

Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить?

Драпкина О. М.^{1,2}, Дуболазова Ю. В.¹, Корнеева О. Н.³

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГАОВ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ЗАО «Группа компаний «Медси». Москва, Россия

В настоящее время доказано наличие взаимосвязи между обструктивным апноэ сна (ОАС) и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность этих патологических процессов увеличивается с возрастом. Если предрасполагающие факторы риска ССЗ достаточно изучены, и разработаны меры их профилактики, то факторы риска и профилактика ОАС требуют дальнейшего изучения. В частности, особый интерес представляет собой исследование влияния ОАС на развитие и течение сердечной недостаточности, а также эффективность и безопасность CPAP (continuous positive airway pressure) терапии у пациентов с различными фенотипами сердечной недостаточности. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с не леченным

тяжелым ОАС имеют повышенный риск фатальных и нефатальных событий, по сравнению с людьми, которые храпят во сне. В обзоре представлены данные клинических исследований, отражающие современное состояние проблемы.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-68-74>

Поступила 27/04-2016

Принята к публикации 12/12-2016

Obstructive sleep apnea as cardiovascular risk factor: to treat or not?

Drapkina O. M.^{1,2}, Dubolazova Yu. V.¹, Korneeva O. N.³

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ³LLC "Group of companies "Medsi". Moscow, Russia

Recently, there is thoroughly established relation of the obstructive sleep apnea (OSA) relation with increased cardiovascular diseases (CVD) risk. The prevalence of such pathological processes increases with the age. If predisposing factors to CVD are studied well enough, and there are ways for prevention, risk factors and prevention of OSA require further investigation. Particularly, an interesting point of consideration is the influence of OSA on the development and course of heart failure, and efficacy and safety of CPAP treatment in patients with various phenotypes of heart failure. The results of a range of studies point on the increased

risk of fatal and non-fatal events in patients with non-treated severe OSA, comparing to snorers. In the review, we present data of studies reflecting current state of the problem.

Key words: obstructive sleep apnea, obesity, cardiovascular disorders, heart failure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-68-74>

АГ — артериальная гипертензия, АГИ — индекс апноэ/гипопноэ, АД — артериальная гипертония, ГЗТ — гормонзаместительная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПЖ — правый желудочек, ПСГ — полисомнография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CPAP — continuous positive airway pressure.

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — нарушение дыхания, которое возникает вследствие коллапса верхних дыхательных путей во время сна и способствует их приходящей обструкции. Во время эпизодов обструкции дыхательных путей, несмотря на дыхательные усилия диафрагмы в дыхательных путях, отсутствует поток воздуха. Это приводит

к повторяющимся циклам гипоксемии и пробуждения и в свою очередь к фрагментации сна. Пациенты с ОАС зачастую страдают от плохого качества сна, повышенной дневной сонливости, снижения качества жизни, депрессии, снижения внимания, подвергаются повышенному риску дорожно-транспортных происшествий. Помимо этого, существуют данные о взаимосвязи между наличием, тяжестью

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 454-11-32

e-mail: Drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.* — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора, ²профессор кафедры факультетской терапии, Дуболазова Ю. В. — к.м.н., с.н.с., Корнеева О. Н. — к.м.н., врач-кардиолог].

ОСА и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Распространенность

Синдром ОСА часто остается не диагностированным. Согласно исследованиям из США, он присутствует у 7-18 млн человек в США, а тяжелая степень ОСА — у 1,8-4 млн человек. Распространенность увеличивается с возрастом. По данным Wisconsin Sleep Cohort Study, опубликованным в 1993г, в возрасте 30-60 лет 9% женщин и 24% мужчин имели нарушение дыхания во сне, индекс апноэ/гипопноэ (АГИ) ≥ 5 в час [2]. В этой возрастной категории у 2% женщин и 4% мужчин был синдром ОСА [2]. Современные исследования в США показали, что у 10% мужчин в возрасте 20-49 лет и 17% таковых в возрасте 50-70 лет была, по крайней мере, умеренная степень ОСА при АГИ ≥ 15 в час, тогда как соответствующие показатели для женщин в этом возрасте составляли 3% и 9%, соответственно [1]. У 92% женщин и 80% мужчин нарушения дыхания во сне не диагностируются [3].

