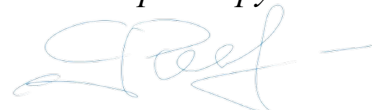


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Фими́на Екатерина Дми́триевна

**Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов с синдромами  
апноэ сна: течение и терапевтические подходы**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Аксельрод Анна Сергеевна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Синдромы апноэ сна: современные представления о патогенезе и механизмах. Синдром центрального апноэ сна .....	13
1.2 Синдром обструктивного апноэ сна: основные понятия .....	20
1.3 Верификация синдромов апноэ сна: полисомнография и кардиореспираторное мониторирование. Выбор между неинвазивной вентиляцией лёгких одним уровнем положительного давления воздуха и двумя уровнями положительного давления воздуха .....	24
1.4 Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна .....	28
1.5 Патогенетические механизмы желудочковых аритмий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна .....	33
1.6 Варианты желудочковых аритмий у пациентов с синдромами обструктивного апноэ сна по результатам исследований: ассоциация с внезапной сердечной смертью .....	37
1.7 Терапевтическая тактика у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на желудочковые нарушения сердечного ритма .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
2.1 Дизайн исследования .....	49
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	50
2.3 Методы исследования.....	51
2.4 Характеристика пациентов.....	53
2.5 Статистическая обработка полученных результатов .....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56

3.1 Клинико-демографическая характеристика групп исследования. Распространенность и структура желудочковых нарушений сердечного ритма в исследуемых группах.....	56
3.2 Распространенность синусовой брадиаритмии и нарушений сердечной проводимости в исследуемых группах .....	64
3.3 Варианты кардиотропной терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца во всех группах.....	65
3.4 Нозологические особенности пациентов в группах .....	66
3.4.1 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией (группа 1) .....	67
3.4.2 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ишемической болезнью сердца без подъемов артериального давления (группа 2).....	68
3.4.3 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (группа 3).....	70
3.5 Использование терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха и оценка приверженности лечению у пациентов всех групп.....	72
3.5.1 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и артериальную гипертензию (группа 1).....	73
3.5.2 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и ишемическую болезнь сердца без подъемов артериального давления (группа 2).....	74

3.5.3 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна, ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (группа 3) .....	75
3.5.4 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и артериальную гипертензию (группа 1, n=58) .....	77
3.5.5 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и ишемическую болезнь сердца без подъемов артериального давления (группа 2, n=31) .....	79
3.5.6 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна, ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (группа 3, n=46) .....	81
3.5.7 Возможности опции «индекс апноэ» и прогностическая ценность интервала QT/QTc в выявлении пациентов с высоким риском апноэ сна и желудочковым нарушением ритма у пациентов всех исследуемых групп.....	83
3.6 Проспективное наблюдение пациентов в течение 12 месяцев.....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ .....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Синдромы апноэ сна (нарушения дыхания, при которых пациенты перестают дышать более, чем на 10 сек во сне) на сегодняшний день по-прежнему остаются распространенными патологическими состояниями среди больных с кардиологическими заболеваниями [6, 19, 42, 51, 57, 72]. Ряд крупных исследований, проведенных за последние 10 лет [16, 53, 65, 79, 84], демонстрирует связь синдромов апноэ сна с нефатальными и фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями, однако их ассоциация с внезапной сердечной смертью (ВСС) дискутируется [5, 68, 91].

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) выше по сравнению с синдромом центрального апноэ сна (СЦАС) и составляет около 90% среди всех лиц с этими нарушениями дыхания, при этом значимые нарушения сердечного ритма (НСР) и нарушения проводимости, по мнению ряда авторов, регистрируются при обоих патологических состояниях. При сочетании синдрома апноэ сна с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо оценить вклад каждой патологии в общее физикальное состояние пациента для выбора оптимального эффективного, терапевтического подхода. Также при наличии желудочковых нарушений сердечного ритма (ЖНР), незначимых нарушений синоатриальной (СА) и атриовентрикулярной (АВ) проводимости у пациентов с верифицированной ИБС и СОАС тяжелого течения возникает вопрос о возможности и безопасности использования  $\beta$ -адреноблокаторов из-за риска ухудшения проведения [60, 68, 84, 101].

В целом можно сказать, что особенности патогенеза как СОАС, так и СЦАС изучены и представлены во многих публикациях. Для СОАС характерна последовательная смена влияний обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС) с периодическим физиологическим усилением влияния парасимпатической нервной системы (ПНС) во время респираторного события с последующей

компенсаторной активацией симпатической нервной системы (СНС) в ответ на гипоксию.

Существование аритмии при синдромах апноэ сна ставит один из главных вопросов для практического кардиолога: значимые аритмии являются неизбежными и самостоятельными вследствие последовательной активации обоих отделов ВНС, независимо от степени тяжести обструкции или центральных нарушений, или любой синдром апноэ сна является простым триггерным фактором, который реализует индивидуальную склонность пациента к аритмиям за счет любого фонового кардиологического заболевания с уже скомпрометированным миокардом?

### **Степень разработанности темы исследования**

Постоянная компенсаторная гиперсимпатикотония при давнем СОАС неизбежно приводит к прогрессирующему усилению электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков [5, 16, 68].

При этом результаты обследования коморбидных пациентов с синдромами апноэ сна, аритмиями, АГ и ИБС являются противоречивыми. С одной стороны, имеются исследования о достоверно более частых приступах ишемии миокарда, случаях острого инфаркта миокарда (ОИМ) и большего количества желудочковых экстрасистолий (ЖЭС) в ранние утренние часы во время частых REM-стадий сна в ответ на нарушения дыхания [78]. С другой стороны, имеются публикации, где продемонстрирована роль ишемического прекондиционирования как кардиопротективного фактора (Shah, 2013), где показано, что более высокие значения индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) ассоциированы с самыми низкими уровнями тропонина Т даже после коррекции сопутствующих факторов риска.

Также дискутируется роль СИПАП-терапии в профилактике фатальных и нефатальных осложнений у кардиологических пациентов [17, 26, 28, 41, 43]. Результаты исследования SAVE (2016), не продемонстрировали эффективности этого метода терапии в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с

СОАС средне-тяжелой и тяжелой степени. Следовательно, актуальным остается вопрос, показана ли пациентам с ЖНР только медикаментозная терапия, или рациональным подходом является сочетанное использование медикаментозной терапии и СИПАП-терапии.

Таким образом, в практике кардиолога остаются актуальные вопросы, связанных как со значимостью ЖНР у пациентов с синдромами апноэ сна и кардиальной патологией, так и с их тактикой ведения.

### **Цель и задачи исследования**

Изучить структуру и характер ЖНР у пациентов с синдромами апноэ сна, АГ и ИБС без ХСН и определить наиболее эффективные и безопасные подходы к их лечению.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность синдромов апноэ сна (СОАС и СЦАС) у пациентов с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами ночью.
2. Изучить структуру ЖНР и наличие жизнеугрожающих аритмий у этих больных
3. Проанализировать возможности суточного мониторирования ЭКГ с дополнительной опцией «апноэ сна» в оценке риска синдромов апноэ сна у пациентов в исследуемых группах.
4. Определить диагностическую ценность интервала QT/QTc в оценке риска ЖНР и его динамику на фоне разных вариантов терапии этих больных.
5. Сравнить эффективность сочетанной (кардиотропной и СИПАП-терапии) и стандартной кардиотропной терапии в исследуемых группах пациентов.
6. Оценить эффективность и безопасность использования В-адреноблокаторов у данных пациентов.

## **Научная новизна**

Впервые в РФ проведен анализ распространенности ЖНР у пациентов с АГ, ИБС без ХСН и СОАС тяжелой степени с последующим сравнением сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии, продолжительностью не менее 4 часов) и стандартной медикаментозной терапии с дальнейшим наблюдением в течение 12 месяцев.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании показана целесообразность, эффективность и безопасность длительного (в течение 12 месяцев) использования  $\beta$ -адреноблокаторов как в рамках сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии, так и в рамках стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ЖНР, СОАС тяжелой степени, АГ и ИБС без ХСН. Работа позволяет сформировать индивидуальный терапевтический подход у этих пациентов.

