

## Глава 41 СИНДРОМ АПНОЭ-ГИПОПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА

*О.В. Лышова*

### ВВЕДЕНИЕ

К дыхательным расстройствам во время сна относятся [18]: синдром обструктивного апноэ-гипопноэ, гиповентиляционный синдром при ожирении, синдром центрального апноэ, синдром повышенного сопротивления верхних дыхательных путей, дыхание Чейна–Стокса. Эпидемиологические исследования с применением методик полисомнографии и кардиореспираторного мониторинга выявили широкую распространенность синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна у жителей Северной Америки, Западной Европы, Индии, Китая, Кореи, Австралии. По статистике, 4% мужчин и 2% женщин в возрасте 30–65 лет страдают этой патологией. Нарушения регуляции дыхания во время сна относятся к прогностически неблагоприятным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, внезапной сердечной смерти в ранние утренние часы. Эти осложнения можно предотвратить эффективным методом лечения с применением дыхания под непрерывным положительным давлением воздуха.

В этой главе рассматриваются этиология, механизмы возникновения обструктивных и центральных форм синдрома апноэ-гипопноэ во сне, а также взаимосвязь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Обсуждаются спорные вопросы, возникающие при лечении пациентов с обструктивными и центральными формами этого синдрома. Вначале представим краткую информацию о современных методах исследования кардиореспираторной системы на протяжении цикла “сон–бодрствование” и используемой при этом терминологии.

### СИНДРОМ АПНОЭ-ГИПОПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА: ТЕРМИНОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА

Синдром апноэ-гипопноэ во время сна (САГС) определяется как тяжелая, чреватая летальным исходом или инвалидностью патология, при которой возникают эпизоды непроизвольного полного или частичного прекращения поступления

потока воздуха через верхние дыхательные пути, сопровождающиеся нарушением функционирования многих органов и систем органов [5]. В этом определении упоминается два типа нарушения дыхания: апноэ (лат. *apnoea*; от *a* – отсутствие + *pnoea* – дыхание) и гипопноэ (*hypopnoea*; от греч. *hypo* – уменьшение + лат. *pnoea* – дыхание). На спирограмме они отличаются степенью снижения амплитуды ороназального потока воздуха относительно средней амплитуды, зарегистрированной в течение предшествующих 2 минут. Так, к гипопноэ относят эпизоды уменьшения амплитуды дыхательных циклов на 50–80%, к апноэ – на 80–100%. Подобное разделение считается весьма условным. У взрослого человека во сне наблюдаются патологические и непатологические апноэ и гипопноэ, условная граница нормы по продолжительности составляет 10 с. Патологические респираторные события могут сопровождаться падением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (десатурацией) и переходом к более поверхностным стадиям сна или полному пробуждению (реакция активации, или *arousal*).

САГС до появления яркой клинической симптоматики может протекать бессимптомно, и тогда эта патология не диагностируется. Проявлениями этого состояния являются храп, дневная сонливость, неудовлетворенность ночным сном, повышенная двигательная активность во время сна, утренние головные боли, нарушение когнитивных функций, эмоционально-личностные расстройства и многое другое. Для скрининговой диагностики САГС рекомендуется использовать следующие анкеты: “Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне”, “Шкала сонливости Ерworth”, “Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна” [3–5].

САГС – серьезная социальная и экономическая проблема с высокой частотой встречаемости. Течение САГС осложняется артериальной и легочной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом. Значительная доля больных имеет нарушения сердеч-

ного ритма и проводимости. Отмечается высокий риск вовлечения в дорожно-транспортные происшествия больных САГС. Страдает их семейная, социальная и профессиональная жизнь. Своевременная диагностика этого состояния представляется весьма актуальной задачей. Для диагностики нарушений регуляции дыхания во сне используются различные методики, которые подразделяются на четыре типа [26].

К *первому типу* относится ночная полисомнография (ПСГ), выполненная в условиях сомнологической лаборатории. ПСГ – это одномоментная регистрация множества физиологических параметров во время сна. Полисомнографическое исследование позволяет объективно оценить длительность и количество каждой стадии сна, провести дифференцированную классификацию различных форм нарушения дыхания и пр. Полиграфическая регистрация включает в себя более 20 параметров и видеомониторинг. К главным составляющим относятся: электроэнцефалограмма, электроокулограмма, электромиограмма, электрокардиограмма (ЭКГ), измерение респираторной активности (поток воздуха через нос и рот, движения грудной клетки и живота), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация  $O_2$ ), графическая запись двигательной активности (актограмма, от лат. *actus* – движение + греч. *gramma* – запись).

ПСГ – золотой стандарт в диагностике нарушений регуляции дыхания во сне – имеет определенные ограничения [26]. Во-первых, ограниченное количество сомнологических лабораторий и высокая цена исследования делают этот метод недоступным для большинства пациентов. Во-вторых, большое количество датчиков, располагаемых на теле обследуемого, и вынужденное положение тела на спине могут оказать влияние на качество сна и результаты обследования. Так, степень тяжести САГС можно переоценить. В тех случаях, когда проведение полисомнографического исследования невозможно в силу разных причин, рекомендуется использовать портативные регистраторы, все многообразие которых подразделяется на оставшиеся три типа.

Ко *второму типу* регистраторов относятся те устройства, которые имеют как минимум семь каналов записи, включая электроэнцефалограмму, электроокулограмму, подбородочную электромиограмму, ЭКГ или пульсограмму, измерение потока воздуха через нос и/или через рот, дыхательные движения грудной клетки, сатурацию  $O_2$ . Регистраторы второго типа позволяют проводить ПСГ амбулаторно [11, 42].

*Третий тип* регистраторов проводит одномоментную регистрацию как минимум с четырех

каналов. Обязательными условиями являются измерение респираторной активности через нос и движения грудной клетки, ЭКГ или пульсограмма, сатурация  $O_2$ .

Регистраторы *четвертого типа* измеряют не более трех показателей респираторной активности, обычно один или два. Это может быть сатурация  $O_2$ , поток воздуха через нос и/или дыхательные движения грудной клетки.

Регистраторы третьего и четвертого типа используются для кардиореспираторного мониторинга в условиях, привычных для пациента. При этом наложение электродов может проводиться без контроля медицинского персонала после предварительного инструктажа самого больного или его родственников. Установка электродов дома технически надежна: результаты одного исследования показали до 93% приемлемых для анализа записей [37]. Применение подобных мониторов ограничивается следующими причинами: стадии сна и активационный характер эпизодов апноэ не изучается, диагностика гипопноэ может быть затруднительна или даже невозможна. В то же время кардиореспираторное мониторирование позволяет провести дифференцировку эпизодов апноэ на типы, уточнить связь респираторных событий с положением тела обследуемого в постели и с нарушениями ритма сердечных сокращений, определить базовый уровень сатурации  $O_2$  и выраженность гипоксемии. Портативные устройства более доступны для большинства пациентов, а полученные данные требуют меньших затрат времени на обработку. По данным J. Ferrei и соавт. (2007) 50% пациентов предпочитают обследоваться в домашних условиях, 27% – в лаборатории сна, тогда как остальные 23% не выразили определенных преимуществ.

Регистраторы третьего и четвертого типа особо рекомендуется использовать у пациентов с выраженными клиническими проявлениями САГС, когда лечение должно быть начато срочно, а ПСГ недоступна; при невозможности проведения ночью исследования в лаборатории, а также у пациентов с установленным ранее диагнозом САГС для оценки динамики состояния и эффективности проводимой терапии [26, 38].

В последние годы активно разрабатываются новые альтернативные диагностические методики с визуально упрощенной диагностикой. В частности, речь идет о частотно-адаптивных электрокардиостимуляторах (ЭКС) с датчиком минутной вентиляции легких, который позволяет различать периоды бодрствования и сна [124]. В основе метода заложен принцип импедансной пневмографии, определяющий колебания электрического сопротивления грудной

клетки. Как известно, в период сна минутная вентиляция легких, частота и амплитуда дыхания достоверно понижаются. Недавние исследования показали достаточно высокую чувствительность и специфичность такого способа диагностики нарушений дыхания во сне [31, 111]. У больных с имплантированными ЭКС частота встречаемости САГС довольно высокая, поэтому кардиостимулятор с датчиком минутной вентиляции можно рассматривать как скрининговый метод диагностики расстройств дыхания во время сна без дополнительных денежных затрат на обследование [124].

Разнообразие технических устройств вносит определенные сложности при сопоставлении данных, так как все они имеют разную чувствительность и специфичность по отношению к выявлению респираторных событий, а также дифференцировке их на типы. В этой связи активно обсуждаются диагностические возможности таких методик, как вариабельность сердечного ритма, трансторакальная импедансная плетизмография, скорость распространения пульсовой волны [15, 55, 81, 86, 100, 107]. Инвазивные методы исследования, например внутрипищеводное измерение давления, широкого применения в клинической практике для диагностики расстройств дыхания во сне не получили.

Еще одна проблема заключается в различных подходах к интерпретации полученных результатов. В то время как диагностические критерии апноэ хорошо разработаны и понятны, диагностические критерии гипопноэ продолжают обсуждаться. Подвергается сомнению и целесообразность их выделения, объясняется это тем, что дыхательный объем при гипопноэ чрезвычайно мал и его явно недостаточно для полноценного обмена газов между внутренней средой организма и окружающей атмосферой [3]. Вместе с тем сообщается о высокой частоте встречаемости эпизодов гипопноэ у обследованных [48]. Обращается внимание на недостаточную изученность этого типа расстройства дыхания во сне.

N. Moser с коллегами проанализировали подходы к определению гипопноэ на мониторограммах в 39 сомнологических лабораториях и пяти кардиореспираторных лабораториях на территории США. Результаты показали, что только в 24 из 44 проверенных лабораторий к гипопноэ относили эпизоды снижения амплитуды потока воздуха через верхние дыхательные пути на 50% относительно базового уровня. При этом в 11 из 36 лабораторий учитывали степень десатурации от 4% и более, в 25 из 44 минимальная продолжительность эпизода гипопноэ находилась в пределах от 5 до 10 с. В остальных лабораториях процент диагностически значимого

снижения амплитуды воздушного потока составлял 20–40%, учитывалась любая степень десатурации. Диагностика гипопноэ дополнялась оценкой индекса реакции arousal (по электроэнцефалограмме) в 33 лабораториях, а также анализом вариабельности сердечного ритма (по данным ЭКГ) и звуковых явлений дыхания еще в двух лабораториях. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии единых подходов к обработке получаемой информации и необходимости стандартизации.

Для определения степени тяжести САГС принято рассчитывать индекс апноэ или индекс апноэ плюс гипопноэ. В русскоязычной литературе для обозначения индекса апноэ и гипопноэ используется понятие “индекс дыхательных расстройств” (ИДР). Вычисления производятся по формуле: ИДР = количество апноэ и гипопноэ/общая продолжительность сна (в мин) × 60 [5]. При расчете индекса апноэ количество эпизодов гипопноэ не учитывается. Авторы одного исследования при вычислении ИДР отдельно для быстрой и медленной фазы сна отметили, что у мужчин и женщин различных возрастных групп эпизоды нестабильного дыхания регистрируются в разные фазы сна [69]. В будущих работах эти данные будут проверены.

Итак, ИДР – это число апноэ и гипопноэ, продолжительность которых составляет 10 с и более в течение 1 часа сна. Показатель прямо характеризует тяжесть САГС (табл. 41.1).

При инструментальной оценке степени тяжести САГС также принято учитывать характер сна: количество и продолжительность пробуждений, двигательную активность, суммарную и среднюю длительность апноэ и гипопноэ (табл. 41.2).

Известна еще одна классификация САГС – по патогенетическому принципу. По механизму развития различают три формы САГС: центральную, обструктивную и смешанную. Если преобладают центральные механизмы в развитии нарушений регуляции дыхания во сне, то формируется *синдром центрального апноэ-гипопноэ сна* (СЦАГС). Если преобладают обструктивные механизмы, формируется *синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна* (СОАГС). При сочетании центральных и

Таблица 41.1

Градации САГС по тяжести в зависимости от величины индекса апноэ и индекса гипопноэ

Степень тяжести	Индекс апноэ, эпизоды за 1 ч	Индекс гипопноэ, эпизоды за 1 ч
Легкая	5–14	15–29
Средняя	15–29	30–59
Тяжелая	30 и более	60 и более

Таблица 41.2

## Степени тяжести САГС (Зильбер А.П., 1994)

Параметры сна	Степень		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Характер сна	Почти нормальный	Фрагментация более 50% общего времени	Полностью фрагментированный сон
ИДР (число эпизодов в час)	<20	20–40	>40
Средняя продолжительность эпизода апноэ, с	<20	20–30	>30
Суммарная продолжительность эпизода апноэ на 1 ч сна, мин	<7	7–20	>20
Сатурация O <sub>2</sub> в конце эпизода, %	>80	80–70	<70
Средний уровень сатурации O <sub>2</sub> , %	>90	90–85	<85

обструктивных механизмов в генезе апноэ диагностируется *смешанная форма синдрома апноэ-гипопноэ сна* (complex sleep apnea-hypopnea syndrome). Этиология и механизмы возникновения указанных форм САГС будут рассматриваться далее.