Распространенность ОСА среди детей менее изучена, но исследователи отмечают увеличение числа подростков, которые часто имеют ожирение и сонливость и/или гиперактивность.

Распространенность синдрома ОСА в других странах только изучается. В Англии ОСА встречается в 0,3% случаев, а в Израиле и Австралии в 20-25% [3].

Результаты сравнительно недавнего популяционного исследования, выполненного в Швейцарии с использованием современной регистрирующей техники, свидетельствуют о большой распространенности умеренного — тяжелого ОСА (АГИ ≥ 15 в час) у 50% мужчин и у 23% женщин [3]. Лишь у незначительного количества этих пациентов отмечены симптомы сонливости.

Данных о распространенности ОСА в России пока не достаточно.

Для возникновения ОСА имеет значение возраст. ОСА встречается в 2-3 раза чаще среди пожилых пациентов >65 лет, по сравнению с лицами в возрасте 30-64 лет и составляет ~65% [2, 3].

Среди мужчин частота распространения ОСА выше в 2-3 раза по сравнению с женщинами. Этому способствует распределение жира по мужскому типу — отложение в области шеи. Кроме того, половые гормоны могут влиять на нейрогенный контроль мышц-дилататоров верхних дыхательных путей.

В популяционных исследованиях, в которых оценивалась частота синдрома ОСА, у женщин отмечалось снижение возможности возникновения ОСА по сравнению с мужчинами. Вероятность раннего выявления у них была меньше. После установления диагноза ОСА с помощью полисомнографии (ПСГ) коэффициент выживаемости был меньше

у женщин, чем у мужчин [1]. Вероятно, это обусловлено диагностикой ОСА.

В трех больших эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что распространенность ОСА среди женщин возрастает после менопаузы [4, 5]. В этих исследованиях, у женщин, принимавших гормонзаместительную терапию (ГЗТ), частота ОСА была такой же, как и у женщин в пременопаузе. Исследователи делают вывод, что женщины в постменопаузе имеют вероятность появления умеренного и тяжелого синдрома ОСА в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У женщин, получающих ГЗТ, вероятность возникновения ОСА на половину ниже, чем у тех, кто ее не получает [6].

Целесообразно также отметить, что этническая принадлежность также может играть роль в развитии ОСА. У афроамериканцев предрасположенность к ОСА более высокая, чем у представителей европеоидной расы [2]. У азиатских народов в силу анатомических особенностей строения головы и шеи (более короткое основание черепа, более острый изгиб основания черепа, более узкие верхние дыхательные пути и относительная ретрогнатия) с повышением индекса массы тела (ИМТ) и окружности шеи возрастает риск ОСА. Поэтому в развитии ОСА среди европеоидной и азиатской популяции значимую роль играет ожирение.

Диагностика ОСА. Диагноз ОСА основывается на данных исследования сна — ПСГ, в течение которого оцениваются эпизоды апноэ и гипопноэ. Затем рассчитывается АГИ, который представляет собой количество апноэ и гипопноэ за час сна. Апноэ — отсутствие потока воздуха: снижение до $\leq 10\%$ от исходного уровня продолжительностью ≥ 10 сек. Гипопноэ — снижение потока воздуха более чем на 30% от исходного уровня на ≥ 10 сек и сопровождающееся снижением сатурации кислородом на $\geq 3\%$ или пробуждением. В соответствии с современными рекомендациями событие считается обструктивным, если удовлетворяет следующим критериям: наличие храпа во время события; повышенное инспираторное сглаживание (плато) волны, отражающей давление в носовых ходах и/или связь парадоксального движения грудной клетки и абдоминального респираторного реактивного сопротивления по данным амплитуды плетизмографии. Событие считается центральным, если ни один из этих критериев не встречается. АГИ считается нормальным при значении < 5 в час. Легкая степень ОСА диагностируется при АГИ 5-15 в час, средняя 15-30 в час, тяжелая — при АГИ > 30 в час. Синдром ОСА имеет место, если ОСА сопровождается симптомами дневной сонливости, которые обычно определяются с помощью Эпвортской шкалы сонливости (Epworth sleepiness scale) с пороговым значением 10 баллов (максимально 24). Однако АГИ