## **Методология и методы исследования**

Выполнено открытое когортное наблюдательное исследование с проспективной частью для проведения анализа ассоциации ЖНР у пациентов с ИБС без ХСН с синдромами апноэ сна. Проведена сравнительная оценка эффективности комбинации медикаментозной терапии с СИПАП-терапией (продолжительностью не менее 4 часов) со стандартной медикаментозной терапией с дальнейшим длительным (12 месяцев) наблюдением больных в период с 01.10.2017 г. по 01.10.2022 г. В работе использовались различные методы лабораторной (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня тропонина и липидного спектра крови) диагностики, а также методы инструментальной диагностики: кардиореспираторное мониторирование (КРМ), ЭКГ покоя, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), суточное

мониторирование ЭКГ и АД, стресс-эхокардиография (стресс-Эхо-КГ), нагрузочный тредмил-тест. Произведен научный анализ полученных результатов с обработкой методами современного статистического анализа и дальнейшим сравнением межгрупповых различий.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У всех пациентов (n=135) с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами ночью верифицирован СОАС тяжелой степени. СЦАС не выявлен.

2. У всех пациентов с СОАС тяжелой степени, АГ и ИБС без ХСН зарегистрированы одиночные ЖЭС, при этом у пациентов с ИБС (n= 77), вне зависимости от наличия АГ, – в достоверно ( $p<0.05$ ) большем количестве. Количество одиночных ЖЭС статистически значимо коррелировало с ИАГ, независимо от наличия АГ ( $p=0.57$ ;  $p=0.463$ ;  $p=0.001$ ). Для пациентов с ИБС без ХСН и тяжелым СОАС, независимо от наличия АГ, характерно наличие парных ЖЭС ( $p<0.001$ ) и пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ,  $p<0.001$ ) по сравнению с другими больными. Ассоциации количества парных ЖЭС с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией не выявлено. Количество пароксизмов неустойчивой ЖТ статистически значимо коррелировало с ИАГ ( $p=0.481$ ;  $p=0.006$ ).

3. Использование сочетанной (СИПАП- терапии и медикаментозной кардиотропной) терапии у всех обследованных пациентов позволяет эффективно снизить количество одиночных ЖЭС ( $p<0.001$ ). Сочетанная терапия пациентов с ИБС без ХСН позволяет снизить количество парных ЖЭС, независимо от наличия АГ ( $p=0.028$  и  $p=0.001$  соответственно). Достоверное снижение количества пароксизмов неустойчивой ЖТ на фоне такой сочетанной терапии характерно для пациентов с ИБС и АГ ( $p=0.01$ ). Длительное (в течение 6 и 12 месяцев) использование  $\beta$  – адреноблокаторов в рамках такой терапии не влияло на распространенность нарушений СА и АВ проводимости ( $p=0.5$ ;  $p=1.0$ ).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам, полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования области специальности исследования, а именно пунктам 11, 13 паспорта научной специальности кардиологии

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения, полученные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном фактическом материале (обследовано 167 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение). При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных.

Результаты, полученные в настоящей работе, были представлены на конференции: XIV международный конгресс «КАРДИОСТИМ» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.).

Апробация диссертации состоялась на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), дата апробации – 31 октября 2024 года, протокол научно-методического заседания кафедры №1.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в работу клиники кардиологии УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Также результаты исследования внедрены в учебную деятельность кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой

диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автором был проведен самостоятельный анализ публикаций, посвященных теме исследования, а также принято активное участие в формировании дизайна работы. Диссертанткой самостоятельно проскринированы и включены участники исследования, проанализированы их истории болезни, осуществлено наблюдение этих больных в динамике. Автором выполнялся физикальный осмотр, сбор анамнеза, анализ ЭКГ покоя, суточного мониторинга ЭКГ и АД, нагрузочное тестирование. Лично выполнена основная статистическая обработка полученных результатов научной работы и сформирована база данных пациентов. Результаты проведенного исследования представлены в виде диссертационной работы и отформатированы согласно ГОСТ Р 7.0–11-2011. Вклад автора является ключевым в проведении диссертационной работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 публикации в изданиях, индексируемых в международной, рецензируемой базе SCOPUS; 1 иная публикация.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов исследования и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками. Обзор литературы проведен на основании анализа 103 источников, в том числе отечественных – 17 и зарубежных – 86.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Синдромы апноэ сна: современные представления о патогенезе и механизмах. Синдром центрального апноэ сна

Синдромы апноэ сна по-прежнему привлекают внимание практикующих кардиологов [48, 74, 99, 102]. По степени тяжести хронической гипоксемии традиционно выделяют апноэ и гипопноэ сна.

Под **апноэ сна** понимают состояние, при котором остановка дыхания у пациента во время его сна длится не менее 10 секунд.

Под **гипопноэ сна** понимают менее тяжелую по степени гипоксемии ситуацию, когда у пациента возникают периоды поверхностного дыхания, сопровождающиеся десатурацией, которую можно квалифицировать по результатам «золотого стандарта» диагностики с использованием либо кардиореспираторного мониторинга (КРМ), либо полисомнографии (ПСГ). Второй вариант диагностики (ПСГ) является более детальным и позволяет определить более детально механизм хронической гипоксемии.

Имеются следующие основные типы апноэ сна:

– *обструктивное апноэ сна* (OSAS, СОАС), наиболее часто встречающийся тип, связанный с коллапсом мышц гортани: его распространенность – около 90% среди всех пациентов с апноэ сна;

– *центральное апноэ сна* (CSAS, ЦСАС), синдром, связанный с отсутствием естественного регуляторного сигнала, поступающего из мозга к дыхательным мышцам: распространенность этого варианта апноэ сна составляет около 10%, и практикующие кардиологи нередко видят этот синдром у пациентов с ХСН.

Очевидно, что в силу гораздо большей распространенности СОАС более изучен и, следовательно, в литературе можно найти большое количество публикаций о взаимосвязи СОАС с различной кардиальной патологией, регистрирующейся у этих пациентов в ночные часы. На сегодняшний день широко

дискутируется значимость патогенетического вклада СОАС у пациентов с АГ и ИБС.

Представляется достаточно сложным выделить вклад СОАС при обследовании коморбидного пациента, у которого имеется, например, АГ и/или ИБС. Тип распределения аритмий и подъемов АД в течение суток (преобладание этих событий в ночные часы) в сочетании с характерным внешним видом пациента (сонливость, ожирение, короткая шея, небольшой подбородок) позволяют подумать о необходимости исключения у него СОАС. Кардиолог традиционно отправляет такого больного к сомнологу, где диагноз подтверждается или отвергается на основании «золотого стандарта» – ПСТ или КРМ.

Иная ситуация складывается у пациентов с ЦСАС. Такие больные чаще всего рассматриваются как пациенты с ХСН на фоне дилатационной или ишемической кардиопатии, что, в свою очередь, затрудняет их своевременное обращение к профильному специалисту – сомнологу. В такой ситуации своевременная кардиологическая диагностика и наличие скомпрометированного («плохого») миокарда работает против пациента, поскольку именно выявленная кардиопатия расценивается как причина аритмий. Для таких пациентов не характерны подъемы АД в ночные часы, однако у них нередко имеются различные нарушения сердечного ритма, которые не связываются с дисрегуляцией системы «дыхательный центр – дыхательные мышцы».

В отличие от обструктивного, синдром центрального апноэ (СЦАС) связан не с обструкцией верхних дыхательных путей, а с нарушениями работы центральной нервной системы (ЦНС) ночью. Следует отметить, что его распространенность в популяции в целом невелика и составляет, по данным различных источников, не более 0.9% [35, 55, 62] Представляется также интересным и важным тот факт, что короткие эпизоды СЦАС могут возникать в норме у практически здоровых людей, поскольку они характерны для фазы быстрого сна.

Основные различия между СОАС и СЦАС представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Патогенетические различия синдромов центрального (СЦАС) и обструктивного (СОАС) апноэ сна

Особенности патогенеза, симптомы	Синдром центрального апноэ сна (СЦАС)	Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
Основные механизмы	Нет импульса из дыхательного центра к мышцам грудной клетки (патология вдоха)	Состояние дыхательного центра не нарушено, происходит спадение дыхательных путей центра
Мышечный тонус глотки	Не изменен	Снижен
Адекватность нервно-мышечной передачи (путь «дыхательный центр – мышцы»)	Нарушена: импульс не проводится к дыхательной мускулатуре	Не изменена, в норме
Дыхательные усилия	Нет	Есть
Клинические проявления	Сонливость, общая слабость, головная боль, повышение АД, ощущения перебоев в работе сердца при пробуждении	Сонливость, общая слабость, головная боль, повышение АД, ощущения перебоев в работе сердца при пробуждении
Храп	Нет. При его наличии следует исключить смешанный вариант апноэ	Имеется громкий храп, прерывающийся паузами-остановками дыхания

Представленные выше особенности патогенеза и клинических проявлений обоих синдромов демонстрирует, что при принципиально разных особенностях механизмов и различных патогенетических особенностях пациенты имеют схожие клинические проявления. Рассказ родственников о наличии у пациента храпа, прерывающегося паузами-остановками дыхания позволяет навести на мысль о том, что безусловно имеется обструктивный вариант апноэ. Тем не менее, даже при ярком сочетании храпа с выраженным ожирением и микрогнатией нельзя исключить значимый центральный компонент и, следовательно, наличие смешанного характера апноэ сна. Таким образом, только «золотой стандарт» диагностики апноэ сна – полисомнография – позволяет четко дифференцировать эти состояния или, при смешанном характере апноэ, четко выявить вклад каждого варианта апноэ у конкретного пациента.

