 656-665.
59. Endo Y. Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome / Y. Endo, J. Tohoku // *Exp. Med.* – 2008. – Vol. 215, № 4. – P. 349-354.
60. Epstein L.J. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / L.J. Epstein D. Kristo, P.J. Strollo [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 263-276.

61. Faccenda J.F. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome / J.F. Faccenda, T.W. Mackay, N.A. Boon, N.J. Douglas // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 344-348.
62. Flemons W.W. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of American Academy of Sleep Medicine Task Force / W.W. Flemons, D. Buysse, S. Redline [et al.] // *Sleep.* – 1999. – Vol. 22, № 15. – P. 667-689.
63. Fletcher E.C. Recurrence of sleep apnea syndrome following tracheostomy. A shift from obstructive to central apnea / E.C. Fletcher // *Chest.* – 1989. – Vol. 96, № 1. – P. 205-209.
64. Floras J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure / J.S. Floras // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. - Vol. 22, № 4, Suppl. A. – P. 72A-84A.
65. Franklin K.A. Sleep apnoea and nocturnal angina / K.A. Franklin, J.B. Nilsson, C. Sahlin, U. Näslund // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345, № 8957. – P. 1085-1087.
66. Fung J.W. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction / J.W. Fung, T.S. Li, D.K. Choy [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, № 2. – P. 422-429.
67. Gami A.S. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea / A.S. Gami, D.E. Howard, E.J. Olson, V.K. Somers // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 12. – P. 1206-1214.
68. Gami A.S. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea / A.S. Gami, S. Rader, A. Svatikova, R. Wolk [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 1 – P. 118-121.
69. Gami A.S. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10701 adults / A.S. Gami, E.J. Olson, W.K. Shen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 610-616.

70. Garvey J.F. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation / J.F. Garvey, C.T. Taylor, W.T. McNicholas // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1195-1205.
71. Gilmartin G.S. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing / G.S. Gilmartin, R.W. Daly, R.J. Thomas // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 485-493.
72. Golbin J.M. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension // J.M. Golbin, V.K. Somers, S.M. Caples // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5, № 2 – P. 200-206.
73. Goldstein C. The emergence of central sleep apnea after surgical relief of nasal obstruction in obstructive sleep apnea / C. Goldstein, T.J. Kuzniar // *J. Clin. Sleep Med.* – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 321-322.
74. Gottlieb J.D. Hypoxia, not the frequency of sleep apnea, induces acute hemodynamic stress in patients with chronic heart failure / J.D. Gottlieb, A.R. Schwartz, J. Marshall [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 18. – P. 1706-1712.
75. Gottlieb D.J. Sleep apnea cardiovascular clinical trials-current status and steps forward: The International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists / D.J. Gottlieb, S.E. Craig, G. Lorenzi-Filho [et al.] // *Sleep* – 2013. – Vol. 36, № 7. – P. 975-980.
76. Grimm W. Obesity, sleep apnea syndrome, and rhythmogenic risk / W. Grimm, H.F. Becker // *Herz.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 213-218.
77. Guilleminault C. Progressive improvement of apnea index and ventilatory response to CO₂ after tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, J. Cumiskey // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 14-20.
78. Hall M.J. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure / M.J. Hall, A. Xie, R. Rutherford [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 376-381.

- 79.Hedner J. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea / J. Hedner, H. Ejnell, K. Caidahl // J Hypertens 1990. – Vol. 8. – P. 941-946.
- 80.Heffner J.E. Prevalence of diagnosed sleep apnoea among patients with type 2 diabetes in primary care / J.E. Heffner, Y. Rozenfeld, M. Kai [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, № 6. – P. 1414-1421.
- 81.Hermann D.M. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke / D.M. Hermann, C.L. Bassetti // Neurology. – 2009. – № 73. – P. 1313-1322.
- 82.Htoo A.K. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation / A.K. Htoo, H. Greenberg, S. Tongia, [et al.] // Sleep Breath. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 43–50.
- 83.Hu W. Risk factor panels associated with hypertension in obstructive sleep apnea patients with different body mass indexes / W. Hu, X. Jin, J. Gu [et al] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2015. – Vol. 9, № 5. – P. 382-389.
- 84.Ip M.S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance / M.S. Ip, B. Lam, M.M. Ng [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 5. – P. 670-676.
- 85.Jaffe L.M. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology / L.M. Jaffe, J. Kiekshus, S.S. Gottlieb // European Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 809-815.
- 86.Jain V. Clinical perspective of obstructive sleep apnea-induced cardiovascular complications / V. Jain // Antioxid. Redox. Signal. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 701-710.
- 87.Javaheri S. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences and presentations / S. Javaheri, T.J. Parker, J.D. Liming [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 21. – P. 2154-2159.