Мы располагаем сведениями о диагностических критериях СОАГС, которые были опубликованы экспертами Американской академии медицины сна в 1999 г. [13] и используются по настоящее время [81]. Согласно этим рекомендациям диагностическими критериями СОАГС являются (И.М. Воронин, 2001): 1) идиопатическая дневная сонливость, не связанная с другими причинами; 2) два или более следующих симптома: громкий храп, удушье или ощущение остановок дыхания во время сна, повторяющиеся пробуждения или не освежающий сон, ощущение слабости и утомляемости во время бодрствования, ухудшение внимания; 3) обструктивные респираторные события, включающие комбинацию ИДР с индексом респираторных реакций активаций, превышающие пять событий в час. За обструктивное апноэ или гипопноэ принимается событие, отвечающее критериям А или В плюс критерий С.

**А.** Отчетливое уменьшение более чем на 50% от исходной амплитуды дыхания во время сна.

**В.** Отчетливое снижение амплитуды дыхательной кривой менее чем на 50%, сопровождающееся десатурацией более 3% или респираторной реакцией arousal.

**С.** Длительность эпизода 10 с и более.

Диагностическая ценность различных технических устройств, а также критерии диагностики различных форм синдрома апноэ-гипопноэ во время сна продолжают активно обсуждаться в зарубежной литературе.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАССТРОЙСТВ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Для того чтобы во время сна вентиляция легких была нормальной, требуется координация

трех участвующих в процессе факторов: нейроинспираторного импульса к дыхательным мышцам, свободной проходимости верхних дыхательных путей и способности дыхательных мышц создать необходимое усилие вдоха, соразмерное с механическим сопротивлением грудной клетки и легких. Нарушение любого из этих трех факторов или их координации приведет к снижению легочной вентиляции и остановке дыхания [5]. Остановка дыхания может быть полной или частичной. Этиология и патогенез апноэ и гипопноэ во многом совпадают. Различия касаются пусковых механизмов возникновения обструктивных и центральных форм нарушения регуляции дыхания. Рассмотрим эти механизмы подробнее.

### Механизмы возникновения синдрома апноэ-гипопноэ обструктивного типа

СОАГС заключается в возникновении периодических нарушений полного или частичного прохождения воздушного потока через верхние дыхательные пути, при этом дыхательные движения грудной клетки и живота сохраняются. Амплитуда дыхательных движений остается прежней или уменьшается (рис. 41.1 и 41.2).

СОАГС – состояние, встречающееся только у человека. Как исключение эта патология описана у брахицефалического английского бульдога, который представляет собой экспериментальную модель в изучении патофизиологических механизмов нарушения проходимости верхних дыхательных путей на протяжении сна [149]. По данным часто цитируемого Висконсинского исследования, частота встречаемости СОАГС среди белых американцев в возрасте 30–60 лет составляет 24% у мужчин и 9% у женщин (во всех случаях ИДР >5). Вместе с тем типичные для этого состояния симптомы отмечаются не у каждого больного. Клинически развернутый СОАГС с нарушениями сна и/или дневной сонливостью наблюдается у 4% мужчин и у 2% женщин [105].



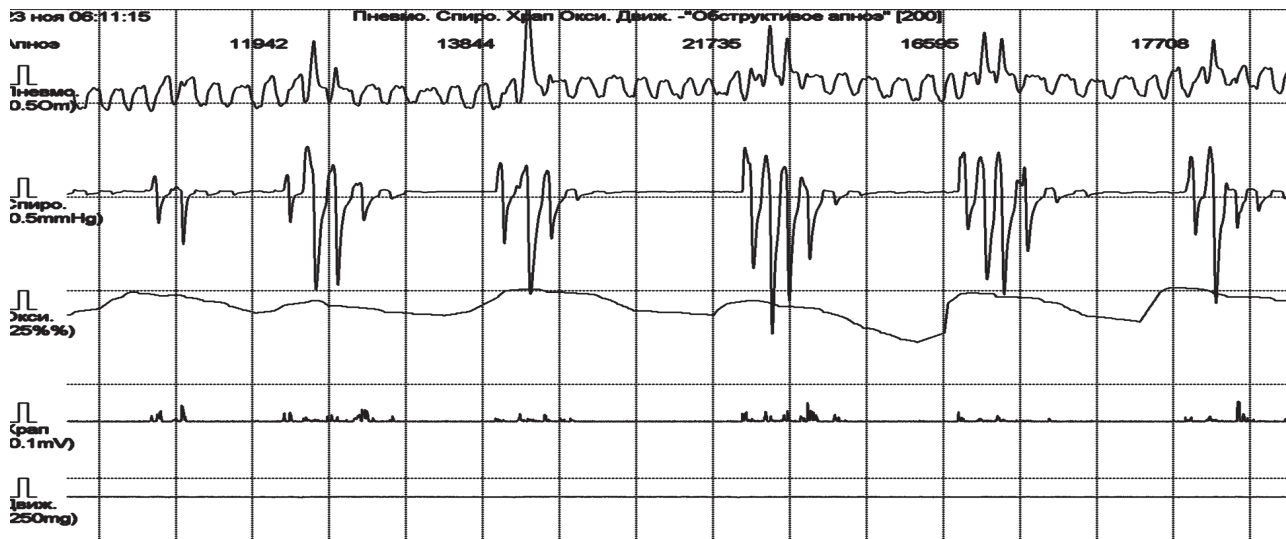


Рис. 41.1. Периодическое дыхание с апноэ обструктивного типа. Здесь и далее на полифункциональной монитрограмме показаны (сверху вниз): реопневмограмма (дыхательные движения грудной клетки), спирограмма (поток воздуха на уровне носа), колебания сатурации  $O_2$ , храп, двигательная активность

Гипотетически СОАГС легкой степени тяжести можно выявить у 1 из 5, а СОАГС средней степени у 1 из 15 взрослых мужчин и женщин с индексом массы тела от 25 до 28 [157].

Факторы риска развития СОАГС делятся на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относят мужской пол, период менопаузы у женщин, возраст старше 65 лет, наследственность (семейный анамнез СОАГС, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте), этническую принадлежность (негроидная раса), краниофациальные аномалии (макроглоссия, ретрогнатия и др.). Модифицируемые факторы риска: ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, привычный храп, малая жизненная емкость легких, нарушения проходимости верхних дыхательных путей вследствие анатомических или функциональных причин, эндокринная патология (заболевания щитовидной железы, акромегалия и др.). СОАГС – это полиэтиологическое состояние и, рассматривая причинно-следственные связи, уместно вспомнить принцип “все или ничего”.

Перед тем как перейти к изложению патогенетических механизмов развития апноэ обструктивного типа, вспомним анатомические особенности строения глотки у человека.

Процесс приобретения речи потребовал большей податливости верхних дыхательных путей, что привело к отсутствию жесткой основы для подъязычной кости [30]. В свободном положении ее удерживают мышцы, разделяемые на констрикторы и дилататоры глотки. Внутренняя стенка глотки образована слизистой оболочкой, которая лежит на плотной соединительно-

тканной пластинке, заменяющей подслизистую основу. В нижней части глотки эта пластинка имеет строение рыхлой подслизистой основы, а в верхних отделах – фиброзное строение.

Во время сна перечисленные анатомические особенности строения глотки предрасполагают к полному или частичному уменьшению просвета верхних дыхательных путей и спадению (коллапсу) стенок глотки, несмотря на компенсаторное увеличение тонуса мышц-дилататоров.

В ответ на коллапс стенок глотки у здоровых людей активизируется большое число различных защитных механизмов, направленных на частичное раскрытие верхних дыхательных путей, с одновременным сохранением их жесткости [40]. Эти явления ослабевают в быструю фазу сна, и тогда возникает мышечная атония. Визуализирующие и эндоскопические исследования на протяжении цикла “сон-бодрствование” показали достоверно меньший диаметр просвета верхних дыхательных путей у пациентов с обструктивными типами апноэ по сравнению со здоровыми [57, 112]. К коллапсу стенок глотки у этой категории больных предрасполагают не столько анатомические особенности положения языка или отложение жировой ткани в фарингеальной области, сколько рыхлость тканей глотки и узкие верхние дыхательные пути [113]. Повышение электромиографической активности мышц-дилататоров глотки в дневные часы рассматривается как возможный компенсаторный механизм указанных нарушений во время сна [39, 82].

Итак, проходимость верхних дыхательных путей определяется диаметром их просвета и

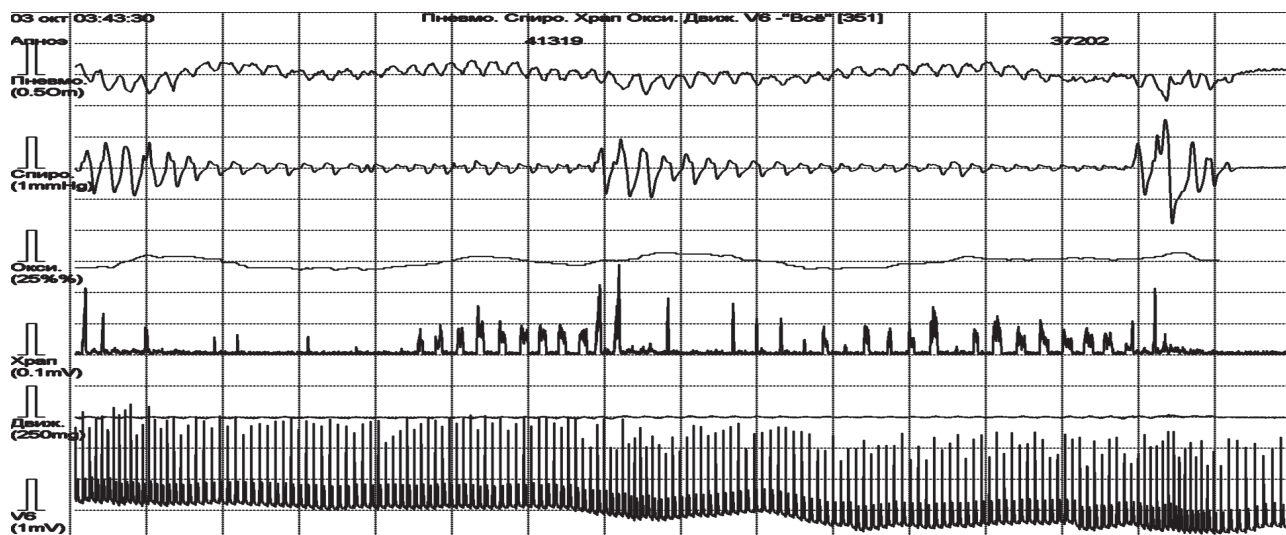


Рис. 41.2. Гипопноэ обструктивного типа. Внизу: динамическая ЭКГ (отведение  $V_6$ )

тонусом гладких мышц. Модулирующее влияние на активность мышц верхних дыхательных путей также оказывают характер хеморецепторного ответа на изменения газового состава крови [95, 115] и величина отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха [56, 77].

Вентиляторный ответ на гиперкапнию и гипоксемию развивается опосредованно через воздействие на периферические и центральные хеморецепторы. Периферические хеморецепторы являются первым звеном, реагирующим на колебания содержания кислорода в крови [75], тогда как мозговые хеморецепторы более чувствительны к содержанию углекислого газа ( $CO_2$ ) и изменениям кислотно-щелочного баланса [45]. У здоровых людей характер хеморецепторного ответа на протяжении сна и бодрствования различается. Например, во сне периферические хеморецепторы реагируют на самые незначительные колебания газового состава артериальной крови – это может быть повышение парциального напряжения  $CO_2$  в пределах от 2 до 6 мм рт. ст., снижение сатурации  $O_2$  на 2% [32].

Во сне у пациентов с апноэ обструктивного типа, по сравнению со здоровыми лицами, ответ периферических хеморецепторов оказывается усиленным, что ведет к возрастанию вентиляторного ответа на гипоксемию [90]. Чрезмерный хеморецепторный ответ сопровождается повышением симпатических влияний на тонус сосудистой стенки в течение всего цикла “сон–бодрствование” [133].