не единственный параметр, характеризующий ОАС, и методы определения ОАС остаются предметом обсуждения. Отмечено, что частота пробуждений и степень ночной десатурации связаны с соответствующими патофизиологическими аспектами. Также следует иметь в виду, что определение гипопноэ изменилось с течением времени, и в зависимости от этих понятий, распространение ОАС может значительно варьировать. В некоторых исследованиях для определения ОАС применяли индекс респираторных нарушений — параметр, рассчитываемый с помощью респираторной полиграфии, описывающий количество событий за час регистрации (не сна). Таким образом, полагают, что данные прошлых исследований, например, с использованием индекса респираторных нарушений вместо АГИ, могут быть не воспроизводимыми при таком определении.

Предрасполагающие факторы. Предрасполагающими факторами ОАС являются пожилой возраст, мужской пол, курение, применение миорелаксантов и эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз и акромегалия, однако наиболее важный фактор — ожирение. В исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study, в котором приняли участие 690 пациентов, средний возраст — 46 лет, повышение массы тела на 10% было связано с увеличением АГИ на 32% по сравнению со стабильным весом, и 6-кратным ростом риска развития умеренного или тяжелого ОАС (АГИ ≥ 15 в час) [2]. С другой стороны, снижение массы тела уменьшало степень тяжести ОАС. С патофизиологической точки зрения это оправдано, т.к. наряду с повышением накопления жира, вероятность сужения и коллапса верхних дыхательных путей во сне возрастает. Анатомические факторы — макроглоссия, аденоидно-tonsиллярная гипертрофия, ретрогнатия, назальная обструкция, также предрасполагают к ОАС.

Патофизиология. Считают, что следующие ключевые механизмы являются первостепенными в патофизиологии сердечно-сосудистых последствий ОАС: интермиттирующая гипоксия, гиперкапния, фрагментация сна, колебания внутригрудного давления. Уникальный паттерн интермиттирующей гипоксии — короткие периоды десатурации, сопровождающиеся реоксигенацией, возможно, являются ключевыми патофизиологическими факторами, приводящими к нежелательному воздействию ОАС на сердечно-сосудистую систему. Предполагают, что интермиттирующая гипоксия и пробуждения порождают три основных механизма, патофизиологически связанных с сердечно-сосудистыми последствиями ОАС. Эти механизмы следующие: гиперсимпатикотония, окислительный стресс, системное воспаление. Механическое воздействие из-за массивного колебания внутригрудного давления вероятно также играет важную роль. Неэффек-

тивные дыхательные усилия, направленные против закрытой голосовой щели, генерируют отрицательное внутригрудное давление и, таким образом, повышают разницу между внутрисердечным и внесердечным давлением, а также постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ). К тому же, отрицательное внутригрудное давление приводит к засасыванию крови в правый желудочек (ПЖ), что в свою очередь повышает преднагрузку на него. С другой стороны, гипоксия приводит к легочной вазоконстрикции и повышенной постнагрузке на ПЖ. У здоровых лиц при выполнении пробы Мюллера, заключающейся в попытке после глубокого выдоха произвести вдох с закрытыми ноздрями и голосовой щелью, для симулирования обструктивного апноэ, происходит снижение функции ЛЖ — снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, а также достоверное изменение объема левого предсердия (ЛП). Интересно, что при выполнении пробы Мюллера также происходит деформация ПЖ.