88. Javahery S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure / S. Javahery // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 4. – P. 392-397.
89. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report / S. Javaheri // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 106, № 1. – P. 21-28.
90. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study / S. Javaheri // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, № 2. – P. 234-237.
91. Javaheri S. The prevalence and natural history of complex sleep apnea / S. Javaheri, J. Smith, E. Chung // *J. Clin. Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 205-211.
92. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14. – P. 540-545.
93. Johnson K.G. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep / K.G. Johnson, D.C. Johnson // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2141-2150.
94. Jordan A.S. The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans / A.S. Jordan, R.D. McEvoy, J.K. Edwards [et al.] // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 558, Pt. 3. – P. 993-1004.
95. Kapur V. The medical cost of undiagnosed sleep apnea / V. Kapur, D.K. Blough, R.E. Sandblom [et al.] // *Sleep*. – 1999. – Vol. 22, № 6. – P. 749-755.
96. Kaye D.M. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart / D.M. Kaye, J. Lefkovits, G.L. Jennings [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26, № 5. – P. 1257-1263.
97. Kendzerska T. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review / T. Kendzerska, T. Mollaveva, A.S. Gershon [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 49-59.

98. Khoo M.C. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model / M.C. Khoo // *J. Appl. Physiol.* – 1982. – Vol. 53, № 3. – P. 644-659.
99. Kokturk O. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome / O. Kokturk, T.U. Ciftci, E. Mollarecep, B. Ciftci // *Int. Heart J.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 801-809.
100. Kokturk O. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome / O. Kokturk, T.U. Ciftci, E. Mollarecep, B. Ciftci // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 536-541.
101. Kraiczi H. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep / H. Kraiczi, K. Caidachl, A. Samuelsson, J. Hedner // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 4. – P. 1085-1091.
102. Kuniyoshi F.H. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea / F.H. Kuniyoshi, A. Garcia-Touchad, A.S. Gami [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 343-346.
103. Kuzniar T.J. Treatment of complex sleep apnea syndrome / T.J. Kuzniar, T.I. Morgenthaler // *Curr. Treat Options Neurol.* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 336-341.
104. Kuzniar T.J. Natural course of complex sleep apnea – a retrospective study / T.J. Kuzniar, S. Pusalavidyasagar, P.C. Gay, T.I. Morgenthaler // *Sleep Breath.* – 2008. Vol. 12, № 2. – P. 135-139.
105. Kuzniar T.J. Trials of bilevel positive airway pressure – spontaneous in patients with complex sleep apnoea / T.J. Kuzniar, K. Kasibowska-Kuzniar, T. Freedom // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2012. – Vol. 80, № 3. – P. 214-219.
106. Lanfranchi P.A. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure / P.A. Lanfranchi, A. Braghiroli, E. Bosimini [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 11. – P. 1435-1440.