При гипоксической стимуляции периферических хеморецепторов у отдельных пациентов происходит одновременная активизация симпатических влияний на тонус мышц и резистив-

ных сосудов с возрастанием тонуса *p.vagus* на деятельность сердца. Возникает брадикардия. Этот феномен называется “рефлекс ныряльщика” вследствие некоторых однотипных механизмов, происходящих при нырянии у человека и морских млекопитающих. В основе рефлекса ныряльщика лежит периферическая вазоконстрикция с сохранением кровообращения в головном мозге и коронарных сосудах, сопровождающаяся резкой брадикардией, которая ограничивает потребность сердца в кислороде. Этот защитный механизм поддерживает гомеостаз в течение всего периода апноэ. У некоторых пациентов с обструктивными типами апноэ он может активизироваться, затем по причине повторных вовлечений в действие усилиться и проявиться различными брадиаритмиями, сопряженными с эпизодами апноэ [23].

После возбуждения периферических хеморецепторов ослабление вентиляторного [54], симпатoadреналового [130] и брадикардического [131] ответов происходит через активацию барорефлекса. У больных СОАГС при развитии артериальной гипертензии, симптомов ХСН следует ожидать значительного снижения проявлений этого буферного эффекта вследствие барорефлекторной дисфункции. Отсутствие торможения хеморецепторного ответа можно рассматривать как одну из главных причин развития каскада патологических изменений, приводящих к заболеваниям сердечно-сосудистой системы при СОАГС [53, 129, 131].

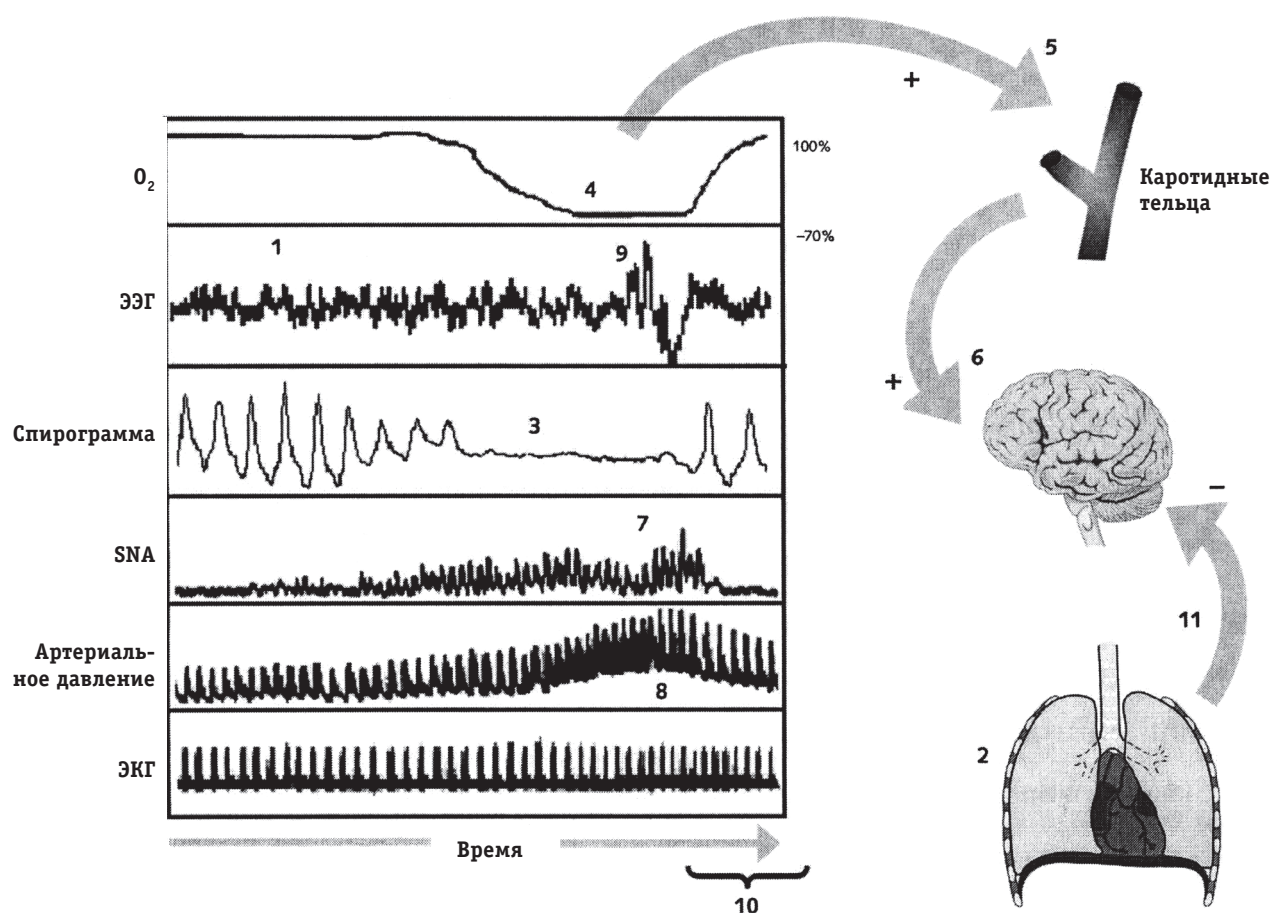
Выше упоминалось, что проходимость верхних дыхательных путей определяется величиной отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха. При появлении апноэ обструктивного типа во сне внутригрудное давление

повышается. Эти изменения связаны с дыхательными усилиями, направленными против суженных и/или спавшихся верхних дыхательных путей. Избыточное отрицательное внутригрудное давление лежит в основе остро возникающих воздействий на центральную гемодинамику и автономную нервную систему [132]. Снижается сердечный выброс, артериальное давление, причем этот эффект оказывается более выраженным и продолжительным у больных ХСН [21].

На рис. 41.3 представлены некоторые патофизиологические механизмы апноэ обструктивного типа. Частое повторение таких респираторных событий через усиление хеморецепторного ответа приводит к возрастанию тонуса симпатической нервной системы. Возникает вазоконстрикция и повышается кровяное давление. После возобновления дыхания уменьшение симпа-

тической активности происходит из-за повышения тонуса *n. vagus* через рецепторы растяжения легких и активации барорефлекса.

Таким образом, во сне при обструктивных типах апноэ в связи с мышечной дискоординацией на фоне уменьшения калибра верхних дыхательных путей происходит компенсаторное повышение электромиографического потенциала мышц-дилататоров глотки, что предрасполагает к ее сужению и коллабированию. Многократно повторяющиеся эффекты при обструктивных типах апноэ – это снижение насыщения артериальной крови кислородом, избыточное отрицательное внутригрудное давление и активация центральной нервной системы. Нарушение контроля регуляции нервной системы возникает вследствие повышения чувствительности периферических хеморецепторов и избыточной активации симпатoadrenalовой системы.



**Рис. 41.3.** Патофизиологические звенья при обструктивном сонном апноэ (S.M. Caples и соавт., 2005). Показан фрагмент полисомнографической записи. На электроэнцефалограмме (1) медленная фаза сна; снижение минутной вентиляции легких (2); полное или частичное прекращение поступления ороназального потока воздуха (3); снижение насыщения крови кислородом (4); стимуляция периферических хеморецепторов в каротидном клубочке (5); активизация центральных хеморецепторов (6); повышение активности симпатического звена автономной нервной системы (7); повышение артериального давления (8); на электроэнцефалограмме реакция активации (9). Далее, 10 – внезапно возникающий каскад следующих событий: восстановление проходимости верхних дыхательных путей, гипервентиляция, нормализация значений сатурации  $O_2$ , снижение активности симпатического звена автономной нервной системы. После восстановления дыхания афферентная импульсация с механорецепторов легких также подавляет симпатическую активность (11)



### Механизмы возникновения синдрома апноэ-гипопноэ центрального типа

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 (рис. 41.4).

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 (рис. 41.5).

Все случаи СЦАГС можно разделить на две категории: синдром идиопатического центрального апноэ и дыхание Чейна–Стокса с центральными сонными апноэ (ЦСА) при ХСН. Паттерн периодического дыхания типа Чейна–Стокса представлен на рис. 41.6.

По статистике, частота встречаемости идиопатического центрального апноэ составляет менее 10% всех случаев расстройств дыхания, тогда как дыхание Чейна–Стокса с ЦСА встречается во много раз чаще. Эти цифры, по данным разных авторов, колеблются в пределах 30–80% среди пациентов, страдающих ХСН [60, 125, 147], и достигают 45% у больных, ожидающих трансплантацию сердца [74].

К предрасполагающим факторам СЦАГС относят неврологические и циркуляторные нарушения, по механизму возникновения соответствующие первичным и вторичным процессам [1, 2]. Возникновение синдрома ЦСА как первичного процесса возможно при поражении стволового, мышечного или хеморецепторного уровня регуляции дыхания. В эту же группу включают состоя-

ния, развившиеся при передозировке наркотических средств и транквилизаторов, а также функциональную незрелость головного мозга и состояния, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления. Прямое поражение дыхательных нейронов ствола мозга или центральных хеморецепторов может приводить к развитию СЦАГС, который описан при мозговом инсульте, опухоли головного мозга, аномалии Арнольда–Киари и др. Поражение периферических хеморецепторов и их афферентов, а также афферентов от легочных механорецепторов при синдроме Гийена–Барре, дифтерийной и алкогольной полинейропатии может способствовать развитию апноэ как обструктивного, так и центрального типа. Поражение мотонейронов, синапсов и дыхательных мышц является причиной развития СЦАГС при невралной амиотрофии Шарко–Мари–Тута, полиомиелите, миастении и мышечных дистрофиях.

К основным патогенетическим звеньям развития первичного варианта СЦАГС относят [2]: 1) повышение порога вентиляционной чувствительности дыхательного центра к  $\text{CO}_2$  при одновременном снижении стимуляции со стороны переднего мозга на дыхательный центр; 2) снижение возбудимости нейронов бульбарного дыхательного центра, его лабильность и развитие в нем парабиоза (т.е. он активизируется при повышении парциального давления  $\text{CO}_2$  в крови до высоких, больше чем в норме, величин и затормаживается, когда этот показатель благодаря вымыванию избытка  $\text{CO}_2$  из крови падает); 3) нарушение стабильности хеморецепторных обратных связей в регулирующей дыхание системе.