Следует отметить, что ограничение сна само по себе может индуцировать признаки сердечно-сосудистой дисфункции, включая нарушение диастолической функции ЛЖ, ЛП и эндотелиальной функции у здоровых людей. Это отражает тот факт, что депривация сна может также играть важную роль в развитии ССЗ.

ОАС и сердечно-сосудистая система. Исследования, выполненные в течение последних 10 лет, выявили не только связь между ОАС, распространением и частотой основных факторов риска артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), но и тот факт, что ОАС тяжелой степени само по себе является маркером неблагоприятного исхода. Исследование [7] показало, что пациенты с тяжелым не леченным ОАС имеют достоверно более высокий риск фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий по сравнению со здоровыми. Средняя продолжительность этого наблюдения составила 10,1 лет.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с не леченным тяжелым ОАС также имеют повышенный риск фатальных и не фатальных событий, по сравнению с просто храпящими людьми, пациентами с легкой-средней степенью ОАС и пациентами с ОАС лечеными с помощью CPAP терапии. В группе пациентов, обратившихся в центр сна ($n=1022$, 68% с ОАС со средним АГИ 35 в час), риск комбинированной конечной точки инсульта и смерти после медианы наблюдения, составившей 3,4 года, был достоверно выше у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля (скорректированное отношение рисков 1,97) [8]. По данным не скорректированного анализа у пациентов с ОАС также был выше риск смерти, который, однако, не имеет статистической достоверности после поправки на демографические и сердечно-сосудистые факторы риска [8].

Когортное исследование 1116 женщин выявило, что у пациентов с не леченным ОАС (АГИ ≥ 30 в час) риск сердечно-сосудистой смертности был в несколько раз выше, чем у пациентов без ОАС, в то время как у женщин с тяжелым ОАС леченным с помощью СРАР и женщин с легким или умеренным ОАС (АГИ 10-29 в час) исходы были такими же, как и у лиц без ОАС [9]. Также было показано, что среди 939 пациентов ≥ 65 лет тяжелое ОАС (АГИ ≥ 30 в час) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, у кого нет ОАС (АГИ < 10 в час). В то время как у пациентов, леченных с помощью СРАР, и лиц из группы контроля был одинаковый прогноз [10].

Таким образом, наличие ОАС тяжелой степени свидетельствует о повышенном сердечно-сосудистом риске, а хорошая приверженность СРАР терапии вероятно снижает этот риск. Однако необходимо дальнейшее изучение основополагающих механизмов.

Сердце и ОАС. Известно, что ОАС является фактором, связанным с развитием СН. Объяснить это можно тем, что ОАС представляет собой группу факторов риска, которые могут приводить к заболеваниям сердца и в конечном итоге к СН, а также влиянием ОАС непосредственно на структуру и функцию ЛЖ.

ФВ ЛЖ наиболее часто используемый параметр определения систолической функции ЛЖ. Однако систолическая функция ЛЖ может быть нарушена до того как это может быть диагностировано с помощью эхокардиографии. Нет доказательств того, что ОАС само по себе связано с достоверным снижением ФВ ЛЖ у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии. В то же время выводы нескольких исследований свидетельствуют о связи между тяжестью ОАС и значением скорости кровотока в миокарде ЛЖ по данным тканевой доплерографии и оценки деформации миокарда (strain) — показатели систолической функции ЛЖ, которые более чувствительны, чем ФВ ЛЖ [11-13]. Влияние ОАС на сердце схематично представлено на рисунке 1.

В исследовании [11] у пациентов с ОАС и пограничными значениями артериального давления (АД) (40 пациентов с АГИ > 15 в час со средним систолическим АД 142 мм рт.ст.) показано схожее снижение систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана по сравнению с пациентами соответствующей возрастной группы с АГ и отсутствием ОАС (40 пациентов со средним систолическим АД 152 мм рт.ст.) — 6 vs 6 см/сек, но более низкую систолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана по сравнению с группой контроля — 6 vs 7 см/сек. В работе [12] продемонстрировано уменьшение глобальной продольной деформации ЛЖ у пациентов с ОАС —