107. La Rovere M.T. Clinical relevance of short-term day-time breathing disorders in chronic heart failure patients / M.T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 949-954.
108. Lavie P. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea / P. Lavie, N. Yoffe, I. Berger, R. Peled // *Chest.* – 1993. – Vol. 103, № 3. – P. 717-721.
109. Lavie P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study / P. Lavie, P. Herer, V. Hoffstein // *Br. Med. J.* – 2000. – Vol. 320, № 7233. – P. 479-482.
110. Lee C.H. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion / C.H. Lee, S.M. Khoo, B.C. Tai [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135, № 6. – P. 1488-1495.
111. Lehman S. Central sleep apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea / S. Lehman, N.A. Antic, C. Thompson [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2007. – Vol. 3, № 5. – P. 462-466.
112. Lesske J. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia-influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system / J. Lesske, E.C. Fletcher, G. Bao, T. Unger // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15, № 12, Pt. 2. – P. 1593-1603.
113. Leung R.S. Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure / R.S. Leung, T.M. Diep, M.E. Bowman [et al.] // *Sleep.* – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 1337-1343.
114. Levy A.P. Haptoglobin phenotype, sleep-disordered breathing, and the prevalence of cardiovascular disease: the Sleep Heart Health Study / A.P. Levy, L. Zhang, R. Miller-Lotan [et al.] // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 207-213.
115. Levy P. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences /

- P. Levy, M.R. Bonsignore, J. Eckel // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 243-260.
116. Lieber C. Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure / C. Lieber, V. Mohsenin // *Yale J. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 65, № 1. – P. 39-50.
 117. Logan A.G. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension / A.G. Logan, S.M. Perlikowski, A. Mente [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 12. – P. 2271-2277.
 118. Loreda J.S. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea / J.S. Loreda, M.G. Ziegler, S. Ancoli-Israel [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 116, № 3. – P. 655-659.
 119. Loreda J.S. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea / J.S. Loreda, S. Ancoli-Israel, J.E. Dimsdale // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 9, Pt. 1. – P. 887-892.
 120. Loui W.S. Obstructive sleep apnea manifesting as suspected angina: report of three cases / W.S. Loui, J.L. Blackshear, P.A. Fredrickson, J. Kaplan // *Mayo Clin. Proc.* – 1994. – Vol. 69, № 3. – P. 244-248.
 121. Lovin S. Variability of cardiac rate in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea / S. Lovin, T. Mihăescu, G.L. Pandeale, F. Mitu // *Pneumologia.* – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 74-77.
 122. Lui M.M. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity / M.M. Lui, J.C. Lam, H.K. Mak [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 950-956.
 123. Malhotra A. Complex sleep apnea: it isn't really a disease / A. Malhotra, S. Bertisch, A. Wellman // *J. Clin. Sleep Med.* – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 406-408.
 124. Marin J.M. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente, A.G. Agusti // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9464. – P. 1046-1053.
 125. Marti S. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnea syndrome patients:

- impact of treatment / S. Marti, G. Sampol, X. Muñoz [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 1511-1518.
126. Martínez-Garsía M.A. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study / M.A. Martínez-Garsía, J.J. Soler-Cataluña, L. Ejarque-Martinez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 1. – P. 36-41.
 127. Martínez-Garsía M.A. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study / M.A. Martinez-Garsia, F. Campos-Rodriguez, P. Catalán-Serra [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 9. – P. 909-916.
 128. McGee S. Cheyne-Stokes breathing and reduced ejection fraction / S. McGee // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126, № 6. – P. 536-540.
 129. McKelvie R.S. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care / R.S. McKelvie, G.W. Moe, A. Cheung [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 319-338.
 130. McNicholas W. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults / W. McNicholas // *Proc. Am. Thoracic Society.* – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 154-160.
 131. McNicholas W. Sleep-related breathing disorders / W. McNicholas, D. Pevernagie // *ESRS European Sleep Medicine: Textbook* / Editors in chief: Bassetti C.L., Dogas Z., Peigneux Ph. – Regensburg, 2014. – P. 215-259.
 132. Milleron O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study / O. Milleron, R. Pilliere, A. Foucher [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 728-734.
 133. Minoguchi K. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea / K. Minoguchi, T. Yokoe, T.