Возникновение СЦАГС как вторичного процесса возможно при островозникшей или хро-

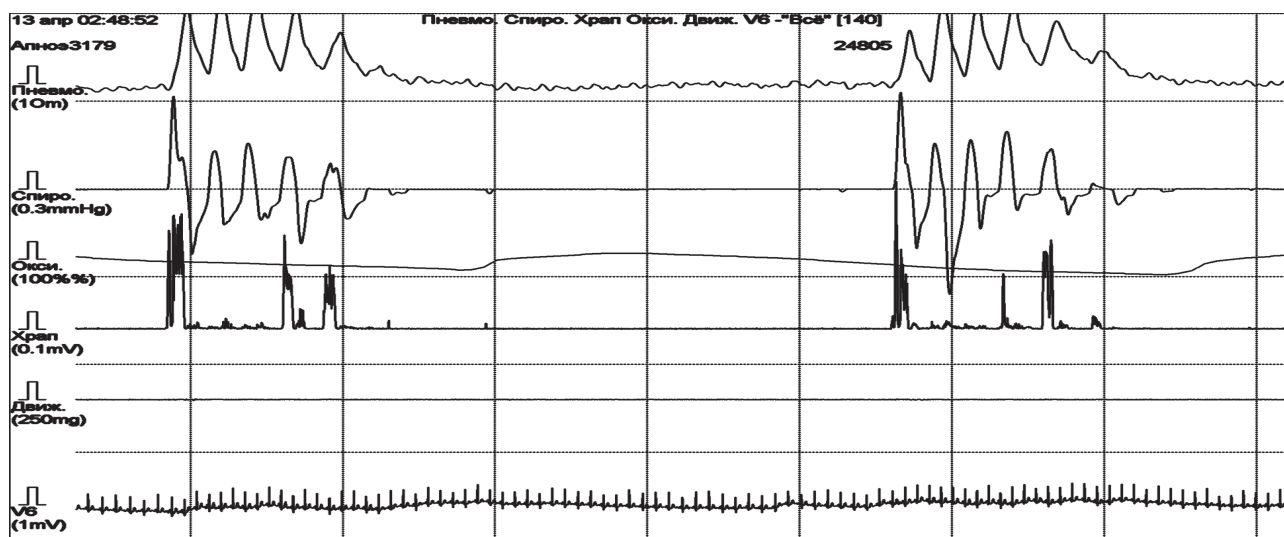


Рис. 41.4. Апноэ центрального типа



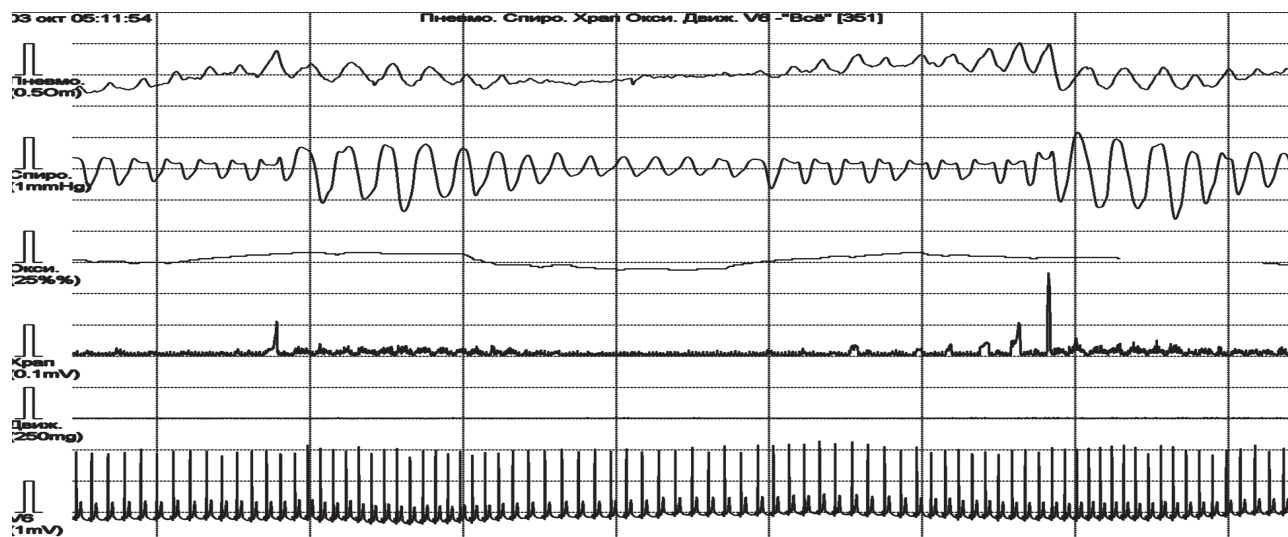


Рис. 41.5. Гиппноэ центрального типа

нической сердечной недостаточности, в частности при развитии легочной гипертензии. Патологические изменения, происходящие при ХСН, имеют много общего с механизмами возникновения дыхания Чейна–Стокса: увеличение конечного диастолического давления в полости левого желудочка, застой в малом круге кровообращения, активация рецепторов растяжения, гипервентиляция и гипокапния, микропробуждения [16, 152, 154].

Основным триггерным механизмом развития апноэ центрального типа является резкое снижение парциального давления  $\text{CO}_2$  при гипервентиляции [91]. Если эти низкие значения регистрируются днем и ночью, то возникает предрасположенность к постоянной гипервентиляции, которая сопровождается гиперсекрецией катехоламинов. В эксперименте инфузия норадреналина увеличивает вентиляцию через несколько минут после начала введения препарата, этот эффект блокируется пропранололом [78].

У больных ХСН с дыханием Чейна–Стокса и эпизодами апноэ центрального генеза отмечается повышенный гиперкапнический вентиляторный ответ по сравнению с пациентами, страдающими ХСН и СОАГС [152]. Гипокапния, диагностированная в дневные часы, является надежным предиктором дыхания Чейна–Стокса с ЦСА, особенно при уровнях парциального давления  $\text{CO}_2$  менее 35 мм рт. ст. [59]. Вдыхание воздуха с низким содержанием  $\text{CO}_2$  (до 3%) на протяжении сна сопровождается повышением парциального давления  $\text{CO}_2$ , и паттерн дыхания стабилизируется, эпизоды апноэ устраняются [154]. В то же время назначение  $\text{O}_2$  обычно несколько уменьшает, но полностью не устраняет рассматриваемые нарушения регуляции дыхания [41].

Были выделены клинические критерии, ассоциирующиеся с высоким риском предрасположенности к САГС у больных ХСН [125]. Это – мужской пол, возраст около 40 лет, гипокапния в дневные часы и фибрилляция предсердий

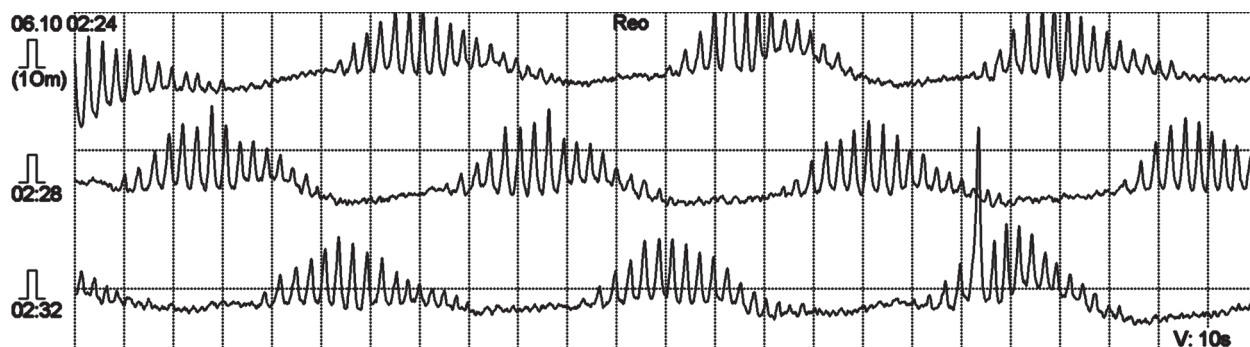


Рис. 41.6. Дыхание типа Чейна–Стокса, интермиттирующий вариант. Динамическая реопневмограмма (РПГ). В фазе диспноэ регистрируется серия дыхательных циклов (от 7 до 10) с постепенно увеличивающейся и уменьшающейся амплитудой. Средняя продолжительность эпизода апноэ 30 с

(ФП). Дыхание Чейна–Стокса с ЦСА у больных ХСН рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, повышающий летальность в 2–3 раза [70, 125]. По другим данным, указанный дыхательный паттерн не оказывает существенного влияния на смертность [14, 108]. Дыхание Чейна–Стокса с ЦСА рассматривается как один из доказанных маркеров степени тяжести ХСН [147].

В более ранних работах, посвященных изучению патогенетических механизмов возникновения вторичного варианта СЦАГС, было показано, что транспортировка оксигенированной крови от легких к мозгу (или к периферическим хеморецепторам) замедляется. Так, при искусственно вызванном дыхании Чейна–Стокса время кровообращения от сердца к мозгу может достигать нескольких минут. Несмотря на такое экстремальное по времени замедление циркуляции, появление периодического дыхания с апноэ центрального типа регистрировалось у 1/3 экспериментальных животных [29]. В последующих работах было показано, что скорость снижения поступления оксигенированной крови от легких к мозгу в большей мере определяет общую продолжительность дыхательного цикла и длительность фазы гиперпноэ. Иными словами, при увеличении времени кровообращения удлиняется продолжительность дыхательного цикла и фаза гипервентиляции, но не продолжительность фазы апноэ [100].

Таким образом, гипокапния, колебания парциального давления  $\text{CO}_2$  и хроническая гипервентиляция играют ведущую роль в генезе периодического паттерна дыхания Чейна–Стокса с

ЦСА. К дополнительным, предрасполагающим факторам относят микропробуждения и избыточную активацию симпатoadренальной системы. Появление апноэ центрального типа, в отличие от обструктивного, не связано с возрастанием отрицательного внутригрудного давления. Центральные апноэ, центральные гипопноэ и дыхание Чейна–Стокса сопровождаются однотипными патофизиологическими механизмами воздействия на деятельность сердечно-сосудистой системы [100].

#### Механизмы возникновения апноэ с обструктивным и центральным компонентом

По данным одного сомнологического центра США выявляемость СОАГС и СЦАГС составляет 85 и 0,4% соответственно [84]. В остальных (примерно 15%) случаях, диагностируется смешанная форма синдрома апноэ-гипопноэ сна. Из них 80% – это мужчины. Для сравнения: среди больных СОАГС доля мужчин составила 60% ( $p < 0,05$ ). Пациенты со смешанной и обструктивной формой САГС имеют однотипные жалобы, клинические проявления и характеристики сна, поэтому предложено относить смешанные формы синдрома апноэ-гипопноэ сна к СОАГС [3]. Вместе с тем, принципы ведения больных со смешанной формой СОАГС остаются малоизученными. Следовательно, при анализе мониторограмм чрезвычайно важно провести дифференцировку апноэ на типы, что позволит определить дальнейшую лечебную тактику (рис. 41.7).



Рис. 41.7. Эпизод апноэ смешанного типа. На спирограмме регистрируется эпизод полного прекращения поступления воздуха на уровне носа продолжительностью около 60 с. В начале этого эпизода на РПГ амплитуда дыхательных движений не определяется. Примерно через 20 с появляются дыхательные движения грудной клетки, амплитуда увеличивается постепенно. Сатурации  $\text{O}_2$  в пределах 91–93%

Причины, предрасполагающие к появлению того или иного типа апноэ в определенный временной интервал, продолжают активно обсуждаться [100]. Одной из них считается парциальное давление  $\text{CO}_2$ . Ранее уже говорилось о том, что основным триггерным механизмом появления дыхания Чейна–Стокса с ЦСА является снижение парциального давления  $\text{CO}_2$  ниже критического порогового значения поддержания нормального ритма дыхания [88], в то время как появление апноэ обструктивного типа связано с другими механизмами. Следовательно, апноэ центрального генеза ассоциируются с более низким уровнем парциального давления  $\text{CO}_2$ .

При обследовании больных ХСН показано, что в начале сна преобладают апноэ обструктивного типа, во второй половине ночи – апноэ центрального типа [146]. Чередование одного респираторного события с другим сопровождается снижением парциального давления  $\text{CO}_2$  и гипервентиляцией, увеличением времени кровообращения и снижением сердечной насосной функции. Во время обструктивного апноэ и после него возрастает постнагрузка на левый желудочек, как следствие увеличивается кровяное давление, возрастает отрицательное внутригрудное давление и происходит трансформация одного типа апноэ в другой. В этой связи апноэ обструктивного и центрального типа рассматриваются как часть большого спектра периодических паттернов дыхания [98].

Обструкция верхних дыхательных путей также может наблюдаться у больных с дыханием Чейна–Стокса и ЦСА при нарушениях стабильности центральных механизмов регуляции. Оказывается, что такие симптомы ХСН, как растяжение шейных вен и отек верхних дыхательных путей, предрасполагают к сужению их просвета и коллабированию стенок глотки [119]. Поэтому в случаях предрасположенности к коллапсу на фоне центрального компонента апноэ присоединяется обструктивный компонент [100]. Таким образом, несмотря на явные различия в этиологии и патофизиологических механизмах, обструктивный и центральный компонент апноэ может переходить один в другой, формируя апноэ смешанного типа.

### **КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СИНДРОМА АПНОЭ-ГИПОПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА**

Обструктивная форма синдрома сонного апноэ по сравнению с другими расстройствами дыхания, возникающими в период сна, всесторонне изучена [20, 97]. В ретроспективных исследованиях показана связь СОАГС с повышенным уровнем заболеваемости и смертности от системной и легочной гипертензии, сердечной недоста-

точности, инфаркта миокарда, инсульта [137]. При этом возрастание риска сердечно-сосудистых осложнений не имеет прямой причинно-следственной связи с большинством из тех состояний, которые часто ассоциируются с этой формой расстройства дыхания [114]. Например, риск развития сердечно-сосудистых осложнений не зависит от степени выраженности ожирения, гиперлипидемии. В то же время известно о тесной взаимосвязи СОАГС с системной артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II типа [18, 36, 47, 51, 122, 159]. Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при СОАГС ассоциируется с гипоксемией и гиперкапнией, электролитным и нейрогормональным дисбалансом [156].

Влияние СОАГС на сердечно-сосудистую систему принято разделять на острые реакции, возникающие непосредственно в момент обструкции, и отдаленные последствия [3, 4, 156], которые изучены не столь хорошо, как острые.

Появление острых реакций связано с механическими воздействиями, которые наблюдаются при колебаниях внутригрудного давления, респираторной гипоксии и артериальной гипоксемии в сочетании с гиперкапнией. В условиях гипоксии увеличивается выработка вазоактивных субстанций, повышается активность симпатического звена автономной нервной системы. Микропробуждения во сне также оказывают неблагоприятное воздействие на регуляцию нервной системы, вследствие развивающейся вазоконстрикции возрастает постнагрузка на сердце. У больных СОАГС даже в дневные часы при нормоксии определяются различные нарушения регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в частности активация симпатического звена автономной нервной системы.

