

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА, КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ

Тюрин В.П., Савчук О.В.*, Проскурнова В.В., Добриков Е.А., Кулагина А.М.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.95.30.022

Резюме. Большое количество клинических исследований демонстрируют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациентов, страдающих бессонницей или нарушениями дыхания во сне. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является наиболее клинически значимым заболеванием из всех нарушений дыхания во сне. Нами проанализировано большое количество накопившейся за последние годы литературы по данной теме. Своевременное выявление нарушений сна, в частности СОАС, а также их коррекция позволяет провести своевременную профилактику сердечно-сосудистой патологии. Данная группа пациентов имеет также повышенный риск ранней смерти, в связи с чем СОАС требует активной верификации и лечения в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистые заболевания, смертность.

Сон — очень важный физиологический процесс. Нарушения сна (инсомнии) значительно снижают качество жизни не только больных, но и их родственников. По данным ряда эпидемиологических исследований в старших возрастных группах (65 лет и старше) до 35% людей обнаруживают проблемы, связанные со сном. Неудовлетворенность сном отмечают 25% мужчин и 50% женщин пожилого возраста. Большое количество клинических исследований продемонстрировало увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов, страдающих нарушениями сна (инсомнией) или нарушениями дыхания во сне. Инсомния может оказывать влияние на социальную сферу жизнедеятельности человека, приводить к серьезным соматическим осложнениям. У пациентов с нарушениями сна чаще наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания [1], такие, как артериальная гипертензия, ИБС, нарушения ритма и проводимости сердца и др.; также отмечено снижение иммунитета, непереносимость стрессовых ситуаций. У таких больных распространены и выражены астено-депрессивный и депрессивный синдромы. Важным следствием инсомнии является значительное сокращение продолжительности ночного сна. Исследование, базируемое на наблюдении 1,1 млн человек в течение 20 лет [2], продемонстрировало увеличение смертности при продолжительности сна менее 4,5 час. и более 8,5 час. в сутки. Выявлен ряд патофизиологических механизмов, которые могут обуславливать отрицательное влияние нарушений сна.

Одной из ведущих причин инсомний является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), проявляющийся остановками дыхания во сне с возможными последующими

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR MORTALITY

Tyurin V.P., Savchuk O.V.*, Proskurnova V.V., Dobrikov E.A., Kulagina A.M.
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Significant number of clinical trials demonstrate an increased risk of cardiovascular diseases and their complications in patients who suffer from insomnia or sleep-related breathing disturbances. Obstructive sleep apnea (OSA) is the most clinically significant disease of sleep-related breathing disturbances. We have analyzed a large amount of accumulated literature on this topic in recent years. Timely detection of sleep disorders, in particular OSA, as well as their treatment allows for timely prevention of cardiovascular mortality. This group of patients has an increased risk of early death, and therefore OSA requires active verification and treatment in routine clinical practice.

Keywords: obstructive sleep apnea, cardiovascular diseases, mortality.

эпизодами понижения насыщения кислорода в крови (десатурациями). Расстройства дыхания во сне подразделяют на 3 подгруппы: синдром обструктивного апноэ сна, синдром центрального апноэ сна и синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне, включающие 13 клинических форм [3; 4]. Наибольший интерес вызывает СОАС из-за его распространенности в популяции, а также в связи со значимым влиянием на клиническое состояние пациента и прогноз.

СОАС провоцирует серию гемодинамических, нервных, воспалительных, химических и механических эффектов, оказывающие неблагоприятное воздействие на функциональное состояние различных систем организма человека. Гипоксемические эпизоды сопровождаются увеличением выброса адреналина, что приводит к формированию стойкой симпатикотонии, которая обуславливает увеличение системного артериального давления (АД), приводит к развитию и усугублению артериальной гипертензии. Выявлено, что 50–90% пациентов с СОАС страдают артериальной гипертензией [5]. Также доказаны гистохимические изменения, связанные с апноэ сна. В ряде исследований было показано, что повторяющиеся эпизоды ночного апноэ и тканевой гипоксии оказывают повреждающее воздействие на клетки и ткани, вызывая повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот. Наблюдалось повышение уровня медиаторов воспаления, таких как ФНО- α и ИЛ-6 [6]. В исследовании Can et al. было обнаружено увеличение концентрации проатерогенных факторов у пациентов с ночным апноэ. Также у пациентов с СОАС статистически значимо ($p < 0,05$) был повышен уровень гомоцистеина, аполипопротеина В, аполипопротеина А, липопротеидов низкой плотности, общего

* e-mail: osavchuk71@mail.ru

холестерина [7]. Рандомизированные и проспективные эпидемиологические исследования показали, что апноэ во сне сопряжено с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Коморбидные состояния, при которых высока вероятность наличия СОАС (распространенность СОАС в %): артериальная гипертензия (30%), рефрактерная к лечению артериальная гипертензия (83%), застойная сердечная недостаточность (76%), ночные нарушения ритма сердца (58%), постоянная форма фибрилляции предсердий (49%), ИБС (38%), легочная гипертензия (77%), морбидное ожирение, ИАГ >35, мужчины (90%), женщины (50%), метаболический синдром (50%), пиквикский синдром (60%) [9].