- Tazaki [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 5. – P. 625-630.
134. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D.E Moller // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 11, № 6. – P. 212-217.
 135. Monahan K. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events / K. Monahan, A. Storfer-Isser, R. Mehra [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 19. – P. 1797-1804.
 136. Moore T. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. / T. Moore, K.A. Franklin, K. Holmström [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 10, Pt. 1. – P. 1910-1913.
 137. Morgenthaler T.I. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? / T.I. Morgenthaler, V. Kagramanov, V. Hanak, P.A. Decker // *Sleep.* – 2006. – Vol. 29, № 9. – P. 1203-1209.
 138. Mugnai G. Pathophysiological links between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome / G. Mugnai // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* – 2010. – Vol. 116, № 6. – P. 453-459.
 139. Mulgrew A.T. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study / A.T. Mulgrew, N. Fox, N.T. Ayas, C.F. Ryan // *Ann. Intern. Med.* 2007. – Vol. 146, № 3. – P. 157-166.
 140. Nakazaki C. Continuous positive airway pressure intolerance associated with elevated nasal resistance is possible mechanism of complex sleep apnea syndrome / C. Nakazaki, A. Noda, Y. Yasuda [et al.] // *Sleep Breath.* – 2012. Vol. 16, № 3. – P. 747-752.
 141. Namtvedt S.K. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project) / S.K. Namtvedt, A. Randby, G. Einvik [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, № 8. – P. 1141–1146.
 142. Naughton M. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure / M. Naughton, D.

- Benard, A. Tam [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148, № 2. – P. 330-338.
143. Newman A.B. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group / A.B. Newman, C.F. Spiekerman, P. Enright [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 115-123.
 144. Nieto F.J. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study / F.J. Nieto, T.B. Young, B.K. Lind [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, № 14. – P. 1829-1836.
 145. Nobili L. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome / L. Nobili, G. Schiavi, E. Bozano [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2000 – Vol. 22, № 1. – P. 21-27.
 146. Noda A. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome / A. Noda, T. Okada, F. Yasuma [et al.] // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 1538-1544.
 147. Noheria A. Distinctive profile of sudden cardiac arrest in middle-aged vs. older adults: a community-based study / A. Noheria, C. Teodorescu, A. Uy-Evanado [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 3495-3499.
 148. O'Connor G.T. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study / G.T. O'Connor, B. Caffo, A.B. Newman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 12. – P. 1159-1164.
 149. Oldenburg O. Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing / O. Oldenburg, T. Bitter, M. Wiemer [et al.] // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 10, № 7. – P. 726-730.
 150. Paintal A.S. Vagal sensory receptors and their reflex effects / A.S. Paintal // *Physiol. Rev.* – 1973. – Vol. 53, № 1. – P. 159-227.

151. Pallayova M. Sleep apnea predicts distinct alterations in glucose homeostasis and biomarkers in obese adults with normal and impaired glucose metabolism / M. Pallayova, K.E. Steele, T.H. Magnuson [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 83.
152. Peker Y. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease / Y. Peker, J. Hedner, H. Kraiczi, S. Löth // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 1. – P. 81-86.
153. Peker Y. Rationale and design of the randomized intervention with CPAP in coronary artery disease and sleep apnoea - RICCADSA trial / Y. Peker, H. Glantz, E. Thunström [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2009. – Vol. 43, № 1. – P. 24-31.
154. Pépin J.L. Cheyne-Stokes respiration with central apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy / J.L. Pépin, N. Chouri-Pontarollo, R. Tamisier, P. Lévy // *Sleep Med. Rev.* – 2006. – Vol.10, № 1. – P. 33-47.
155. Peppard P.E. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension / P.E. Peppard, T. Young, M. Palta, J. Skatrud // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 19. – P. 1378-1384.
156. Pepperell J.C. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial / J.C. Pepperell, S. Ramdassingh-Dow, N. Crosthwaite [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9302. – P. 204-210.
157. Pepperell J.C. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure / J.C. Pepperell, N.A. Maskell, D.R. Jones [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 9. – P. 1109-1114.
158. Peter C. Complex sleep apnea: it really is a disease / C. Peter, M.D. Gay // *Journal of clinical sleep medicine.* – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 403-405.