К отдаленным последствиям относятся: дисфункция автономной нервной системы [47, 89], раздражение барорецепторов дуги аорты, продукция свободных радикалов, снижение уровня оксида азота и эндотелиальная дисфункция, повышение уровня провоспалительных цитокинов (молекул сосудисто-клеточной адгезии, интерлейкина-6, тумор-некротизирующего фактора, С-реактивного протеина, амилоида-А и др.) [34, 117, 140], креатинфосфокиназы [72], агрегация тромбоцитов [142], высокий уровень лептина [120, 144], прогрессирование метаболических нарушений [12] и атеросклероза [25, 114, 118].

По статистике, системная артериальная гипертензия диагностируется у каждого второго больного СОАГС [65]. В крупномасштабных перекрестных и проспективных когортных иссле-



дованиях (Wisconsin Sleep Cohort, Pennsylvania Sleep Cohort, Cleveland Family Study) установлено, что СОАГС является независимым фактором риска развития системной артериальной гипертензии [10, 18]. Ее появление не зависит от пола и возраста, индекса массы тела, курения. Примерно у 40% больных СОАГС регистрируются высокие цифры артериального давления в дневные часы. Рефрактерная к лечению артериальная гипертензия отмечается в 40–83% случаев. Согласно одним данным возникновение СОАГС не зависит от давности повышения артериального давления. В других исследованиях нарушения регуляции дыхания во сне обструктивного характера выявлялись как минимум за 4 года до развития артериальной гипертензии [101, 153]. Объединенный национальный комитет по гипертензии США рассматривает СОАГС как одну из главных причин развития симптоматических артериальных гипертензий [18].

Патогенетические механизмы взаимосвязи расстройств дыхания во сне и артериальной гипертензии до конца не ясны. Результаты экспериментальных исследований показали влияние хронической гипоксии на колебания артериального давления на протяжении сна [104]. В то же время оксигенотерапия не оказывает влияния на уровень артериального давления.

Заподозрить наличие синдрома апноэ-гипопноэ во время сна у больных с артериальной гипертензией помогают нарушение циркадной динамики и повышенная вариабельность артериального давления, а также высокая частота сердечных сокращений [9]. Нарушения циркадной динамики артериального давления у больных СОАГС проявляются недостаточным ночным снижением артериального давления или ночной гипертензией. Ночная гипертензия обусловлена высокой и продолжительной активностью симпатического отдела автономной нервной системы, повышенной концентрацией норадреналина в плазме крови. Кроме того, под влиянием гипоксии, гиперкапнии и ацидоза развивается эндотелиальная дисфункция с увеличением продукции вазоактивных веществ (простациклина, тромбксана, эндотелина, аденозин-вазопрессина) и снижением выработки оксида азота. Сосудистый тонус и жесткость артериальной стенки повышаются [103]. Согласно результатам экспериментального исследования нарушение регуляции дыхания на протяжении 4 часов сопровождается снижением выработки оксида азота, увеличением продукции эндотелина, повышением артериального давления [102]. Эндотелиальная дисфункция, как известно, является независимым маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Системная гипертензия у больных СОАГС может быть фоном для развития легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности даже при отсутствии заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы [46, 153]. По статистике, легочная гипертензия диагностируется у 30% больных СОАГС [156].

СОАГС также ассоциируется с повышением частоты развития инсульта [33], который вносит существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности у больных СОАГС. К факторам, повышающим риск развития инсульта при этом состоянии, относят остро возникающее снижение мозгового кровотока во время эпизода апноэ, гипоксию, активизацию свертывающей системы крови, склонность к прогрессированию и развитию артериальной гипертензии [25, 33, 93, 153].

По данным литературных обзоров, посвященных кардиоваскулярным осложнениям при расстройствах дыхания во сне, показано, что у больных СОАГС с высокой частотой диагностируется ИБС, в то же время у больных ИБС с высокой частотой (в среднем 20–30%) выявляется СОАГС [18, 157]. В исследованиях с дизайном “случай-контроль” доказано существование независимой взаимосвязи между СОАГС и ИБС. Повышение С-реактивного протеина [140] и оксидативный стресс [34, 49], гипоксия, симпатическая активность, тахикардия, повышенная потребность миокарда в кислороде, повышение системного сосудистого сопротивления, стимуляция агрегационной способности тромбоцитов и множество других неизвестных механизмов увеличивают риск развития коронарной патологии у больных СОАГС [54, 55]. Обнаружено негативное влияние этой патологии на защитную функцию липопротеидов высокой плотности [142].

Расстройства дыхания во сне с высокой частотой диагностируются у больных ХСН (от 30 до 80%, по данным разных авторов), особенно при неадекватной медикаментозной терапии [18, 116, 143]. По данным S. Javaheri (2006), выраженные нарушения регуляции дыхания во сне (ИДР >44 эпизодов/ч) отмечаются у каждого второго пациента с фракцией выброса левого желудочка <45%, при этом центральные формы САГС определяются в несколько раз чаще обструктивных (37% против 12%). Причины развития СЦАГС, в частности дыхания Чейна–Стокса с ЦСА, при данной патологии рассматривались ранее.

Повышенный симпатический тонус, эндотелиальная дисфункция, выработка воспалительных цитокинов, высокое общее периферическое сосудистое сопротивление, избыточное отрица-

тельное внутригрудное давление – все это хорошо изученные механизмы развития систолической и диастолической дисфункции левого желудочка при СОАГС. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между жесткостью артериальной стенки и тяжестью СОАГС [103]. По статистике, в 10% случаев СОАГС осложняется ХСН [60, 153]. Существует мнение о постепенном, подчас клинически незаметном развитии ХСН при данной патологии [143].

Опубликованы результаты исследования гемодинамических параметров и паттерна дыхания во сне у 3 больных с имплантированным искусственным левым желудочком [96]. Полисомнографическое исследование проводилось до и после операции через 48 часов, 7 и 80 дней. До операции у всех пациентов во сне регистрировалось дыхание Чейна–Стокса с апноэ преимущественно центрального генеза. После имплантации искусственного левого желудочка, несмотря на улучшение гемодинамических показателей, нарушения регуляции дыхания во сне средней и тяжелой степени сохранялись на протяжении 80 дней. Вместе с тем, у 2 пациентов их продолжительность по времени уменьшилась. В заключение авторы делают вывод о том, что имплантация искусственного левого желудочка не оказывает существенного влияния на тонкие механизмы, лежащие в основе развития дыхания Чейна–Стокса при декомпенсированной сердечной недостаточности.

Таким образом, в настоящее время появляется все больше доказательств того, что расстройства дыхания в период сна приводят к развитию часто встречающихся сердечно-сосудистых осложнений и метаболических расстройств. СОАГС рассматривается как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии. Расстройства дыхания во сне, особенно центральные формы, с высокой частотой выявляются у больных ХСН с систолической дисфункцией.

### **НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ, СОПРЯЖЕННЫЕ С РАССТРОЙСТВАМИ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА**

Синдром сонного апноэ может оказаться причиной нарушений сердечного ритма и проводимости [50], преимущественно с ночным типом циркадного распределения. Если сердечные аритмии регистрируются исключительно по ходу фазы апноэ, то их принято считать взаимосвязанными [141]. Показано наличие тесной прямой корреляционной связи между степенью тяжести СОАГС и сердечными аритмиями [52], повышенной вариабельностью сердечного

ритма [106], степенью выраженности дисфункции автономной нервной системы. Одним из признаков нарушения автономного баланса является снижение вариабельности сердечного ритма на протяжении быстрой фазы сна [148]. Показаны изменения турбулентности сердечного ритма у пациентов СОАГС при отсутствии явных заболеваний сердца [155].

Риск внезапной сердечной смерти во сне возрастает параллельно с увеличением значения ИДР [24], особенно при появлении сопряженных с апноэ жизнеугрожающих аритмий. По данным одной из американских клиник [43], за 16 лет наблюдения наступление внезапной сердечной смерти во сне в период между 24:00 и 06:00 зарегистрировано у 46% больных СОАГС и у 21% больных без СОАГС. В общей популяции эта цифра составляет примерно 16%. В то же время в отдельных работах достоверной связи между степенью тяжести СОАГС и характером аритмий получено не было [24]. Опровергается суждение о том, что дыхание Чейна–Стокса у больных ХСН ассоциируется с летальным исходом на фоне развития желудочковых аритмий [135].

Среди пусковых факторов в генезе аритмий сердца при СОАГС особое место отводится гипоксемии, гиперкапнии, колебаниям внутригрудного давления и частым микропробуждениям [58, 99, 160,]. Согласно результатам многочисленных исследований между тяжестью аритмического синдрома и минимальным значением сатурации  $O_2$  существует тесная корреляционная связь. Например, при снижении сатурации всего лишь на 4% от исходного уровня риск появления брадиаритмий возрастает в несколько раз [68].

Большинство исследователей сообщает о высокой частоте встречаемости синусовых брадиаритмий у больных СОАГС (до 80% случаев). Например, паузы за счет синусовой аритмии продолжительностью от 1500 до 1800 мс имели место у 18 из 23 обследованных, а более 1800 мс – еще в 2 случаях [83]. При этом обращается внимание на циклическую тахи-брадикардию, которая, в основном, носит вагозависимый характер [71]. Колебания частоты сердечных сокращений могут составлять от 40 до 120 уд/мин [19]. Циклическая тахи-брадикардия имеет весьма специфическую картину на гистограмме распределения RR-интервалов, что в ряде случаев позволяет предполагать диагноз СОАГС на основании результатов мониторинга ЭКГ по методу Холтера (рис. 41.8).

При обследовании 123 здоровых пациентов в возрасте от 17 до 48 лет методом полифункционального холтеровского мониторинга (од-

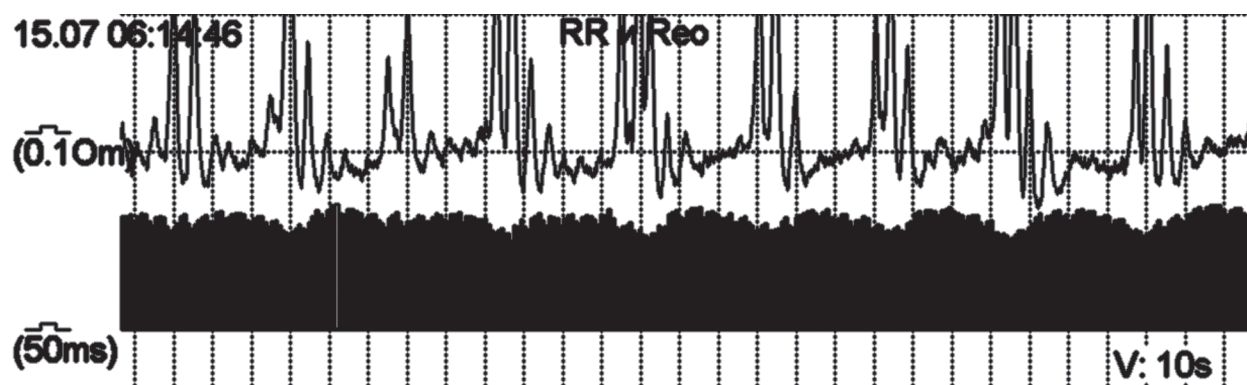


Рис. 41.8. Циклические изменения частоты сердечных сокращений при периодическом дыхании с апноэ. Вверху – динамическая РПГ, внизу – кардиоинтервалограмма (КИГ). Гистограмма распределения длительности RR-интервалов на КИГ демонстрирует их укорочение в фазе диспноэ и постепенное удлинение в фазе апноэ. Визуальный анализ КИГ показывает чередование “случайных событий” и дыхательных волн с коротким периодом колебаний (<10 с), а также медленных волн первого порядка

новременная регистрация ЭКГ, реопневмограммы, актограммы) было обнаружено, что частота встречаемости эпизодов апноэ во сне длительностью 10 с и более составляет 84%. Из них у 31% пациентов выявлялись паузы за счет синусовой аритмии или атриовентрикулярной блокады II степени типа Мобиц I. Продолжительность пауз находилась в пределах от 1,5 до 3 с, причем в подавляющем большинстве случаев они оказались сопряженными с фазой выдоха и только лишь в 16% случаев – с фазой апноэ [76]. Появление указанных феноменов можно объяснить повышением парасимпатических влияний на синусовый узел во время сна. Однако прогноз при таких состояниях остается неизученным. Следовательно, тщательный анализ результатов одновременной регистрации деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной системы помогает в определении механизмов возникновения сердечных аритмий, проведении дифференциального диагноза между физиологическими, или связанными с дыханием, и патологическими нарушениями образования и проведения сердечных импульсов.