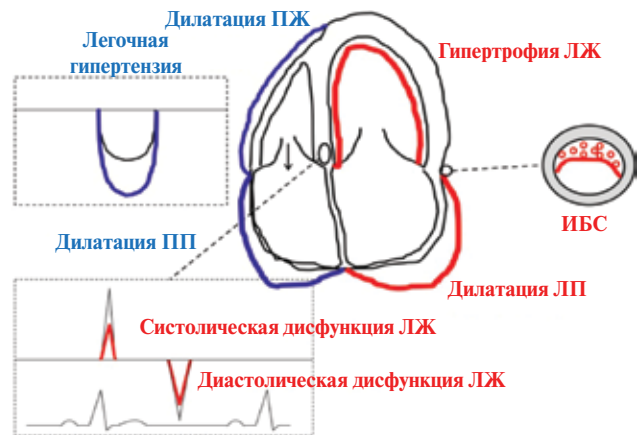


Рис. 1 Схематичное представление влияния ОАС на структуру и функцию сердца (модифицировано из [1]).

Примечание: справа обозначено влияние на левые отделы сердца, слева — влияние на легочное кровообращение и правые отделы сердца. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

($n=32$), средний АГИ = 37 в час, непосредственно после сна по сравнению с показателями перед сном (перед сном — 20,7 после сна — 19,1); группа контроля отсутствовала. В обоих исследованиях на фоне СРАР терапии был достигнут положительный результат в виде улучшения систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана у пациентов с ОАС и нормализации глобальной продольной деформации ЛЖ [11, 12].

Стоит отметить, что малозаметные изменения в систолической функции ЛЖ также были обнаружены у пациентов с ожирением, у которых, однако, не оценивали ОАС.

Диастолическая функция ЛЖ. ОАС также связано с диастолической дисфункцией ЛЖ. В ранних исследованиях [14] с использованием доплерографической эхокардиографии, но не тканевого доплера, было обнаружено, что у пациентов с ОАС (средний АГИ 44 в час) наиболее вероятно нарушение расслабления ЛЖ, по сравнению с группой контроля схожей по возрасту и ИМТ — 15/27 vs 3/15. В исследованиях с применением тканевого доплера другие исследователи систематически обнаруживали более низкую скорость трансмитрального кровотока — раннего диастолического наполнения (e') и/или более высокое соотношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока (E) к e' у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля [15]. При сравнении 56 пациентов с ОАС (средний АГИ 30 в час) и 50 пациентов группы контроля со схожим ИМТ и АД (средний АГИ 2,6 в час) получили более низкое значение e' и более высокое соотношение E/e' — 10,6 vs 9,4, у пациентов с ОАС [15]. В исследовании [11] соотношение E/e' у пациентов с АГ было выше, чем у здоровых лиц из группы контроля. У пациентов с ОАС оно было таким же, как и у лиц с АГ,

но достоверное различие между пациентами с ОАС и группой контроля отсутствовало. По данным [11] у 37 пациентов на фоне СРАР терапии со средней продолжительностью 26 нед. отмечалось улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, включая повышение соотношения E/A с 1,0 до 1,4, снижение времени изоволюметрического расслабления с 0,09 до 0,07 сек и E/e' с 9 до 8. Продemonстрировано значительное повышение показателя e' и снижение соотношения E/e' с 18 до 8 в неконтролируемом исследовании среди 47 пациентов с тяжелым ОАС (средний АГИ 63 в час) после 1 года СРАР терапии: применение $>4,5$ ч за ночь у всех пациентов [16].

Размер ЛП является отражением диастолической функции ЛЖ. Некоторые авторы сообщают о худшей диастолической функции в сочетании с увеличенным объемом ЛП у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля. У пациентов с ОАС отмечен больший индекс объема ЛП ($24,9$ мл/ m^2) по сравнению с группой контроля ($18,5$ мл/ m^2); имело место увеличение индекса объема ЛП в соответствии с тяжестью ОАС [15]. В исследовании [11] описано снижение индекса объема ЛП у 37 пациентов на фоне СРАР терапии. В неконтролируемом исследовании [16] показано достоверное снижение индекса объема ЛП с 45 мл/ m^2 до 21 мл/ m^2 наряду с улучшением диастолической функции на фоне СРАР терапии в течение 12 мес. [16].