Исследование, базируемое на 150 пациентов с диагностированным СОАС, проведенное J.-P. Vague и соавт. [10], продемонстрировало, что у этих пациентов часто выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка и связана с выраженностью десатурациями.

У пациентов с СОАС часто регистрируются нарушения ритма и проводимости сердца, причем частота аритмий увеличивается с нарастанием тяжести СОАС и степени сопутствующей гипоксемии. У больных с ночными брадиаритмиями СОАС был выявлен в 68% случаев. Атриовентрикулярные блокады и эпизоды асистолии во время сна отмечаются приблизительно у 10% пациентов с СОАС. В ночное время частота нарушений ритма и проводимости сердца может достигать 50% [11; 12]. Наиболее часто в ночное время регистрируются синоатриальные блокады, атриовентрикулярные блокады, короткие пробежки желудочковой тахикардии, а также частая желудочковая экстрасистолия [13–17]. Частота СОАС у пациентов с ранее имплантированным кардиостимулятором по поводу брадиаритмий составила 59%. Наличие нарушений ритма и проводимости сердца в ночное время всегда должно настораживать в отношении наличия у пациента апноэ сна.

СОАС является независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий (ФП). ФП ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, возникновения инсульта, сердечной недостаточности, смертности, также ассоциируется со снижением переносимости физической нагрузки, ухудшением качества жизни и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% после 40 лет. Обращает на себя внимание высокая распространенность СОАС у лиц с ФП. У пациентов с ФП распространенность СОАС достигает 80% [18]. Исследование Gami AS и соавт. показало, что СОАС является независимым предиктором возникновения ФП [19], а наличие ФП, в свою очередь, практически пятикратно повышает риск возникновения ишемического инсульта. В исследовании более 3500 пациентов было показано, что ожирение и степень ночной десатурации являются независимыми предикторами новых случаев ФП у лиц младше 65 лет [19]. После коронарного шунтирования ФП чаще регистрируется у пациентов с СОАС [20]. Среди пациентов, поступающих для проведе-

ния кардиоверсии по поводу ФП, у около 50% выявляется СОАС [21]. Исследование, проведенное Neilan и соавт. [22], показало, что у пациентов с СОАС имеется повышенный риск развития рецидивов ФП после проведения радиочастотной абляции – изоляции устьев легочных вен. Проведен мета-анализ 5 исследований с участием 3743 пациентов с ФП [23]. Выявлено, что у больных СОАС риск рецидива ФП после катетерной абляции выше на 31% по сравнению с пациентами без СОАС (OR = 1,31, P = 0,00). Также было установлено, что риск развития пароксизма ФП заметно возрастает после остановки дыхания. Это дает основания предполагать, что острые остановки дыхания во сне являются важными триггерами для индукции ФП. Linz и соавт. отметили особую важность отрицательного внутригрудного давления в развитии ФП [24].

В 2005 г. J. Marin и соавт. [25] было показано, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС наблюдается увеличение риска нефатальных (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация миокарда) и фатальных (смерть вследствие инфаркта миокарда или инсульта) сердечно-сосудистых событий в 4–5 и 3 раза соответственно.

Исследование S. Gami и соавт. 2005 года показало, что СОАС сопряжен с повышенным риском внезапной смерти в период между полуночи и 6 часами утра по сравнению с общей популяцией в целом, где внезапная смерть чаще встречается между 6 часами утра и полуднем [26].

В исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study, США, которое базировалось на 18-летнем наблюдении 1522 человек из общей популяции, было показано, что при СОАС риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 5,2 раза [27].

В исследовании Busselton Health Study (Австралия) (N = 380, наблюдение на протяжении 14 лет), было продемонстрировано, что при средней и тяжелой форме СОАС риск смерти с учетом возраста, пола, ИМТ, курения, общего холестерина, ЛВП, диабета, диагноза ИБС, среднего АД возрастает в 6,24 (p<0,002) [37].

В исследовании Rich J. и соавт. 2012 года изучалась связь между СОАС и смертностью. Используя порта-

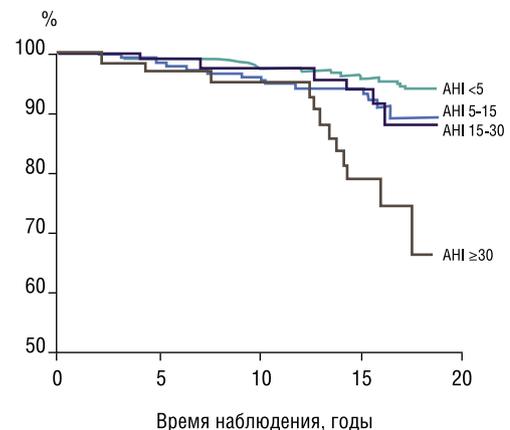


Рис. 1. Выживаемость, %. Оценка выживаемости по Каплан-Мейер в зависимости от тяжести СОАС.