По данным разных авторов, на долю нарушений синоатриального СА- и АВ-проведения у больных СОАГС приходится до 7% от общего числа обследованных [17], на долю остановки синусового узла – 10% [68], 5% составляет АВ-блокада II степени типа Мобиц I [24]. Было проведено сравнение частоты встречаемости нарушений СА- и АВ-проведения у больных с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией в зависимости от величины ИДР [6, 7]. Оказалось, что нарушения АВ-проведения на фоне синусового ритма и ФП выявлялись чаще среди пациентов с периодическими типами дыхания во сне (ИДР >5 эпизодов/ч). Только у данной категории обследованных регистрировали

постэкстрасистолическое угнетение функции синусового узла. Частота встречаемости СА-блокады II степени не зависела от значений ИДР.

Одним из первых, кто описал желудочковые аритмии у больных СОАГС, были А. Tilkian и С. Guilleminault с соавт. (1977). Они отмечали желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию у 67 и 13% больных СОАГС соответственно [145]. В последующих работах разными авторами показана высокая вариабельность частоты регистрации желудочковых нарушений ритма при данной патологии. Согласно результатам собственного исследования у больных с ИДР >5 эпизодов/ч желудочковые экстрасистолы высоких градаций регистрируются в два раза чаще по сравнению с группой пациентов, у которых ИДР <5 ( $p=0,011$ ).

В литературе имеются неоднозначные данные о частоте встречаемости наджелудочковой эктопической активности в период сна у больных СОАГС. В отдельных работах сообщается, что низкое содержание оксигемоглобина может играть ключевую роль в этиологии предсердных тахикардий, в частности у больных с хроническими заболеваниями легких [87]. В нашем исследовании наджелудочковая эктопическая активность чаще регистрировалась у пациентов с ИДР <5 ( $p<0,001$ ). Ведущая роль в основе электрической нестабильности миокарда и нарушении его сократительной функции принадлежит гипоксии [67]. Так, между желудочковыми экстрасистолами высоких градаций и содержанием оксигемоглобина существует достоверная положительная корреляционная связь [28]. Ночная гиперкапния и сердечная дисфункция ассоциируются с дыханием Чейна–Стокса [94].

Фибрилляция предсердий с высокой частотой регистрируется у больных СОАГС [73], причем ее



выявляемость резко возрастает при тяжелой степени этого расстройства (ИДР >30 эпизодов/ч). В большинстве случаев появление пароксизмов ФП при СОАГС объясняется повышением симпатической активности или увеличением размеров полости левого предсердия [18].

Итак, обычными нарушениями сердечного ритма и проводимости у больных СОАГС являются циклическая тахи-брадикардия, паузы за счёт синусовой аритмии, СА- и АВ-блокады (рис. 41.9), дисфункция синусового узла, асистолия (рис. 41.10), желудочковые аритмии (рис. 41.11) и фибрилляция предсердий. Механизмы возникновения аритмий при данной патологии остаются малоизученными. При выявлении ночного типа циркадного распределения аритмий следует исключить нарушения регуляции дыхания во время сна. Лечение расстройств дыхания во время сна в значительной степени способствует избавлению пациента от аритмий сердца.

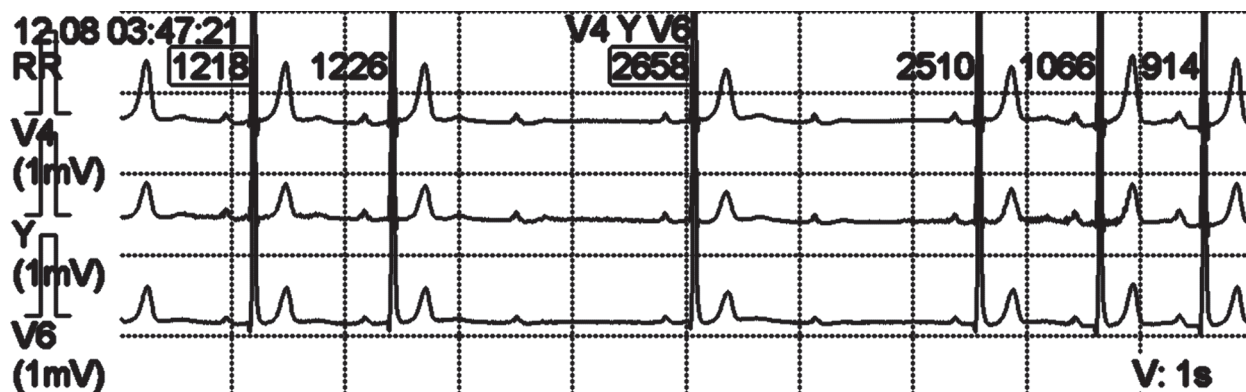
#### ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА АПНОЭ-ГИПОПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА

Своевременно начатое лечение САГС полезно для больного. Успех лечения этого состояния,

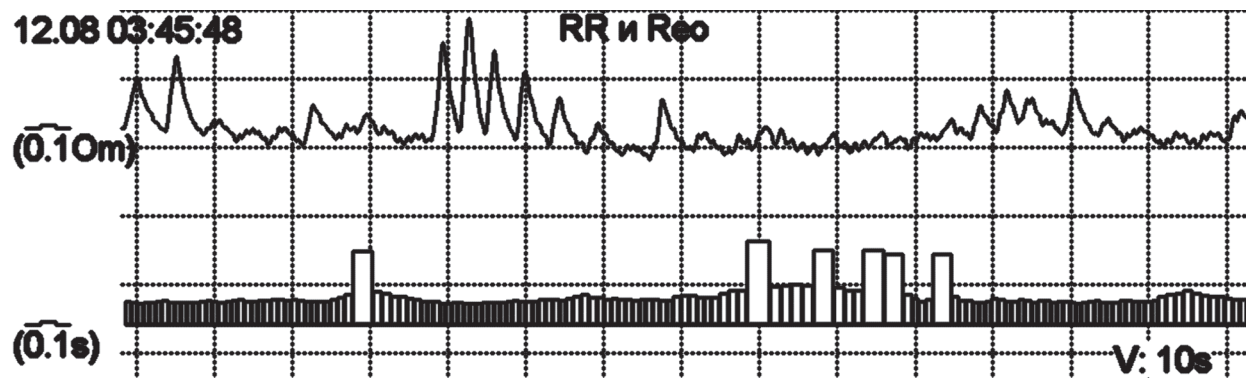
впрочем, как и любого другого, зависит исключительно от пациента, его согласия и решимости, а также от тяжести состояния и выраженности осложнений [27, 158].

Терапия САГС включает следующие методы: снижение массы тела, нормализация гормонального фона (при эндокринных заболеваниях), коррекция функционального состояния глоточного аппарата с помощью специально подобранных физических упражнений, внутриротовые устройства, активация мышц верхних дыхательных путей (стимуляция n. hypoglossus), фармакологическое лечение, хирургическое устранение патологии ЛОР-органов [1, 3, 5, 8].

В настоящее время средством выбора лечения САГС является так называемая nCPAP-терапия (от англ. nasal continuous positive airway pressure) – метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, предложенный группой ученых во главе с С. Sullivan в 1981 г. В русскоязычной литературе укоренился созвучный англоязычной аббревиатуре термин – СИПАП-терапия. При применении СИПАП-терапии в верхних дыхательных путях у пациента во время сна создается постоянное положительное давление на вдохе и



Панель А

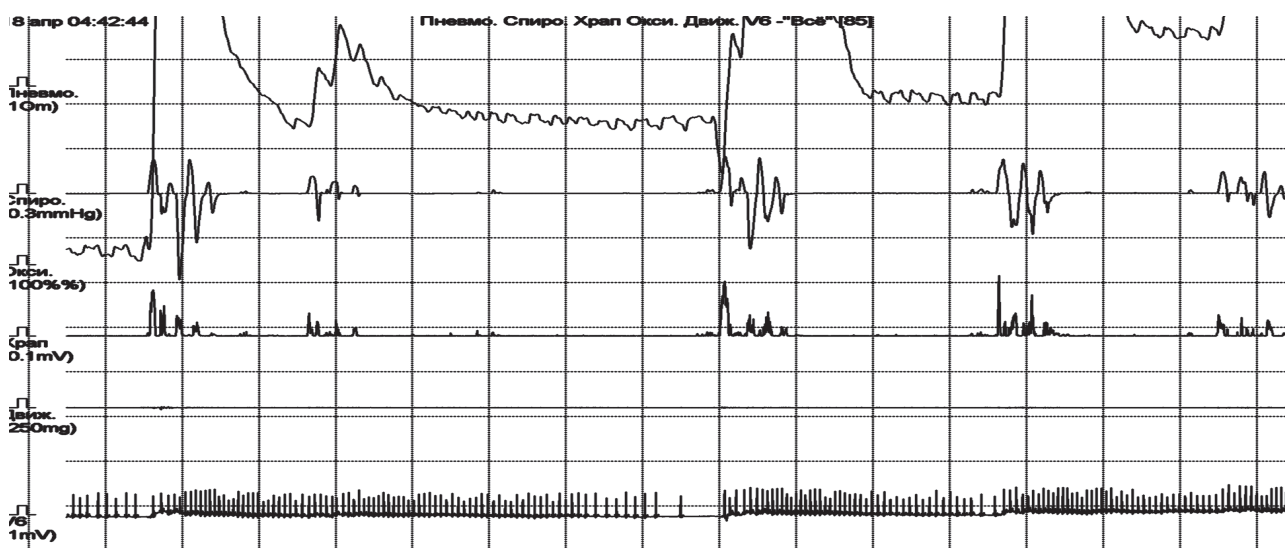


Панель Б

Рис. 41.9. Транзиторная АВ-блокада II степени 2:1, сопряженная с фазами апноэ. Панель А – динамическая ЭКГ. Панель Б – динамическая реопневмография и кардиоинтервалография (КИГ) синхронизированы по времени с ЭКГ. Самые длинные кванты, или RR-интервалы (паузы за счет АВ-блокады), регистрируются по ходу эпизодов апноэ



Панель А



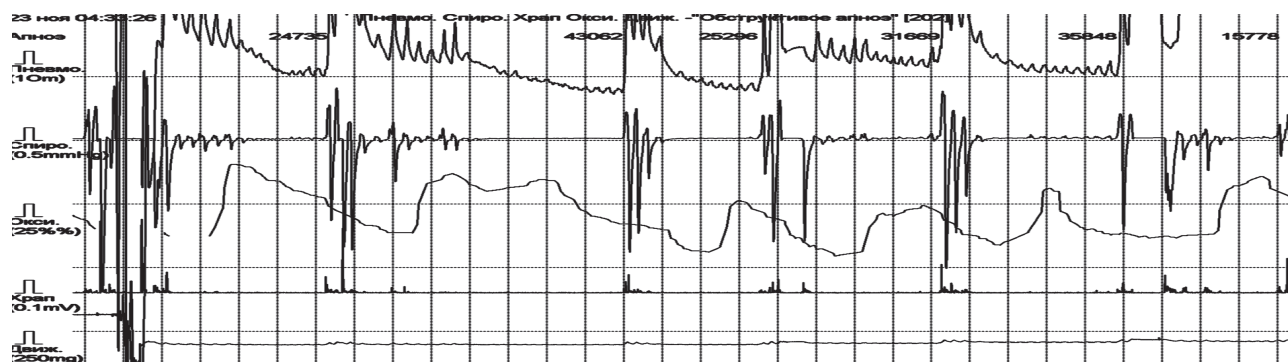
Панель Б

**Рис. 41.10. Остановка (арест) синусового узла, сопряженная с фазой апноэ.** Панель А – динамическая ЭКГ. Панель Б – фрагмент полифункциональной мониторинговой программы в период сна, синхронизация по времени с ЭКГ. На фоне периодического дыхания с апноэ обструктивного типа перед возобновлением дыхания возникает остановка синусового узла с предшествующим интервалом RR от 3243 до 5686 мс. Продолжительность рассматриваемого эпизода апноэ около 50 с

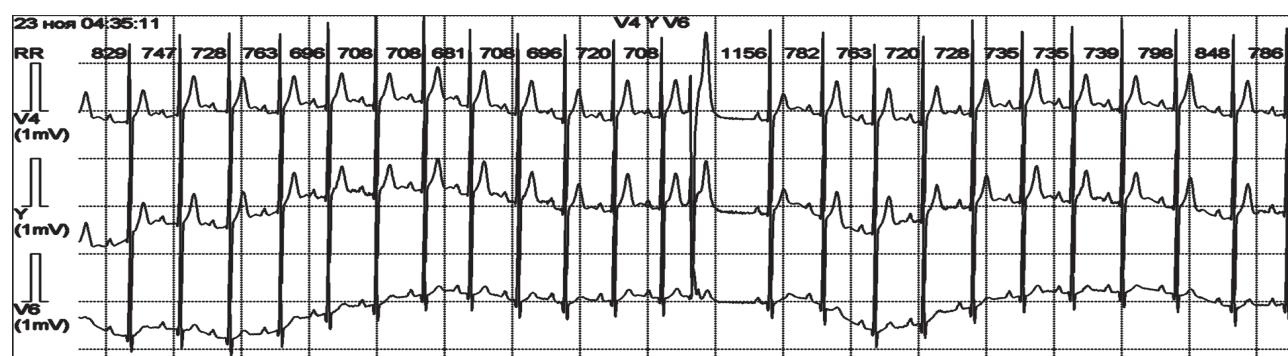
выдохе, предотвращающее возможность возникновения коллапсов стенок глотки и обструкции верхних дыхательных путей. Установлено, что устранение эпизодов апноэ-гипопноэ у больных с гиперкапнией этим способом ведет к снижению парциального давления  $CO_2$  в состоянии бодрствования, а улучшение альвеолярной вентиляции сопровождается повышением парциального давления  $O_2$  [92]. Одновременно в лучшую сторону меняется архитектура сна, исчезает дневная сонливость, улучшается ночной и дневной кислородный гомеостаз, нормализуется системная и легочная гемодинамика, гематокрит, функция почек и других внутренних органов. На фоне СИПАП-терапии снижается риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшается качество жизни [121, 150, 151]. У боль-

ных ХСН повышается толерантность к физической нагрузке, снижается летальность [110, 138].