В ряде случаев для дифференциального диагноза возможно использование упрощенного диагностического варианта – кардиореспираторного мониторинга. Этого достаточно в абсолютно типичных ситуациях. Например, регистрация торакоабдоминальных усилий в период остановки дыхания длительностью не менее 10 секунд абсолютно типична для СОАС или смешанного характера апноэ, при этом можно с уверенностью сказать, что они абсолютно не характерны для СЦАС. Кроме того, в ряде случаев можно также ориентироваться на уровень десатурации: при СЦАС она снижена в меньшей степени, чем при СОАС.

Сегодня также принято выделять несколько доказанных по особенностям механизма типов СЦАС: первичный, высокогорный, «химический», комплексный, дыхание Чейна-Стокса, вторичный не по Чейну-Стоксу.

**Первичный тип СЦАС** – это вариант доказанных ночных нарушений дыхания неясной этиологии, когда регистрируются задержки вдоха больше, чем 5 раз в час. Этот вариант апноэ является проявлением незрелости дыхательного центра (ДЦ). Его наиболее типичным примером являются дыхательные нарушения у недоношенного ребенка. В кардиологической практике взрослых этот тип апноэ не встречается, однако можно увидеть такие редкие дыхательные аномалии, детерминированные генетически, если ребенок с врожденной генетической патологией достигает взрослого возраста.

Во взрослой врачебной практике также можно увидеть описанный врожденный синдром центральной гиповентиляции (синдром проклятия Ундины). Эта редкая форма идиопатического СЦАС проявляется у новорожденных, при этом при проведении полигеномного секвенирования более, чем в 90% случаев выявляется доминантная мутация гена RHOX2 с формированием полиморфных фенотипов. Сбор семейного анамнеза и обследование родителей выявляет, как правило, гиповентиляцию во сне и у них.

**«Химический» тип СЦАС** – это вариант дыхательного нарушения, возникающий после приема веществ, угнетающих ДЦ (например, после приема опиоидов). Во взрослой практике мы встречаемся как с пациентами с

наркотической зависимостью, так и с неадекватно избыточным обезболиванием. Поэтому этот тип апноэ не является редкостью.

**СЦАС в высокогорной области** – это вариант апноэ, который возникает на высоте более 4.000 м над уровнем моря у здоровых лиц при быстром перемещении на эту высоту и, таким образом, при отсутствии необходимой адаптации к высокогорью (туристы, альпинисты и т.п.). Этот вариант апноэ возникает по четкому и понятному механизму и является следствием гипобарической гипоксии.

Типичный **комплексный вариант** синдрома апноэ сна, когда имеется нарушение функционирования ДЦ и формирование признаков СЦАС у пациентов с давно существующим СОАС можно наблюдать у больных в начале СИПАП-терапии. Это нарушение обратимо после коррекции работы аппарата СИПАП или после перехода на БиПАП-терапию. В целом можно сказать, что комплексный вариант апноэ часто встречается в практике сомнолога-пульмонолога.

У пациентов с выраженными проявлениями ХСН во время декомпенсации мы можем увидеть **дыхание Чейна-Стокса**. Этот вариант апноэ также характерен для состоявшихся обширных инсультов и тяжелых вариантов энцефалитов. Такое патологическое «веретенообразное» дыхание является результатом патогенеза: гипервентиляция чередуются с резким снижением дыхательного потока, вплоть до его полного прекращения. В некоторых случаях, несмотря на очевидность клинической ситуации, все же необходима полисомнография.

При наличии у пациента терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), а также при поражении ствола головного мозга вследствие различных причин возникает еще один вариант апноэ – **вторичный СЦАС не по Чейну-Стоксу**. Наличие МРТ головного мозга значительно облегчает диагностику этого состояния.

Для практикующего в стационаре кардиолога большой интерес из перечисленных выше вариантов апноэ безусловно представляет СЦАС по типу Чейна-Стокса. По данным российских и зарубежных авторов [5, 6, 16, 19, 32, 42, 51, 53, 56, 57, 65, 68, 72, 79, 84, 91] среди всех пациентов с ХСН распространенность этого варианта апноэ высока и составляет не менее 40%.

Основным патогенетическим фактором, который является триггером для хронической гипоксемии, является значимое снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В результате такого прогрессирующего снижения сократимости менее 40% фиксируется каскад первичных компенсаторных и вторичных патогенетических реакций, приводящих к длительной десатурации и апноэ по типу Чейна-Стокса.

Кроме того, иногда практикующий кардиолог (эндокринолога и/или психиатр) увидеть патологическое состояние, доказанно ассоциированное с СЦАС, – *синдром быстро развивающегося ожирения*. При этом констатируется выраженная (не менее 30 кг) прибавка в весе в течение последнего года, которая сопровождается дисфункцией гипоталамуса, вторичной гиповентиляцией и автономной дисрегуляцией (синдром РОННАД). Это многофакторное заболевание, возникающее в молодом возрасте, возникает нередко на фоне стресса, после тяжелой инфекции или тяжелого оперативного вмешательства. Эти пациенты оказываются поле зрения кардиолога в связи с подъемами АД.

В заключении следует отметить, что группу риска СЦАС формируют пациенты с тяжелой ХСН и ХПН, а также больные, находящиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации после перенесенных черепно-мозговых травм и обширных инсультов, а также лица с угнетением ДЦ на фоне приема наркотических анальгетиков или при передозировке наркотических средств. Именно использование «золотого стандарта» диагностики – полисомнографии – позволяет четко дифференцировать тип СЦАС, а также с уверенностью исключить комплексный тип апноэ с четким пониманием вклада каждого из вариантов (СЦАС и СОАС) в дыхательное расстройство у конкретного пациента. Очевидно, что такой дифференциальный диагноз абсолютно необходим как для устранения причины апноэ, так и для выбора патогенетического лечения (СИПАП-терапия или БИПАП-терапии).

В разговоре об основных механизмах СЦАС можно сказать, что одним из решающих обстоятельств в генезе этого синдрома является *уровень гиперкапнии*.

На сегодняшний день принято выделять два доказанных механизма изменения активности ДЦ, развивающихся при нарушениях деятельности ДЦ: СЦАС, ассоциированный с гиповентиляцией и СЦАС, ассоциированный с гипервентиляцией.

При *СЦАС, ассоциированном с гиповентиляцией*, возникает угнетение активности ДЦ. Это, в свою очередь, приводит к кратковременному урежению дыхательной активности в целом. Такая ситуация нередко возникает у пациентов с тяжелым гипотиреозом, вторичным поражением ЦНС или при дегенеративных нервно-мышечных заболеваниях, в результате чего происходит непосредственное нарушение вентиляции и повышение уровня  $\text{CO}_2$  (гиперкапния).

Когда мы говорим о *СЦАС, ассоциированном с гипервентиляцией*, то подразумеваем активацию ДЦ во сне и неизбежную физиологическую гиперкапнию с последующей гипокапнией. Нормальная физиологическая компенсация определяет естественное падение уровня вентиляции. В том случае, когда эта компенсация аномально замедлена, происходит циклическое рецидивирующее центральное апноэ.

Можно сказать, что в большинстве случаев СЦАС подразумевает периоды гипервентиляции. Любой период времени, при котором происходит увеличение вентиляции, может привести к гипокапнии. В большинстве случаев физиологические компенсаторные механизмы при этом приводят к быстрому восстановлению нормального уровня вентиляции. Однако именно у пациентов с СЦАС компенсаторные механизмы несовершенны и несвоевременны, за счет чего гипокапния вызывает продолжительные периоды гиповентиляции и/или центральное апноэ, вследствие чего возникает гиперкапния. Именно для таких больных могут характерны периодически повторяющиеся периоды гипер- и гиповентиляции, похожие на периоды дыхания Чейна-Стокса. Клинически в такой ситуации мы отмечаем короткие эпизоды апноэ, за которым неизбежно возникает более частое и более глубокое дыхание. При включении запоздалых физиологических механизмов компенсации в дальнейшем дыхание замедляется и

становится более поверхностным. В дальнейшем снова наступит период апноэ, а затем такой цикл неизбежно повторяется.