159. Podszus T. Nocturnal hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea / T. Podszus, J. Mayer, T. Penzel [et al.] // *Eur J Respir Dis.* – 1986. – Vol. 146. – P. 435-442.
160. Poletti R. Risk factors and prognostic value of daytime Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure patients / R. Poletti, C. Passino, A. Giannoni [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 137, № 1. – P. 47-53.
161. Portaluppi F. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension / F. Portaluppi, F. Provini, P. Cortelli [et al.] // *J Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1227-1233.
162. Pratt-Ubunama M.N. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension / M.N. Pratt-Ubunama, M.K. Nishizaka, R.L. Boedefeld [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 2. – P. 453-459.
163. Punjabi N.M. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men / N.M. Punjabi, J.D. Sorkin, L.I. Katzel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 5. – P. 677-682.
164. Pusalavidyasagar S.S. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review / S.S. Pusalavidyasagar // *Sleep Med.* – 2006. – Vol. 7, № 6. P. 474-479.
165. Rossi V.A. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial / V.A. Rossi, A.C. Stoewhas, G. Camen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 17. – P. 2206-2212.
166. Ryan S. A critical role for p38 map kinase in NF- κ B signaling during intermittent hypoxia/reoxygenation / S. Ryan, W.T. McNicholas, C.T. Taylor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 355, № 3. – P. 728-733.
167. Ryan C.M. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea / C.M. Ryan, S. Juvet, R. Leung, T.D. Bradley // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, № 4. – P. 934-940.
168. Sakakibara M. Sleep-disordered breathing is an independent risk factor

- of aborted sudden cardiac arrest in patients with coronary artery spasm / M. Sakakibara, S. Yamada, K. Kamiya [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76, № 9. – P. 2204-2210.
169. Sanner B.M. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / B.M. Sanner, M. Konermann, M. Tepel [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16, № 4. – P. 648-652.
 170. Savransky V. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis / V. Savransky, A. Nanayakkara, J. Li [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 12. – P. 1290-1297.
 171. Scharf S.M. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs / S.M. Scharf, L.M. Graver, K. Balaban // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146, № 2. – P. 321-329.
 172. Schweitzer P. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea / P. Schweitzer // *Vnitr. Lek.* – 2008. – Vol. 54, № 10. – P. 1006-1009.
 173. Semenza G.L. HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia / G.L. Semenza, N. Prabhakar // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1391-1396.
 174. Series F. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome / F. Series, I. Marc, Y. Cormier, J. La Forge // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119, № 6. – P. 449-453.
 175. Shahar E. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar, C.W. Whitney, S. Redline [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 1. – P. 19-25.
 176. Shepard J.W. Jr. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea / J.W. Jr. Shepard, M.W. Garrison, D.A. Grither, G.F. Dolan // *Chest.* – 1985. – Vol. 88, № 3. – P. 335-340.

177. Sin D.D. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure / D.D. Sin, F. Fitzgerald, J.D. Parker [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 4. – P. 1101-1106.
178. Sin D.D. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration / D.D. Sin, A.G. Logan, F.S. Fitzgerald [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol.102, № 1. – P. 61-66.
179. Skatrud J.B. Effect of airway impedance on CO₂ retention and respiratory muscle activity during NREM Sleep / J.B. Skatrud, J.A. Dempsey, S. Badr, R.L. Begle // *J. Appl. Physiol.* – 1988. – Vol. 65, № 4. – P. 1676-1685.
180. Sluimer J.C. Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis / J.C. Sluimer, M.J. Daemen // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 218, № 1. – P. 7-29.
181. Somers V.K. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans / V.K. Somers, A.L. Mark, D.C. Zavala, F.M. Abboud // *J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 67, № 5. – P. 2101-2106.
182. Somers V.K. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans / V.K. Somers, A.L. Mark, D.C. Zavala, F.M. Abboud [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 67, № 5. – P. 2095-2100.
183. Staniforth A.D. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators / A.D. Staniforth, S.C. Sporton, M.J. Early [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 11. – P. 1418-1422.
184. Suzuki M. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients / M. Suzuki, K. Otsuka, C. Guilleminault // *Sleep.* – 1993. – Vol. 16, № 6. – P. 545-549.