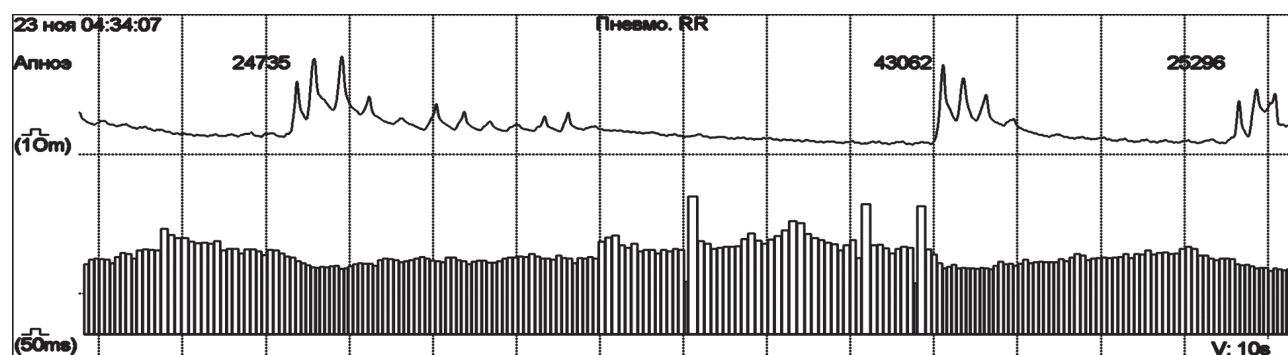
В недавно опубликованной работе наглядно показано влияние регулярной СИПАП-терапии (>4 ч каждую ночь) на положительную динамику биохимических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний [136]. Через 6 месяцев после начала лечения продемонстрировано снижение С-реактивного протеина ( $p=0,03$ ), гомоцистеина ( $p=0,005$ ), холестерина ( $p=0,021$ ), коэффициента атерогенности ( $p=0,018$ ), отношения Apo-B/Apo-AI ( $p=0,021$ ), в то время как при нерегулярной СИПАП-терапии определялось снижение только гомоцистеина ( $p=0,021$ ). У больных, отказавшихся от СИПАП-терапии, наблюдение в динамике показало отсутствие существенных изменений в содержании перечисленных биохимических показателей.



Панель А



Панель Б



Панель В

**Рис. 41.11. Желудочковые extrasystолы, сопряженные с апноэ.** Панель А – фрагмент полифункциональной мониторинговой. Периодическое дыхание с апноэ обструктивного типа во сне, сатурация  $O_2$  в пределах 73–90%. Панель Б – одиночная желудочковая extrasystола на динамической ЭКГ. Панель В – динамическая РПГ и КИГ синхронизированы по времени с ЭКГ. Три самых длинных кванта на КИГ – это компенсаторные паузы после желудочковых extrasystол. Желудочковые extrasystолы регистрируются по ходу фазы апноэ, десатурация 15%

Исчезновение эпизодов апноэ-гипопноэ, снижение индекса респираторных реакций активаций и индекса десатурации при СОАГС ассоциируется с низкой частотой несчастных случаев (например, дорожно-транспортных происшествий), со снижением массы тела и понижением активности симпатического звена автономной нервной системы [80]. Уменьшение продукции симпатoadrenalовых гормонов сопровождается нормализацией артериального давления и восстановлением барорецепторной чувствительности [123], увеличением продукции производных оксида азота, снижением числа сердечных аритмий, в частно-

сти желудочковых extrasystол и пароксизмов ФП [62, 109].

Отмечено, что частичное устранение дыхательных нарушений не влияет на профиль артериального давления, тогда как практически полное (95%) устранение обструктивных нарушений дыхания во сне приводит к уменьшению систолического, диастолического и среднего кровяного давления в среднем на 10% как в ночные, так и в дневные часы.

СИПАП-терапия долгое время использовалась для лечения больных СОАГС без ХСН. Затем она стала применяться у больных ХСН и



систолической дисфункцией [64, 79]. В последние годы публикуются противоречивые данные об эффективности устранения дыхания Чейна–Стокса с ЦСА у больных ХСН [61, 126]. Так, отсутствие эффективности объясняется развитием таких побочных эффектов, как снижение сердечной сократительной деятельности и гипотензия. Необходимо отметить, что в тех работах, авторы которых сообщают о снижении сердечного выброса, использовались высокие уровни лечебного давления ( $\geq 10$  см вод. ст.). В других работах подчеркивается особая чувствительность у пациентов с ХСН и ФП к этому лечению. Пациенты с ХСН и низким внутрисосудистым объемом (например, на фоне приема вазодилаторов и бета-адреноблокаторов) оказываются неспособными к компенсаторному увеличению венозного возврата к сердцу при внезапных увеличениях внутригрудного давления. Начинать проведение СИПАП-терапии с лечебного давления 5 см вод. ст. и более при ХСН не рекомендуется [61].

Доказана эффективность СИПАП-терапии в лечении желудочковых аритмий, пароксизмов ФП у больных СОАГС и ХСН. Снижение частоты желудочковой эктопической активности сопровождается повышением сатурации  $O_2$ , уменьшением концентрации норадреналина в плазме крови и в моче, нормализацией ИДР, а также индекса респираторных реакций arousal через один месяц после начала лечения [109]. Устранение чрезмерной симпатической активности приводит к уменьшению конечного диастолического давления в полости левого желудочка через снижение системного сосудистого сопротивления и отрицательного внутригрудного давления. Регулярная СИПАП-терапия на протяжении одного года эффективно снижает риск развития повторных пароксизмов ФП в два раза [63].

СИПАП-терапия улучшает ночную оксигенацию, повышает фракцию выброса левого желудочка, снижает уровень норадреналина при СЦАГС. Однако у больных с ХСН это лечение не устраняет эпизоды апноэ центрального генеза и не оказывает влияния на продолжительность жизни. СЦАГС тяжелой степени рассматривается как главный предиктор неэффективности долгосрочного лечения методом СИПАП-терапии у больных ХСН [22, 35]. Следовательно, при обструктивных и центральных формах САГС эффективность СИПАП-терапии различается. В лечении центральных и смешанных форм САГС, дыхания Чейна–Стокса у больных ХСН более эффективными могут оказаться приборы с двухуровневым положительным давлением воздуха (разное для вдоха и выдоха) или с автоматической

регулировкой лечебного давления (адаптивная сервовентиляция) [3, 100].

СИПАП-терапия – наиболее эффективный способ лечения расстройств дыхания во сне. Однако приверженность к этому способу лечения низкая; по данным разных авторов, она составляет от 65 до 80%, в основном из-за возникающих проблем с маской и отсутствием образовательных программ до начала терапии. Так, в 34% случаев больные могут отмечать некомфортность маски или в 26% случаев подтекание воздуха из-под маски [158]. Кроме того, могут отмечаться следующие побочные эффекты: обострение ринита (38%), сухость слизистых носа и глотки (33%), сон с частыми пробуждениями (31%), боль в груди (26%), головная боль (22%). В этой связи поиск альтернативных методов лечения продолжается. Например, одним из них считается электрокардиостимуляция.

Постоянная ЭКС применяется на протяжении последних нескольких лет у некоторых пациентов САГС с брадиаритмиями.

На этот счет в литературе опубликовано небольшое количество работ. Исследования в этом направлении последовали сразу после того, как I. Kato с соавт. (2001) показали достоверное снижение ИДР у 6 больных с СОАГС через один месяц после имплантации ЭКС по поводу брадиаритмий (АВ-блокада III степени и синдром слабости синусового узла). Более обнадеживающие результаты показали S. Garrigue с соавт. (2002). Это было спланированное исследование с перекрестным дизайном. Оно включало 15 пациентов с имплантированными пейсмекерами по поводу брадиаритмий (60% больных имели признаки дисфункции левого желудочка). После определения базальной частоты сокращений сердца в период сна на следующую ночь проводилась стимуляция с учащающей частотой (на 15 ударов больше относительно базового ритма). Результаты ПСГ показали снижение ИДР на 57% (до начала лечения средний ИДР=27). У подавляющего большинства пациентов регистрировалось дыхание Чейна–Стокса с ЦСА, в остальных случаях эпизоды апноэ центрального генеза преобладали над апноэ обструктивного генеза по количеству. При сравнении результатов ПСГ, полученных в первую ночь и через один месяц после имплантации ЭКС, каких-либо существенных различий обнаружено не было.

Следовательно, при СЦАГС у больных с брадиаритмиями положительный эффект кардиостимуляции связан с улучшением хронотропной функции левого желудочка и симпатовагальных отношений. В то же время у больных СОАГС вследствие анатомических причин (коллапс вер-

хних дыхательных путей) наиболее эффективным методом лечения считается СИПАП-терапия. Предсердная стимуляция с учащающейся частотой в лечении брадиаритмий у больных с апноэ обструктивного типа на фоне ХСН с левожелудочковой дисфункцией показала отсутствие положительного эффекта на структуру сна, количество и продолжительность эпизодов апноэ [124]. Сообщается об увеличении значений ИДР.

Таким образом, при отборе пациентов на постоянную ЭКС необходимо учитывать особенности паттерна дыхания больного на протяжении сна. Следует ожидать, что ресинхронизирующая стимуляция у больных ХСН с желудочковой десинхронизацией и нарушениями регуляции дыхания во сне окажется успешной при лечении СЦАГС.

Полагают, что кардиоресинхронизирующая терапия и предсердная стимуляция с учащающейся частотой способны устранить ЦСА и брадиаритмии у больных ХСН посредством воздействия на низкий сердечный выброс, увеличенное время кровообращения, легочную гипертензию. Действительно, на фоне кардиоресинхронизирующей терапии происходит достоверное снижение ИДР, исчезает периодическое дыхание Чейна–Стокса, улучшается качества сна, повышается минимальное значение сатурации кислорода, устраняется симптоматическая депрессия [127, 128], увеличивается фракция выброса [134]. В недавно опубликованной работе [134] обнаружена тесная корреляционная связь между ИДР и временем циркуляторной задержки ( $r=0,89$ ;  $p<0,001$ ). В то же время авторы сообщают об отсутствии влияния кардиоресинхронизирующей терапии на фазовую структуру сна и дневные проявления САГС. При увеличении частоты стимуляции (на 15 сокращений в минуту) существенных изменений ИДР и времени циркуляторной задержки не отмечалось. Будущие исследования в этом направлении дадут возможность сделать окончательные выводы.