Следует также отметить, что превалирование периодов нарушения вентиляции в ночные часы связано с естественным дефицитом внешних стимулов дыхания, которые имеются в период бодрствования. Хроническая гиповентиляция и гиперкапния определяют основной симптом апноэ сна – постоянную сонливость.

Исходя из всего, представленного выше, очевидно, что лечение ЦСАС предполагает терапию основного состояния, вызвавшего дыхательные нарушения. Наиболее простым вариантом терапии является лечение «химического» варианта этого синдрома, поскольку детоксикация пациентов с алкогольной и медикаментозной интоксикацией ожидаемо даст более быстрый эффект [32].

Совершенно иначе обстоит дело с лечением СЦАС, возникшего на фоне тяжелого ожирения и ХСН, а также при состоявшихся инсультах головного мозга и тяжелых энцефалитах. Во всех этих случаях показано быстрое решение вопроса о необходимости СИПАП- или БИПАП-терапии с последующей контрольной полисомнографией на фоне использования устройства с созданием положительного давления в дыхательных путях [33].

## **1.2 Синдром обструктивного апноэ сна: основные понятия**

**Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)** является более распространенным и, следовательно, более изученным синдромом, по сравнению с СЦАС. Распространенность СОАС среди всех пациентов с вторичной АГ, по данным Российского общества кардиологов [17], по-прежнему высока.

Согласно современным представлениям СОАС-это патологическое состояние, которое характеризуется повторяющимися эпизодами частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей (гипопноэ или апноэ) при сохраняющихся дыхательных усилиях, которые вызывают нарушение нормальной структуры сна и сопровождаются снижением насыщения крови кислородом. Клинически такая ситуация в типичном случае проявляется храпом с периодами

прекращения дыхания во время сна и сопровождается в той или иной степени выраженности дневной сонливостью.

По разным источникам распространенность СОАС в популяции достаточно велика: это патологическое состояние регистрируется примерно 4% мужчин и 2% женщин [51]. Клиническая значимость СОАС отражена в Национальных российских рекомендациях по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [7], где четко ассоциируется СОАС как патологическое состояние с риском ВСС. При этом приводятся четкие дополнительные прогностические критерии осложненного течения СОАС и неблагоприятного прогноза у пациентов старше 60 лет с прогностически плохими показателями сатурации кислорода во время сна: значимым считается снижение среднего значения до 93% и минимального значения до 78%. Также в рекомендациях считается значимым показатель индекса апноэ-гипопноэ (ИАН), если он составляет более 20 событий в час. Совершенно логичным является и ассоциирование с риском ВСС ряда кардиологических заболеваний (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, АГ, желудочковые нарушения сердечного ритма).

В данном случае речь идет именно о внезапной смерти от ненасильственной сердечной причины, наступившей в течение 1 часа с момента возникновения острых клинических изменений в статусе пациента и, таким образом, к ВСС не относятся случаи ТЭЛА и разрывов сосудистых мальформаций головного мозга [7, 90]. Исходя из статистических данных на момент 2018 года, к таким случаям в Российской Федерации можно отнести не менее 250.000 случаев в год.

Следует отметить, что в структуре жизнеугрожающих аритмий и нарушений сердечной проводимости при ВСС преобладают (85%) желудочковые тахикардии (желудочковые тахикардии, ЖТ и фибрилляция желудочков, ФЖ), которые переходят в асистолию. Оставшиеся 15% структуры жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости составляют брадиаритмии и асистолия.

В тех же рекомендациях [7] ассоциация СОАС и ВСС представлена несомненной: на сегодняшний день среди множества других заболеваний (ИБС,

ХСН, ДКМП, ГКМП, синдром WPW, клапанная патология, болезни накопления, миокардит, перикардиты, ХОБЛ, каналопатии, желудочковые аритмии при структурно нормальном сердце, токсические факторы) СОАС занимает свое место как независимый и доказанный фактор риска ВСС. Представляется вполне логичным, что с учетом высоковероятного сочетания СОАС с другими заболеваниями, представленными выше, этот синдром может значительно увеличить риск ВСС у кардиологических пациентов.

Беседа с пациентом, у которого мы подозреваем СОАС, а также его родственниками, позволяет сформировать следующий наиболее типичный комплекс симптомов и жалоб:

- громкий храп, прерывающийся периодами полного прекращения дыхания, после которых пациент внезапно возобновляет дыхание (со слов близких родственников);
- объективно избыточный вес с ИМТ, соответствующим ожирению 3 ст.;
- когнитивные расстройства с частыми нарушениями оперативной памяти;
- боли в области сердца различного характера (как соответствующие типичной и атипичной стенокардии, так и соответствующие неангинозной боли)
- пробуждения ночью или рано утром от ощущений перебоев в работе сердца, приступов учащенного сердцебиения или чувства нехватки воздуха;
- пробуждения от головной боли ночью или рано утром на фоне подъемов АД;
- постоянная сонливость (везде и всегда), выраженная общая слабость и снижение работоспособности, «клевки носом» днем;
- депрессивные состояния;
- эректильная дисфункция;
- частые автомобильные инциденты.

При этом наиболее специфичными на сегодняшний день факторами риска СОАС являются следующие признаки:

- избыточный вес;

- большая окружность шеи (толстая или короткая шея);
- АГ;
- сужение дыхательных путей;
- курение;
- мужской пол;
- возраст старше 65 лет.

Если при осмотре пациента складывается впечатление об аномальном строении нижней челюсти (микрогнатии), показана консультация оториноларинголога для исключения увеличенного небного язычка. При подтверждении выраженности этой анатомической особенности у больного с легкой формой СОАС пациенту показано хирургическое лечение как вариант радикальной терапии.

Также необходимо отметить, что для лечения легких степеней СОАС стоит рассмотреть вариант терапии с использованием ротовых аппликаторов: такие индивидуально изготовленные на заказ приспособления удерживают язык или немного выдвигают вперед нижнюю челюсть. За счет этого увеличивается просвет между основанием языка и задней стенкой глотки.

При первичном осмотре пациента можно ориентировочно оценить риск СОАС, если имеются факторы риска этого состояния при помощи шкалы Эпворта (Эпворта, EpworthSleepinessScale). Этот диагностический опросник предлагает оценить свою возможность уснуть в различных ситуациях по 3-бальной шкале, где 0 – вероятность засыпания крайне низкая, 1- вероятность засыпания представляется невысокой, 2 – вероятность засыпания умеренная и 3 – вероятность заснуть высока (Таблица 2).

Исходя из того, что максимальное количество баллов составляет 24 балла, принято выделять следующие степени дневной сонливости: 0–9 баллов – дневная сонливость средней степени; 10–15 баллов – дневная сонливость выше нормы, 16–24 балла – высоко выраженная дневная сонливость. При общем количестве баллов выше 15 можно предполагать СОАС средней или тяжелой степени тяжести.

Таблица 2 – Шкала Эпворта (Эпворта, EpworthSleepinessScale): оценка риска наличия СОАС

Ситуация	Баллы (от 0 до 3)
Чтение в кресле	
Просмотр телепередач в кресле	
Пассивный отдых на мероприятиях сидя	
Езда не менее 1 часа на пассажирском сидении в машине	
Послеобеденный отдых лежа	
Сидя во время разговора с кем-то	
Находясь в тихой комнате после завтрака	
За рулем автомобиля в пробке	

Тем не менее, опросник Эпворта можно использовать только для оценки выраженности сонливости. И никакое количество набранных баллов не позволяет верифицировать СОАС без проведения «золотого стандарта» диагностики синдромов апноэ – полисомнографии или, в ряде очевидных случаев, ее более редуцированного варианта обследования – кардиореспираторного мониторинга.

### **1.3 Верификация синдромов апноэ сна: полисомнография и кардиореспираторное мониторинг. Выбор между неинвазивной вентиляцией лёгких одним уровнем положительного давления воздуха и двумя уровнями положительного давления воздуха**

Полисомнография позволяет, с одной стороны, верифицировать СОАС. С другой стороны, метод позволяет определить степень тяжести синдрома и определить наиболее эффективный вариант его терапии.

Оба варианта исследования (как полисомнография, так и кардиореспираторное мониторинг) включают определение следующих параметров: храп, воздушный дыхательный поток, десатурация, ЧСС, дыхательные движения груди (Рисунок 1) [8].