185. Swenson E.R. Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men / E.R. Swenson, J.M. Hughes // *J Appl Physiol.* – 1993. – Vol. 74, № 1. – P. 230-237.
186. Szaboova E. Nocturnal cardiac dysrhythmias associated with obstructive sleep apnea / E. Szaboova, V. Donic, D. Albertová [et al.] / *Sb. Lek.* – 2002. – Vol.103, № 1. – P. 79-83.
187. Thomas R.J. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern – a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications / R.J. Thomas, M.G. Terzano, L. Parrino, J.W. Weiss // *Sleep.* – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 229-234.
188. Thomas R.J. Effect of added dead space to positive airway pressure for treatment of complex sleep-disordered breathing / R.J. Thomas // *Sleep Med.* – 2005. – Vol. 6. № 2. – P. 177-178.
189. Thomas R.J. Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing / R.J. Thomas, R.W. Daly, J.W. Weiss // *Sleep*, 2005. – Vol. 28. № 1. – P. 69-77.
190. Thomopoulos C. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea: the sparring partners / C. Thomopoulos, H. Michalopoulou, H. Kasiakogias [et al.] // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 2011. – ID 947246.
191. Tremel F. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months / F. Tremel, J.L. Pépin, D. Veale [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol.20, № 16. – P. 1201-1209.
192. Trenchea M. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea / M. Trenchea, O. Deleanu, M. Suta, O.C. Arghir // *Pneumologia.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 52-55.
193. Tsigos C. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation / C. Tsigos, D.A. Papanicolaou, I. Kyrou [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4167-4170.

194. Usui Y. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men / Y. Usui, Y. Takata, Y. Inoue [et al.] // *Sleep Med.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 155-159.
195. Vazir A. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction / A. Vazir, P.C. Hastings, M. Dayer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 243-250.
196. Virolainen J. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation / J. Virolainen, M. Ventilä, H. Turto, M. Kupari // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol. 79, № 2. – P. 455-460.
197. Wedewardt J. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction / J. Wedewardt, T. Bitter, C. Prinz [et al.] // *Sleep Med.* – 2010 – Vol. 11. – P. 137-142.
198. Wellman A. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea / A. Wellman, A.S. Jordan, A. Malhotra [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170, № 11. – P. 1225-1232.
199. Wilcox I. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea / I. Wilcox, S.G. McNamara, M.J. Dodd, C.E. Sullivan // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 7-13.
200. Xie A. Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea / A. Xie, F. Rankin, R. Rutherford, T.D. Bradley // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 82, № 3. – P. 918-926.
201. Yaegashi H. Characteristics of Japanese patients with complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparison with obstructive sleep apnea syndrome / H. Yaegashi, K. Fujimoto, H. Abe [et al.] // *Intern Med*, 2009. – Vol. 48, № 6. – P. 427-432.
202. Ye J. Increased serum levels of C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome / J. Ye, H. Liu, Y. Li [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2007. – Vol. 120, № 17. – P. 1482-1486.

203. Yokoe T. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure / T. Yokoe, K. Minoguchi, H. Matsuo [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 8. – P. 1129-1134.
204. Young T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328, № 17. – P. 1230-1235.
205. Young T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P.E. Peppard, D.J. Gottlieb / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 9. – P. 1217-1239.
206. Young T. Sleep-disordered-breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1071-1078.
207. Yuan G. Hypoxia-inducible factor 1 mediates increased expression of NADPH oxidase-2 in response to intermittent hypoxia / G. Yuan, S.A. Khan, W. Luo [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2011. – Vol. 226, № 11. – P. 2925-2933.
208. Yumino D. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome / D. Yumino, Y. Tsurumi, A. Takagi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 1. – P. 26-30.
209. Yumino D. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis importance and management of chronic sleep apnoea of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure / D. Yumino, S. Redolfi, P. Ruttanaumpawan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 14. – P. 1598-1605.
210. Zgierska A. Compliance to treatment recommendations in patients with obstructive sleep apnea at least one year after diagnosis / A. Zgierska, A. Pietzyk, R. Plywaczewski, J. Zielinski // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2000. – Vol. 68, № 1-2. – P. 11-20.
211. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.