ХСН и ОАС. В настоящее время существуют доказательства повышенного риска возникновения ХСН у лиц с ОАС. По данным исследования [17], в которое были включены 6424 человека, и всем пациентам проведена ПСГ (средний АГИ 4,4 в час) скорректированный относительный риск ХСН для наибольшего квартиля по сравнению с наименьшим квартилем АГИ составил 2,38. Согласно исследованию Sleep Heart Health Study (1927 мужчин со средним АГИ 6,23 в час и 2495 женщин со средним АГИ 2,7 в час в возрасте >40 лет, без ССЗ или ХСН), риск случайной ХСН был выше у мужчин с ОАС, чем без него [18]. В недавнем анализе исследований Atherosclerosis Risk In Communities и Sleep Heart Health Study, в которые были включены 752 мужчины и 893 женщины без ССЗ, только у женщин выявлена достоверная связь между ОАС и ХСН или смертью после среднего периода наблюдения в 13,6 лет [19].

У пациентов с установленной ХСН нарушения дыхания во сне встречаются очень часто. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, присутствуют в основном две формы нарушений дыхания во сне: ОАС и центральное апноэ сна. Следует отметить, что при центральном апноэ сна применение адаптивной серво-вентиляции не улучшает исходы, а у пациентов с ХСН со сниженной ФВ отмечается повышенная смертность при ее использовании [20].

Влияние ОАС на течение ХСН со сниженной ФВ может быть различным. У многих пациентов с ХСН со сниженной ФВ имеется сопутствующее ОАС, которое может быть следствием ожирения или может быть связано с перемещением жидкости в организме при горизонтальном положении тела в ночное время (отек шеи). У пациентов с ХСН со сниженной ФВ и сопутствующим ОАС имеются более выраженные признаки гиперсимпатикотонии по сравнению с таковыми без ХСН, а проведение СРАР терапии уменьшает их выраженность [20]. Среди пациентов с ХСН ($n=60$) со сниженной ФВ (средняя ФВ ЛЖ 22%) с нарушением дыхания во сне ($n=43$) (преимущественно ОАС, АГИ ≥ 15 в час) мышечная симпатическая нервная активация была выше по сравнению с пациентами без ОАС ($n=17$) (АГИ <15 в час) — 58 vs 50 импульсов/мин [21]. Среди 17 пациентов с ХСН со сниженной ФВ и ОАС (АГИ >20 в час) применение СРАР терапии в течение 1 мес. ($n=9$) по сравнению с теми, кто не применял СРАР ($n=8$), привело к достоверному снижению активности симпатических нервов мышц [22]. Аналогичные результаты были опубликованы относительно вариабельности сердечного ритма и барорефлекторной чувствительности, а именно ее уменьшения на фоне СРАР терапии [23, 24].

Обсервационное исследование 164 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $<45\%$, показало, что у пациентов ($n=37$) с не леченным ОАС умеренной или тяжелой степени (средний АГИ 33 в час) отмечалась более высокая смертность — 24% vs 12%, чем у пациентов без ОАС или ОАС легкой степени [25].

Влияние СРАР терапии на ФВ ЛЖ было оценено в двух исследованиях. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 24 пациентов с ХСН со сниженной ФВ на фоне СРАР терапии в течение 1 мес. отмечено достоверное повышение ФВ с 25,0% до 30,8% ($p=0,001$) по сравнению с теми, у кого она не применялась [1]. При изучении влияния СРАР терапии в течение 3 мес. на ФВ ЛЖ у пациентов с СН со сниженной ФВ обнаружено увеличение ФВ ЛЖ с 37,6% до 42,6% ($p=0,04$) [26]. Таким образом, данные относительно влияния СРАР терапии на ХСН со сниженной ФВ и ОАС многообещающие. Однако клиническую пользу СРАР терапии необходимо доказать до того, как она будет применяться в лечении пациентов с ХСН со сниженной ФВ в клинической практике. Исключение могут составить пациенты с симптоматическим ОАС, которым показано симптоматическое лечение, несмотря на наличие заболеваний сердца.