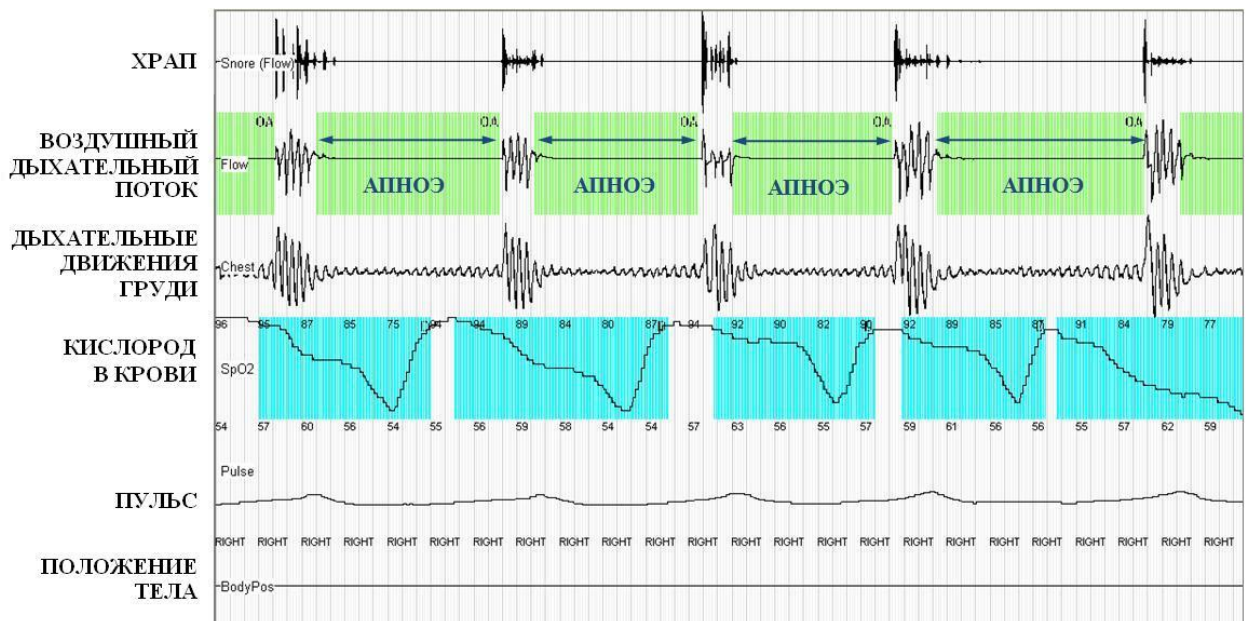


Рисунок 1 – Верификация синдрома апноэ сна при проведении кардиореспираторного мониторинга (источник: создано автором)

При проведении полисомнографии регистрируются следующие параметры: храп; дыхание; насыщение крови кислородом; дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки; положение тела; электроэнцефалограмма; электрокулограмма (движения глаз); электромиограмма (оценка тонуса подбородочных мышц); движения нижних конечностей. Во время сна пациента осуществляется постоянная видеорегистрация. Для диагностики СОАС используется также кардиореспираторный мониторинг (КРМ). При проведении этого исследования регистрируются лишь 6 параметров (нет электроокулограммы, электромиограммы и движений нижних конечностей). Важным отличием ПСГ и КРМ является то, что во время последнего не анализируется структура сна как таковая. В целом можно сказать, что для верификации СОАС в большинстве случаев достаточно проведения КРМ.

Одним из главных показателей, на основании значения которого верифицируется СОАС и принимает решение сомнолога о необходимости СИПАП- или БИПАП-терапии является индекс **апноэ/гипопноэ (ИАГ, IAH)**. Он рассчитывается как среднее число обструктивных респираторных событий за 1 час сна.

В зависимости от значения ИАГ (то есть в зависимости от среднего количества респираторных событий в час) принято выделять 3 степени тяжести СОАС [82]:

- легкая (от 5 до 15);
- средняя (от 15 до 30);
- тяжелая (от 30 и выше)/

Показаниями к назначению СИПАП- (БИПАП-) терапии являются:

- $IAH > 20$
- $IAH > 5$  + значимые клинические симптомы

На основании результатов полисомнографии и кардиореспираторного мониторинга, помимо верификации СОАС, можно принять решение о необходимости СИПАП (CPAP)-терапии – неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха (Continuous Positive Airway Pressure) или БИПАП (BiPAP) – терапии, варианта создания двухфазное положительное давление в дыхательных путях (Biphasic positive airway pressure), и в этом случае воздух подается непрерывно, генерируя потоки с двумя уровнями давления. На вдохе давление высокое, поскольку необходимо скомпенсировать недостаточные дыхательные усилия и обеспечить подачу кислорода в легкие, а на выдохе – низкое, поскольку необходимо снизить сопротивление воздушному потоку. Такие различия давления вдоха и давления выдоха снимают нагрузку с дыхательной мускулатуры. Кроме того, за счет этого различия давления увеличивается объем воздуха на вдохе, повышается оксигенация и улучшается чувствительность рецепторов к избытку углекислого газа.

Существуют следующие режимы БИПАП-устройства:

1) **S – режим спонтанной вентиляции**, за счет которого обеспечивается естественное дыхание пациента. При этом аппарат способен вначале повысить давление в зависимости от усилия вдоха, а затем его понизить для осуществления комфортного выдоха;

2) **T – режим принудительной вентиляции по времени, который** способен повысить и понизить давление в соответствии с необходимой скоростью. При этом режиме дыхательные усилия больного не учитываются;

3) **S/T – спонтанно-принудительный режим,** который направлен на естественное дыхание и поддержание каждого вдоха повышением давления. При снижении частоты дыхания меньше установленного предела такой переходит в режим принудительной вентиляции.

На сегодняшний день очевидно, что именно БАПАП-терапия является реальной возможностью респираторной поддержки в домашних условиях. Этот вариант поддержки будет сопоставим по эффективности с неинвазивной вентиляцией легких (НИВЛ) в стационаре. Такая необходимость в двухуровневой вентиляции и ежедневном использовании БИПАП-терапии возникает при наличии СЦАС в рамках комплексного типа апноэ. Также возможно использование БИПАП-терапии при отсутствии эффекта СИПАП-терапии при СОАС. Таким образом, показаниями к БИПАП-терапии являются:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- нейромышечные заболевания (БАС, миодистрофия Дюшена)
- хроническая дыхательная недостаточность на фоне грубой деформации грудной клетки (тяжелый кифосколиоз).
- СОАС при отсутствии эффекта СИПАП-терапии
- гиповентиляция легких во время сна у пациентов с тяжелым ожирением.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого СОАС может быть достаточно применения именно СИПАП-терапии. В целом можно сказать о СИПАП-терапии следующие ключевые моменты:

- за счет этой терапии поддерживается постоянное рабочее давление;
- действие прибора обеспечивает раскрытие и стабилизацию верхних дыхательных путей потоком воздуха, препятствуя их обструкции и, следовательно, устраняя причину храпа;
- никаких других лечебных задач СИПАП-терапия не решает.

Положительное влияние такой терапии на качество жизни пациентов неоднократно демонстрировалось в различных публикациях [40, 66, 73]. Тем не менее, нерешенной остается проблема низкой комплаентности (приверженности к лечению) значительной части таких больных [76, 94].

#### 1.4 Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

В течение последних десятилетий имеется большое количество публикаций, в которых показана разная распространенность нарушений сердечного ритма (НСР) у пациентов с синдромами апноэ сна [79, 84]. Все эти НСР наблюдаются преимущественно во время ночного сна или в ранние утренние часы, что можно достаточно легко наблюдать при проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (холтеровского мониторирования ЭКГ) (Рисунок 2) [16].