Опираясь на вышеизложенные факты, можно заключить, что проведение ЭКС у больных с СОАГС будет неэффективно, но окажется полезным у пациентов с центральными типами апноэ во время сна. Метод СИПАП-терапии исключительно эффективен для устранения апноэ и гипопноэ обструктивного характера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройства дыхания во время сна с высокой частотой встречаются у больных с различной соматической патологией. Самым распространенным является синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна. В настоящее время накапли-

вается все больше доказательств того, что это состояние приводит к развитию часто встречающихся сердечно-сосудистых осложнений и метаболических нарушений. Для лечения синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна назначается СИПАП-терапия. Синдром центрального апноэ-гипопноэ сна может быть идиопатическим или возникать вторично при сердечной недостаточности. Дыхание Чейна–Стокса с эпизодами апноэ центрального генеза рассматривается как один из маркеров степени тяжести хронической сердечной недостаточности. В таких случаях СИПАП-терапия не устраняет эпизоды апноэ центрального генеза и не оказывает влияния на продолжительность жизни. Поиск альтернативных методов лечения при данной патологии продолжается. Постоянная электрокардиостимуляция при брадиаритмиях показана больным с центральными эпизодами апноэ во сне. Больные с нарушениями дыхания обструктивного типа, как правило, не нуждаются в имплантации пейсмекеров. В будущих исследованиях будет показана диагностическая ценность различных технических устройств и методов, используемых для скрининга синдрома апноэ-гипопноэ во время сна.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блоцкий А.А., Плужников М.С. Феномен храпа и синдром обструктивного сонного апноэ. СПб.: СпецЛит, 2002, 176 с.
2. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Дыхание. Висцеральный и поведенческий аспекты. СПб.: Наука, 2005, 309 с.
3. Вейн А.М., Елигулашвили Е.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение, М.: Эйдос Медиа, 2002, 310 с.
4. Воронин И.М. Кардиоваскулярные последствия обструктивных нарушений дыхания во время сна. Тамбов, 2001, 211 с.
5. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ. Петрозаводск: ПГУ, 1994, 184с.
6. Лышова О.В., Провоторов В.М. Внешнее дыхание и ритм сердца. СПб.: ИНКАРТ, 2006, 256 с.
7. Лышова О.В. Бронхолегочные заболевания и аритмии сердца. Автореф дис. доктора мед наук. Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, 2006, 32 с.
8. Цыган В.Н., Богословский М.М., Апчел В.Я., Князькин И.В. Физиология и патология сна. СПб.: СпецЛит, 2006, 160 с.
9. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. Российский кардиологический журнал 2006; 1:75–86.
10. Бабак С.Л. Голубев Л.А. Дыхательные расстройства во время сна. В кн.: Респираторная медицина. В 2 т. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, II, 523–543 с.
11. Abdelghani A, Roisman G, Escourrou P. Evaluation of a home respiratory polygraphy system in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Rev Mal Respir 2007; 3:331–338.
12. Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, et al. Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. J Cardiovasc Med 2006; 11:826–829.

13. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667–689.
14. Andreas S, Hagenah G, Moller C, et al. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 11:1260–1264.
15. Argod J, Pepin JL, Levy P. Differentiating obstructive and central sleep respiratory events through pulse transit time. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 6:1778–1783.
16. Arzt M, Harth M, Luchner A, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 15:1998–2003.
17. Becker H, Branderburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 1:215–218.
18. Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgraduate Medical Journal* 2008; 487:15–22.
19. Bolm-Audorff U, Kohler U, Becker E, et al. Nocturnal cardiac arrhythmias in the sleep apnea syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 22:853–856.
20. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 4:786–805.
21. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 6:1827–1835.
22. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *New Engl J Med* 2005; 19:2025–2033.
23. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med* 2005; 3:187–197.
24. Catarino A, Lopes C, Santos L, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (osahs) and changes in heart rhythm. *Rev Port Pneumol* 2003; 5:50–51.
25. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 2:372–379.
26. Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. 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. *Sleep* 2003; 7:907–913.
27. Chowdhuri S. Continuous positive airway pressure for the treatment of sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 4:807–827.
28. Cripps T, Rucker G, Stradling J. Nocturnal hypoxia and arrhythmias in patients with impaired left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 4:382–386.
29. Crowell JW, Guyton AC, Moore JW. Basic oscillating mechanism of Cheyne-Stokes breathing. *Am J Physiol* 1956; 2:395–398.
30. Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 3:185–194.
31. Defaye P, Pepin JL, Poezevara Y, et al. Automatic recognition of abnormal respiratory events during sleep by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 9:1034–1040.
32. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 11:840–844.
33. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 3:401–407.
34. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 7:934–939.
35. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2007; 12:1459–1467.
36. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, et al. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 4:355–362.
37. Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, et al. A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep* 2007; 12:1659–1666.
38. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003; 4:1543–1579.
39. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 11:2025–2030.
40. Fouke JM, Teeter JP, Strohl KP. Pressure-volume behavior of the upper airway. *J Appl Physiol* 1986; 3:912–918.
41. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997; 1:163–169.
42. Fry JM, DiPhillipo MA, Curran K, et al. Full polysomnography in the home. *Sleep* 1998; 6:635–642.
43. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 12:1206–1214.
44. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2005; 6:404–412.
45. Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO<sub>2</sub> at normal and high PO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1973; 6:903–913.
46. Golbin JM, Virend K, Somers VK, et al. Obstructive Sleep Apnea, Cardiovascular Disease, and Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thoracic Society* 2008; 2:200–206.
47. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 8:863–867.
48. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 4:895–898.
49. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 4:369–375.
50. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 8369:126–131.
51. Hansel B, Cohen-Aubart F, Dourmap C, et al. Prevalence of sleep apnea in men with metabolic syndrome and controlled hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 8:637–641.
52. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 3:591–595.
53. Hedner JA, Wilcox I, Laks L, et al. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 5:1240–1245.
54. Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *J Clin Invest* 1974; 5:1226–1236.
55. Heneghan C, Chua CP, deChazal P, et al. A home screening tool for obstructive sleep apnea using a combined Holter-oximeter device. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:A701.



56. Horner RL, Innes JA, Holden HB, Guz A. Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol* 1991; 436:31–44.
57. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997; 4:1319–1326.
58. Janssens W, Willems R, Pevernagie D, Buyse B. REM sleep-related brady-arrhythmia syndrome. *Sleep Breath* 2007; 3:195–199.
59. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995; 7:487–492.
60. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 21:2154–2159.
61. Javahery S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 4:392–397.
62. Javahery S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 1:21–28.
63. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 20:2589–2594.
64. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 2003; 13:1233–1241.
65. Kasasbeh E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J* 2006; 1:58–67.
66. Kato I, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Effects of physiological cardiac pacing on sleep-disordered breathing in patients with chronic bradydysrhythmias. *Psychiatry Clin Neuroscience* 2001; 3:257–258.
67. Koehler U, Pomykaj T, Dubler H, et al. Sleep-related respiratory disorders and coronary heart disease. *Pneumologie* 1991; 45(suppl 1):253–258.
68. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 2:434–439.
69. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; Dec 11 [Epub ahead on print].
70. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 11:1435–1440.
71. Lazarus A, Py A, Guerin F, et al. Arrhythmia and syndrome of obstructive sleep apnea in adults. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 12:1753–1759.
72. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, et al. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest* 2006; 1:88–94.
73. Leung RS, Huber MA, Rogge T, et al. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep* 2005; 12:1543–1546.
74. Lofaso F, Verschuere P, Rande JL, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list. *Chest* 1994; 6:1689–1694.
75. Lugliani R, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med* 1971; 20:1105–1111.
76. Lyshova OV. Incidence of cardiac pauses caused by sleep apnea in healthy people. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(suppl 2):S102–103.
77. Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, et al. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 1:71–77.
78. Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 2:790–804.
79. 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; 3:361–366.
80. 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; 9464:1046–1053.
81. McNicholas W. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thoracic Society* 2008; 5:154–160.
82. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 5:1571–1579.
83. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982; 3:317–321.
84. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 9:1203–1209.
85. Moser NJ, Phillips BA, Berry DT, Harbison L. What Is Hypopnea, Anyway? *Chest* 1994; 2:426–428.
86. Mueller A, Fietze I, Voelker R, et al. Screening for sleep-related breathing disorders by transthoracic impedance recording integrated into a Holter ECG system. *J Sleep Res* 2006; 4:455–462.
87. Nakamoto T, Momoki S, Harasawa H, et al. Simultaneous ambulatory electrocardiography and pulse oximetry. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 2:144–153.
88. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 9:1251–1260.
89. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 11:1071–1077.
90. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 9:1183–1189.
91. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 2:330–338.
92. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO<sub>2</sub> in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 6:1598–1604.
93. Netzer N, Werner P, Jochums I, et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 1:87–93.
94. Nopmaneejumruslers C, Kaleko Y, Hajek V, et al. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 9:1048–1052.
95. Onal E, Lopata M, O'Connor TD. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am Rev Respir Dis* 1981; 3:215–217.
96. Padeletti M, Henriquez A, Mancini DM, Basner RC. Persistence of Cheyne-Stokes breathing after left ventricular assist device implantation in patients with acutely decompensated end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2007; 7:742–744.
97. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 8:1036–1046.
98. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 6:1888–1896.
99. Pepin JL, Levy P. Pathophysiology of cardiovascular risk in sleep apnea syndrome (SAS). *Rev Neurol* 2002; 8–9:785–797.

100. Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Levy P. Cheyne-Stokes respiration with central apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev* 2006; 1:33-47.
101. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 19:1378-1384.
102. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *Hypertens* 1999; 1:61-66.
103. Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep* 2005; 5:604-609.
104. Plante GE. Sleep and vascular disorders. *Metabolism* 2006; 10(suppl 2):S45-49.
105. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thoracic Society* 2008; 2:136-143.
106. Reynolds EB, Seda G, Ware JC, et al. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath* 2007; 1:53-60.
107. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999; 2:1411-1415.
108. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 5:735-740.
109. Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep* 2005; 12:1543-1546.
110. Sanders MH, Montserrat JM, Farre R, et al. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thoracic Society* 2008; 2:161-172.
111. Scharf C, Cho YK, Bloch KE, et al. Diagnosis of sleep-related breathing disorders by visual analysis of transthoracic impedance signals in pacemakers. *Circulation* 2004; 17:2562-2567.
112. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 5:1385-1400.
113. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 5:522-530.
114. Schulz R, Grebe M, Eisele HJ, et al. Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. *Med Klin (Munich)* 2006; 4:321-327.
115. Seelagy MM, Schwartz AR, Russ DB, et al. Reflex modulation of airflow dynamics through the upper airway. *J Appl Physiol* 1994; 6:2692-2700.
116. 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; 1:19-25.
117. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 21:2462-2464.
118. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 14:1906-1914.
119. Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW., et al. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 1:250-254.
120. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 2:543-549.
121. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *JACC* 2006; 7:1433-1439.
122. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3:209-215.
123. Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and quality of life. *Am Fam Physician* 2002; 2:229-236.
124. Simantirakis EN, Vardas PE. Cardiac pacing in sleep apnoea: diagnostic and therapeutic implications. *Europace* 2006; 11:984-987.
125. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 4:1101-1106.
126. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 1:61-66.
127. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *JACC* 2004; 1:68-71.
128. Skobel EC, Sinha AM, Norra C, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath* 2005; 9(4):159-166.
129. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11(6):608-612.
130. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87(6):1953-1957.
131. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res* 1992; 2(3):171-176.
132. Somers V.K., Dyken M.E., Skinner J.L. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 1993; 2(3):253-259.
133. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 4:1897-1904.
134. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* 2007; 2:433-439.
135. Staniforth AD, Sporton SC, Early MJ, et al. Ventricular arrhythmia, Cheyne-Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators. *Heart* 2005; 11:1418-1422.
136. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 3:843-851.
137. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 1996; 2:99-104.
138. Strollo PJ Jr, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998; 1:55-68.
139. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 8225:862-865.
140. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, et al. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 12:1451-1454.
141. Szaboova E, Donic V, Albertova D, et al. Nocturnal cardiac dysrhythmias associated with obstructive sleep apnea. *Sb Lek* 2002; 1:79-83.

142. Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006; 2:377–382.
143. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters: relationship to left ventricular mass and function. *Circ J*; 6:737–743.
144. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 3:716–721.
145. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 3:348–358.
146. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO<sub>2</sub> and circulatory delay. *Circulation* 2001; 2:238–243.
147. Tremel F, Pepin JL, Veale D, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J* 1999; 16:1201–1209.
148. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 11:2850–2855.
149. Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, et al. The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 2:776–786.
150. von Kanel R, Loreda JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 3:139–146.
151. Wang YN, Yang Y, Luo YQ, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure short-term treatment on C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 6:666–669.
152. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, et al. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998; 1:7–13.
153. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 1:9–12.
154. Xie A, Rankin F, Rutherford R, et al. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997; 3:918–926.
155. Yang A, Schafer H, Manka R, et al. Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. *Basic Res Cardiol* 2005; 5:439–445.
156. Yilmaz F, Ozyildirim S, Talay F, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular diseases. *Cardiology Journal* 2007; 6:534–537.
157. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 9:1217–1239.
158. Zgierska A, Pietrzyk A, Plywaczewski R, et al. Compliance to treatment recommendations in patients with obstructive sleep apnea at least one year after diagnosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 1(2):11–20.
159. Zhang LQ, Yao WZ, Wang YZ, et al. Relationship between obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and insulin resistance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006; 3:184–187.
160. Zwillich C, Devlin T, White N, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 6:1286–1292.