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В отличие от ХСН со сниженной ФВ пока не существует отдельных рекомендаций по лечению пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Однако нарушения дыхания во сне, в основном ОАС, часто встречаются при ХСН

с сохраненной ФВ. До сих пор не утихает дискуссия о патофизиологической основе ХСН с сохраненной ФВ. Одной из гипотез является нарушение функции коронарного эндотелия под влиянием сопутствующей патологии, в т.ч. ОАС [27]. В свете теории о наличии различных фенотипов СН с сохраненной ФВ, можно предположить, что ОАС может являться своеобразным фактором риска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, гипертоников [28]. Недавнее исследование среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и в основном сохраненной ФВ ЛЖ, подвергшихся катетерной абляции показало, что ОАС было независимым предвестником смерти и госпитализации по поводу ХСН [29]. На рисунке 2 схематично представлены вероятные взаимодействия между ОАС, СД, АГ и ССЗ.

Наличие ОАС непосредственно влияет на основные факторы риска АГ и СД. ОАС может влиять напрямую на структуру и функцию сердца, возникновение и прогрессирование ишемической болезни сердца, ФП, что, в свою очередь, может привести к СН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ в зависимости от преобладания того или иного фенотипа ХСН [28].

Представленные выше исследования дают клиницисту еще одну возможность для улучшения прогноза и исходов лечения пациентов с ССЗ. К сожалению, крупных многоцентровых исследований в данной области пока недостаточно. В этом ключе интересными представляются результаты исследования SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study), опубликованные в августе 2016г. В исследование были включены 2717 пациентов в возрасте 45-75 лет с умеренной-тяжелой степенью ОАС и ССЗ или цереброваскулярным заболеванием. Пациенты были разделены на две группы. В одной группе пациентам проводилась СРАР терапия плюс стандартное лечение, в другой только стандартное лечение. Первичной комбинированной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, ХСН и транзиторной ишемической атаки. Вторичной конечной точкой являлись другие сердечно-сосудистые исходы, качество жизни, храп, дневная сонливость и настроение. Большинство участников были мужчины с умеренным-тяжелым ОАС и минимальной сонливостью. В группе СРАР терапии средняя продолжительность приверженности СРАР терапии составила 3,3 ч за ночь, средний АГИ снизился с 29 событий в ч исходно до 3,7 событий в ч за период наблюдения. После среднего периода наблюдения 3,7 лет события первичной конечной точки произошли у 229 (17%) участников в группе СРАР терапии и у 207 (15,4%) пациентов в группе стандартного лечения (отношение рисков в группе СРАР, 1.10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91-1,32;

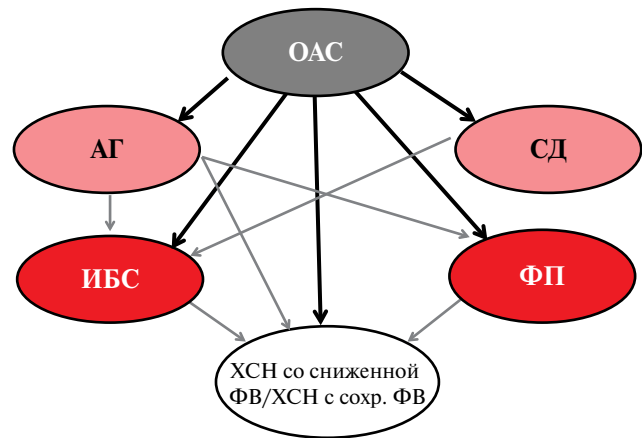


Рис. 2 (модифицировано [1]) Возможное взаимодействие между классическими сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями сердца, роль ОАС.