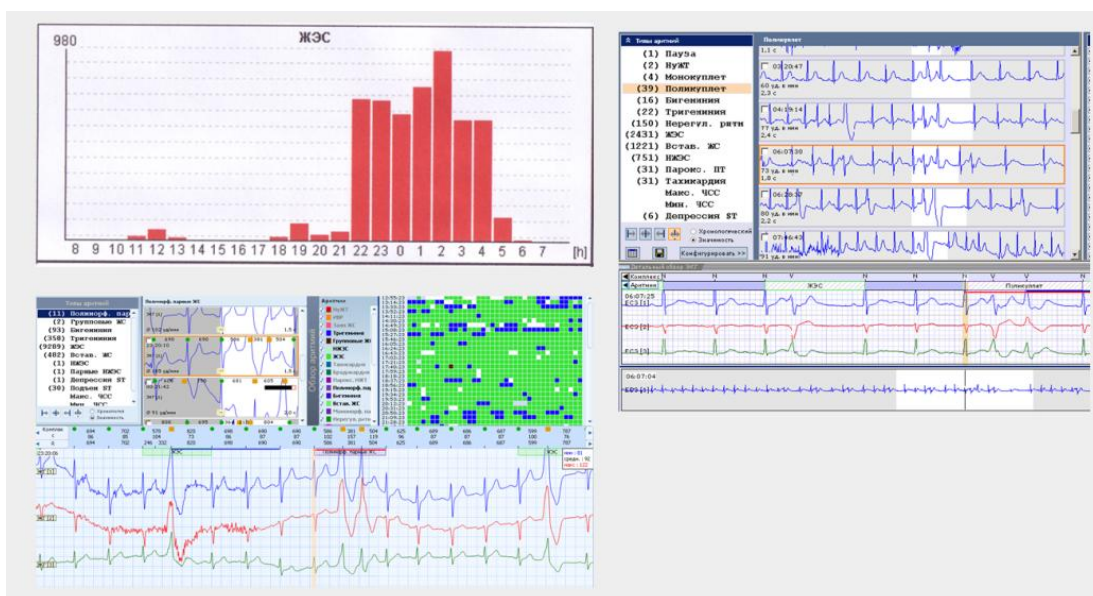


Рисунок 2 – Типичное распределение нарушений сердечного ритма во время суточного мониторирования ЭКГ при СОАС: преобладание в ночные часы (источник: создано автором)

Очень типичным является значительные различия распространенности как наджелудочковых, так и желудочковых НСР: они составляют от 30 до 60% по

результатам статистики у различных авторов в разных популяциях [47, 77]. Кроме того, у пациентов с СОАС имеются эпизоды остановки СУ, АВблокады 1-3 ст. При этом НСР (как желудочковые, так и наджелудочковые) нередко наблюдаются на фоне нарушений сердечной проводимости различной степени тяжести [59, 67].

Доказанными НСР и нарушениями проводимости, ассоциированными с обструктивным апноэ сна, являются атриовентрикулярная (АВ) и синоатриальная блокады (СА), фибрилляция-трепетание предсердий (ФП и ТП), одиночная и парная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (ЖЭС и НЖЭС), а также пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) [84]. Само наличие этих нарушений сердечного ритма и проводимости показано, однако противоречивыми остаются именно данные по распространенности этих аритмий и блокад у больных с разными вариантами кардиальной патологии.

Ряд авторов демонстрируют ассоциацию тяжести апноэ (величину ИАГ) и степени гипоксемии с распространенностью НСР и проводимости [61, 93]. При этом показана достоверно более высокая (не менее 75%) распространенность частых желудочковых аритмий у пациентов с СОАС по сравнению с больными без нарушений дыхания во время сна [54, 100]. Для подавляющего большинства таких пациентов ЖНР (преимущественно одиночная и групповая желудочковая экстрасистолия) преобладают ночью и ассоциированы с периодами апноэ [23] и, следовательно, имеют либо гипоксический генез, либо являются следствием компенсаторной гиперсимпатикотонии.

Характерной для нарушений сердечной проводимости является картина, представленная на Рисунке 3 [9].

В данном случае мы наблюдаем выраженную дыхательную аритмию и дифференцируем два состояния: СА блокаду 2 степени и выраженную синусовую дыхательную брадиаритмию со значимой паузой более 5.1 сек. Верификация СОАС при КРМ делает гораздо более вероятной гипоксическую паузу и, следовательно, выраженную синусовую брадиаритмию (за счет рефлекса ныряльщика) с последующей компенсаторной синусовой тахикардией.

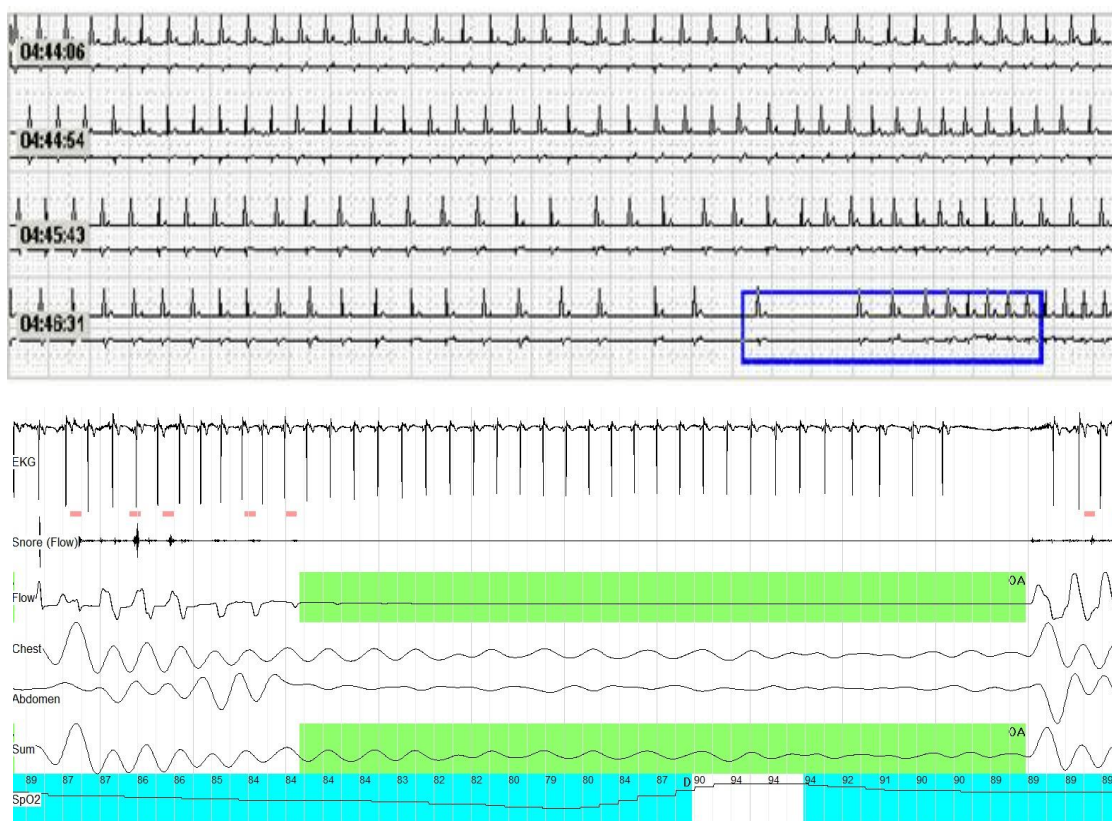


Рисунок 3 – Нарушения сердечной проводимости (пауза 5.1 сек) у пациента с СОАС (источник: создано автором)

Степень выраженности синусовой аритмии сильно варьирует. Нередко можно наблюдать пациентов с одним и тем же фоновым заболеванием, примерно одинаковой продолжительностью кардиологического анамнеза и терапией, но при этом со значимо различающейся выраженностью синусовой аритмии. Именно такой факт вызывает большие сомнения в изученности детальных механизмов этих изменений (Рисунок 4) [16].

Эта иллюстрация позволяет продемонстрировать абсолютную реальность ситуации, когда необходимо дифференцировать синдром слабости синусового узла (СССУ) и тяжелую степень синдрома апноэ сна. Также она позволяет утверждать, что именно сопоставление клинического статуса конкретного пациента с картиной суточного мониторирования ЭКГ позволяет определить наиболее правильную тактику его дальнейшего обследования и терапии. Очевидно, что подобная картина холтеровского мониторирования может привести к ошибочной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), имитируя одну из форм СССУ. Важным является тот факт, что при тяжелой форме СОАС с выраженной сонливостью

пациента в течение суток, когда он неизбежно спит днем, во время холтеровского мониторирования можно увидеть выраженную дыхательную брадиаритмию также и в дневные часы.