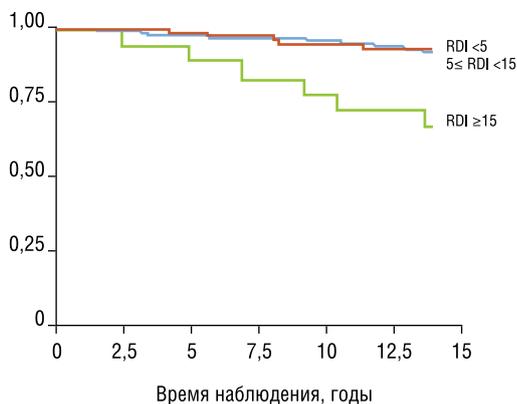


Рис. 2. Выживаемость, %. Смертность составила: RDI ≥15 — 33,3% (2,78/100 чел/год). 5 ≤ RDI <15 — 6,5% (0,48/100 чел/год). RDI <5 — 7,7% (0,58/100 чел/год).

тивные исследования сна с более чем 77 000 пациентов, авторы обнаружили, что СОАС связан со смертностью от всех причин у пациентов моложе 50 лет [29].

Выводы

Таким образом, все приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о том, что СОАС является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, в связи с чем требует активной верификации и лечения в рутинной клинической практике. Лечение СОАС включает в себя общепрофилактические мероприятия, оперативное лечение (хирургическое, лазерное, радиочастотное), а также методом неинвазивной вспомогательной вентиляции постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР терапия). Своевременное выявление нарушений сна, в частности синдрома обструктивного апноэ сна, а также их коррекция позволяет провести своевременную профилактику сердечно-сосудистых осложнений в виде инфарктов, инсультов, внезапной смерти, а также является важной составляющей в комплексной терапии патологии мозгового кровообращения, гипертонической болезни, атеросклероза, метаболических нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., и др. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы*. — М.: Медпрактика-М; 2005. [Levin Ya, Kovrov GV, Poluektov MG, et al. *Insomniya, sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody*. Moscow: Medpraktika-M; 2005. (In Russ).]
2. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):131–136. Doi: 10.1001/archpsyc.59.2.131.
3. Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2011. — Т.111. — №9–2. — С. 10–18. [Poluektov MG. Primary and secondary insomnias and sleep related breathing disturbances. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(9–2):10–18. (In Russ).]
4. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
5. Tsai JC. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):85–94. Doi: 10.3233/NRE-2010-0538.

6. Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии // *Российский кардиологический журнал*. — 2008. — Т.13. — №3. — С. 65–70. [Volov NA, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2008;13(3):65–70. (In Russ).]
7. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;129(2):233–237. Doi: 10.1378/chest.129.2.233.
8. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829–1836. Doi: 10.1001/jama.283.14.1829.9.
9. medscape.com [Internet]. Smith WM. Obstructive sleep apnea and home sleep monitoring overview of obstructive sleep apnea [cited 2020 Apr 15]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1518830-overview>.
10. Baguet JP, Barone-Rochette G, Lévy P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1323–1329. Doi: 10.1183/09031936.00165709.11.
11. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, et al. Associations between cardioembolic stroke and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(11):1699–1705. Doi: 10.5665/sleep.5146.
12. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995;18(3):188–194. Doi: 10.1093/sleep/18.3.188.
13. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. *Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей*. — М.: Барвиха; 2013. — 123 с. [Buzunov RV, Legeida IV, Tsareva EV. *Khrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detei*. Moscow: Barvikha; 2013. 123 p. (In Russ).]
14. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297–301. Doi: 10.1001/archinternmed.2007.70.
15. Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. *Ишемический инсульт. Диагностика, лечение, профилактика* (карманный справочник). 3-е изд. — М.: РАЕН, 2014. — С. 80–86. [Kuznetsov AN, Vinogradov OI. *Ishemicheskii insult. Diagnostika, lechenie, profilaktika* (karmannyi spravochnik). 3rd ed. Moscow: RAEN; 2014. P. 80–86. (In Russ).]
16. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, et al. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. *J Thorac Dis*. 2015;7(12):E575–584. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.57.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
18. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, Benjafeld A, Woehle H. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. 2015.
19. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;49(5):565–571. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
20. Moore T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis*. 1996;7(6):475–478.
21. Kanagala R, Murali NS, Friedman PS, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589–2594. Doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
22. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000421. Doi: 10.1161/JAHA.113.000421.
23. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309–1314. Doi: 10.1093/europace/euu066.
24. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension*. 2012;60(1):172–178. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191965.
25. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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):1046–1053. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
26. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206–1214. Doi: 10.1056/NEJMoa041832.
27. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071–1078.
28. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079–1085.
29. Rich J, Raviv A, Raviv N, Brietzke SE. All-cause mortality and obstructive sleep apnea severity revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(3):583–587. Doi: 10.1177/0194599812450256.