Примечание: черные стрелки — влияние ОАС на факторы риска/заболевания сердца, которые наряду с ОАС могут приводить к ХСН.

$p=0,34$). Достоверного влияния на индивидуальную или другую сочетанную сердечно-сосудистую конечную точку не выявлено. На фоне СРАР терапии достоверно уменьшался храп, дневная сонливость, улучшалось качество жизни и настроение участников. Таким образом, исследователи делают заключение о том, что СРАР терапия в сочетании со стандартным лечением ССЗ, по сравнению только лишь со стандартной терапией не предотвращает сердечно-сосудистые события у пациентов с умеренной-тяжелой степенью ОАС и доказанными ССЗ [30].

Заключение

Данные клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между ОАС и риском сердечно-сосудистых событий, в основном инсульта. В некоторых работах показано, что СРАР терапия снижает систолическое АД, улучшает эндотелиальную функцию и чувствительность к инсулину. Обсервационные исследования свидетельствуют о том, что у леченных таким образом пациентов снижается уровень сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако в настоящее время недостаточно данных в отношении благоприятного воздействия лечения ОАС на сердечно-сосудистую смертность, базирующихся на твердых клинических конечных точках. В прошлом ОАС рассматривалось как фактор риска АГ и развития ССЗ и инсульта. Результаты исследования SAVE позволяют судить о том, что снижение ОАС не изменяет конечные точки. Однако авторы исследования отмечают, что наличие сильной устойчивой взаимосвязи ОАС и ССЗ в эпидемиологических исследованиях нельзя не принимать во внимание и существует вероятность того, что в данном исследовании не была четко определена необходи-

мая продолжительность лечения для модификации риска, связанного с ОАС. Возможно, продолжительность применения CPAP в течение ночи была недостаточной (средняя продолжительность в исследовании SAVE составила 3,3 ч за ночь). Однако на основании результатов этого исследования назначение CPAP терапии с целью снижения количества сердечно-сосудистых событий в будущем у асимптомных пациентов с ОАС и доказан-

ным заболеванием сердца не рекомендуется. Продолжающиеся в настоящее время исследования, в т.ч. ISAACC (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea (OSA)), возможно, дадут больше информации о влиянии CPAP терапии на возникновение и прогрессирование ССЗ, а также позволят разработать индивидуальную тактику ведения полиморбидных пациентов с ОАС.

Литература

- Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2016; 12: 85-103.
- Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008 Aug 1; 31(8): 1071-8.
- Downey R, Rowley JA, Wickramasinghe H, Gold P. <http://emedicine.medscape.com/article/295807-overview>.
- Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1186-92.
- Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1181-5.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291(16): 2013-6.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1046-53.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2034-41.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 115-22.
- Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(9): 909-16.
- Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5(2): 226-33.
- Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: Demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(4): 352-8.
- Wang D, Ma GS, Wang XY, et al. Left ventricular subclinical dysfunction associated with myocardial deformation changes in obstructive sleep apnea patients estimated by real-time 3d speckle-tracking echocardiography. *Sleep Breath*. Epub 2015 May 24.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112(3): 375-83.
- Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(12): 1355-61.
- Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141(3): 674-81.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1): 19-25.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122(4): 352-60.
- Roca GQ, Redline S, Claggett B, et al. Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community-dwelling cohort: The atherosclerosis risk in communities-sleep heart health study. *Circulation* 2015; 132(14): 1329-37.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1095-105.
- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46(6): 1327-32.
- Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *JACC* 2005; 45(12): 2008-11.
- Gilman MP, Floras JS, Usui K, et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(3): 243-9.
- Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, et al. Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2008; 26(6): 1163-8.
- Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *JACC* 2007; 49(15): 1625-31.
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *JACC* 2013; 62(4): 263-71.
- Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002477.
- Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial fibrillation and preserved ventricular function. *Am Heart J* 2014; 167(4): 620-6.
- McEvoy D, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *NEJM N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.