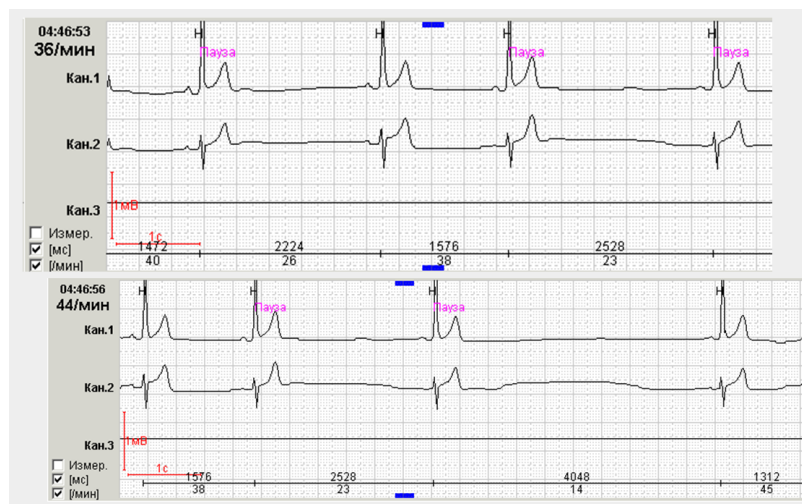


Рисунок 4 – Выраженная дыхательная брадиаритмия у пациента с СОАС во время суточного мониторирования ЭКГ: паузы от 2.2 до 4.05 сек (источник: создано автором)

Кроме того, достаточно частыми находками при проведении ПСГ или КРМ являются одиночные и парные НСР, а также наджелудочковые и желудочковые пароксизмальные НСР. В данном случае также речь идет о рефлексе ныряльщика, когда на фоне прогрессирующей гипоксии и гипоксемии возникает физиологическая брадикардия и брадиаритмия, поскольку целью такого урежения является физиологическая попытка скомпенсировать имеющуюся гипоксемию. На смену ей неизбежно придет компенсаторная тахикардия за счет рефлекторной гиперсимпатикотонии: увеличение ЧСС возникает для увеличения минутного объема и доставки кислорода к органам и тканям.

Таким образом, генез любых НСР является двояким: во-первых, они могут иметь гипоксический генез (Рисунок 5) [9] и возникать на фоне паузы или на фоне любого незначимого нарушения сердечной проводимости.

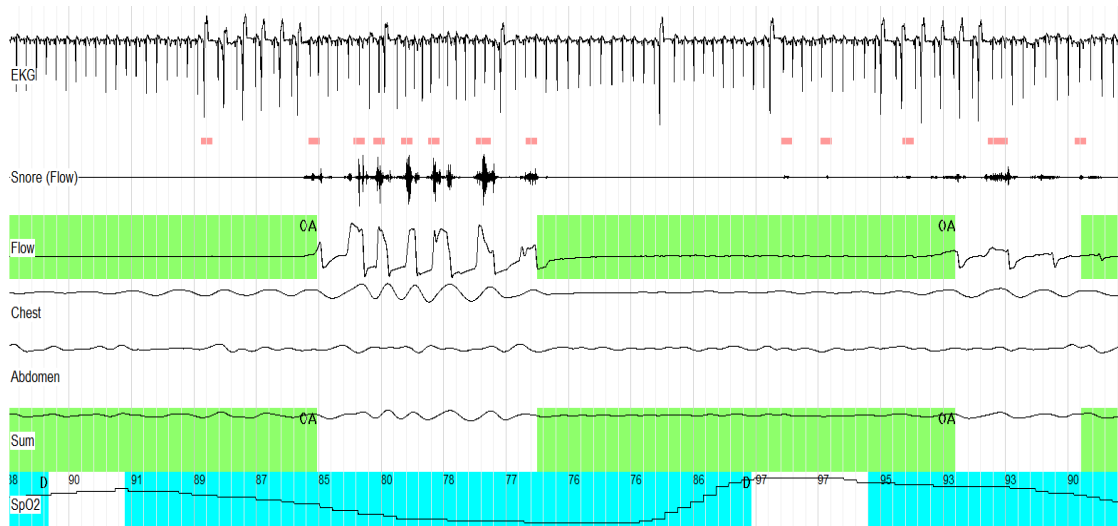


Рисунок 5 – Нарушения сердечного ритма гипоксического генеза: желудочковая бигеминия во время проведения КРМ (источник: создано автором)

С другой стороны, нарушения сердечного ритма могут возникать именно на фоне компенсаторной гиперсимпатикотонии, то есть на фоне следующей после блокады синусовой тахикардии. При проведении суточного мониторирования ЭКГ дифференцировать такие нарушения сердечного ритма не всегда удастся, поскольку степень компенсаторной гиперсимпатикотонии будет различной. Однако именно проведение ПСГ (КРМ) позволяет облегчить ситуацию дифференциального диагноза (Рисунок 6) [9].

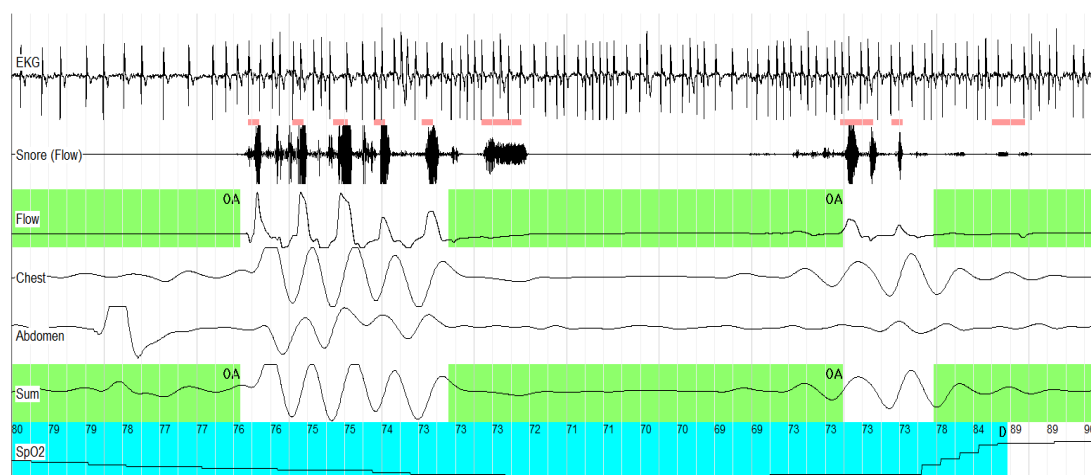


Рисунок 6 – Пароксизм фибрилляции предсердий после длительного апноэ во время проведения КРМ (источник: создано автором)

Как видно на представленной иллюстрации, пароксизм фибрилляции предсердий соответствует периоду компенсаторной гиперсимпатикотонии после верифицированного во время КРМ периода апноэ сна.

Заканчивая разговор о значительной противоречивости исследований о различиях в распространенности аритмий у пациентов с СОАС, вероятнее всего, стоит предположить именно различия тяжести и характера фоновых состояний у обследованных пациентов с СОАС. При этом логично предполагать, что с возрастом при естественном неизбежном увеличении количества сочетанной патологии (АГ, ИБС или другого варианта кардиопатии) в сочетании с СОАС неизбежно возрастает и риск аритмогенных осложнений.

### **1.5 Патогенетические механизмы желудочковых аритмий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна**

Следует отметить, что главными участками патогенеза СОАС являются три основных звена (Рисунок 7): динамические изменения внутригрудного давления, повторные активации головного-мозга-микроробуждения, повторные стереотипные эпизоды гипоксемии и гиперкапнии [79]. Именно эти звенья запускают патогенетический каскад реакций, которые приводят ко всем дальнейшим последствиям – АГ и ЛГ, увеличению венозного возврата и нарастанию нагрузки; компенсаторной симпатической активации и тахикардии, ангиоспазму; оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, воспалению. Вследствие всего этого каскада происходит ремоделирование миокарда, апоптоз миокардиоцитов и прогрессирующий атеросклероз. Все вышеперечисленное создают хорошую патогенетическую базу для реализации электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков и в дальнейшем – к возникновению нарушений сердечного ритма различной степени тяжести.



Рисунок 7 – Патогенетические механизмы нарушений сердечного ритма при СОАС (источник: адаптировано из [79])

Как уже упоминалось выше, возможны значительно различающиеся по степени тяжести варианты электрической нестабильности миокарда желудочков у пациентов СОАС. Компенсаторной симпатической активности (циклической гиперсимпатикотонии) обычно предшествует респираторное событие, его провоцирующее. При длительной физиологической компенсации (рефлекс ныряльщика – рефлекторная брадикардия в ответ на гипоксию – компенсаторная тахикардия после возникшей брадикардии), так и патофизиологических механизмов, неизбежно формируется АГ и ГЛЖ. Если этот патологический процесс носит длительный характер, а тяжесть выраженности гипоксемии нарастает, увеличивается как длительность, так и степень выраженности гиперсимпатикотонии. При увеличении количества респираторных событий в час циклы «гипоксия-брадикардия-гиперсимпатикотония-тахикардия» начинают перемещаться на дневные часы. Гипертрофия и ремоделирование обоих желудочков с течением времени приводят с их систолической и диастолической дисфункции и электрической нестабильности [103].

Неоднократные попытки определить аритмогенные предикторы у пациентов с СОАС были многочисленными, но крайне противоречивыми по своим

результатам. Тем не менее, некоторое единодушие можно увидеть в отношении интервала QT, коррелированного интервала QT (QTc), и дисперсии интервала QT [103].

Кроме того, имеются публикации, демонстрирующие некоторые перспективы значимости трансмуральной дисперсии реполяризации: время интервала от пика до окончания T волны (интервал TrTe). По некоторым данным, эти параметры ассоциированы с желудочковыми аритмиями и ВСС [21]. Тем не менее, утверждать, что эти ЭКГ-критерии являются четкими прогностическими критериями нельзя.

Завершая разговор о механизмах аритмий у пациентов с СОАС, стоит сказать, что в целом целесообразно выделять две основные составляющие патогенеза НСР у этих больных (Рисунок 8) [16].

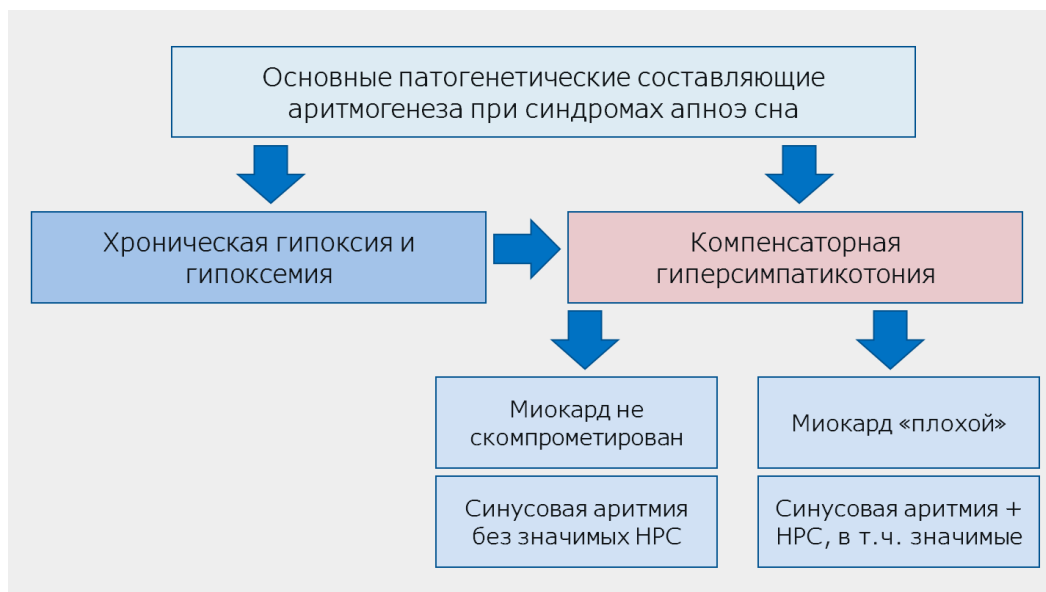


Рисунок 8 – Нарушения сердечного ритма: триггер и фон (источник: создано автором)

Вполне можно объяснить имеющиеся расхождения по результатам публикаций именно тем фактом, что чаще всего СОАС не является самостоятельным патологическим состоянием, которое само по себе приводит к желудочковым аритмиям. Это состояние, скорее, играет роль провоцирующего

фактора – триггера, реализующего фоновый (как бы «спящий») потенциал электрической нестабильности миокарда предсердий и/или желудочков.

Таким образом, любые нарушения сердечного ритма будут зависеть от 3 важных составляющих:

1. Степени выраженности гипоксии и гипоксемии (тяжести СОАС как такового);
2. Степени выраженности гиперсимпатикотонии (состояния вегетативного статуса пациента);
3. Исходного состояния миокарда предсердий и желудочков

Становятся совершенно понятными различия в распространенности НСР у пациентов с СОАС по результатам различных исследований, если исходить именно из этих трех важных составляющих. Например, что при конституциональном повышении симпатического статуса вегетативной нервной системы (конституциональной гиперсимпатикотонии) у пациента с СОАС реализация компенсаторной реакции после респираторного события в более выраженные с количественном и качественном отношении аритмии будет гораздо вероятнее по сравнению с пациентом со сбалансированным типом вегетативной нервной системы или ваготоником. Кроме того, при наложении конституциональной гиперсимпатикотонии на «скомпрометированный миокард» любого генеза при наличии любой кардиопатии такая вероятность также будет расти. При нарастании с течением времени степени тяжести апноэ и количества сочетанных патологий, нарастании нефатальных осложнений неизбежно происходит нарастание количества ЖНР и изменение их качества от одиночных ЖЭС в сторону пароксизмальных ЖНР.

## **1.6 Варианты желудочковых аритмий у пациентов с синдромами обструктивного апноэ сна по результатам исследований: ассоциация с внезапной сердечной смертью**

Продолжая разговор о значимости ЖНР у пациентов с СОАС, можно сказать, что однозначная взаимосвязь этих НСР с ВСС на сегодняшний день широко дискутируется [46, 47, 70, 87, 89, 97]. Эволюцию результатов различных исследований, посвященных изучению распространенности ЖНР и наличию жизнеугрожающих НСР можно проследить в хронологическом порядке, выделив некоторые вехи этого вопроса.

В 1983 году исследователями группы Guilleminault С. впервые была описана связь между НСР и нарушениями сердечной проводимости и СОАС при одномоментной регистрации ночной ПСГ и суточном мониторинге ЭКГ у 400 пациентов [47]. Эта веха начала активного применения суточного мониторинга ЭКГ сделала возможной показать связь НСР с СОАС/ При этом авторы выявили НСР различной степени тяжести у 48% пациентов с апноэ сна. Было показано, что наиболее часто регистрировались ЖЭС и эпизоды остановки СУ, продолжительностью от 2.5 до 13 сек. Несколько реже регистрировалась АВ блокада 2 степени и пароксизмы неустойчивой ЖТ. В дальнейшем при проведении СИПАП-терапии у 50 пациентов при контрольном сочетанном исследовании (ПСГ+суточное мониторирование ЭКГ) регистрировались лишь одиночные ЖЭС.

В соответствии с исследованием Американского национальным институтом сердца, легких и крови (SleepHeartHeathStudyResearchGroup, 1995) были получены результаты, демонстрирующие роль СОАС как независимого фактора риска ночных аритмий [87]. При этом между группами пациентов с СОАС и без нарушений дыхания во время сна, независимо от возраста, ИМТ и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, в отношении шансов развития ночных аритмий были получены достоверные различия: для ФП они составили 4.02, для неустойчивой ЖТ – 3.40, для желудочковой аллоритмии- 1.74.

Ряд авторов также внес свой вклад в вопрос обсуждения превалирующего механизма аритмогенеза. В частности, сопоставляя пациентов с СОАС и СЦАС, исследователи группы Fichter J. [89] еще в 2002 г. продемонстрировали, что у пациентов с СОАС ЖЭС, как один из наиболее частых вариантов НСР, наиболее часто регистрируются именно во время фазы апноэ. Таким образом, этот вариант НСР имеет гипоксический генез в чистом виде. При этом у пациентов с СЦАС та же ЖЭС встречается чаще во время фазы компенсаторной гипервентиляции и гиперсимпатикотонии. В результате авторами исследования был сделан вывод о непрерывной симпатической гиперстимуляции как об основном механизме этих нарушений ритма.

Большой интерес также представляют результаты исследования CamenG., 2013 [97], где у исходно здоровых лиц были смоделированы обструктивные нарушения дыхания, которые привели к индукции ЖЭС. По мнению авторов, наиболее вероятными аритмогенными механизмами при СОАС можно считать увеличение и нарастание отрицательного внутригрудного давления, гипоксию и гиперкапнию с последующим формированием непрерывно рецидивирующей симпатической активации.

Также несомненная взаимосвязь ЖЭС с СОАС была продемонстрирована в исследовании AlmeneessierS., 2017 [46, 70] где регистрировались ЖЭС по типу аллоритмии (би-, три- и квадригеминия) у 10.8 % пациентов с СОАС по сравнению с 2.3% лицами, не страдающими апноэ ( $p=0,04$ ).

В отношении ассоциации СОАС и ВСС можно сказать, что на сегодняшний день авторы большинства исследований склоняются к выводу, что для пациентов с СОАС нехарактерно наличие устойчивой пароксизмальной ЖТ. Кроме того, пароксизмы неустойчивой ЖТ также не являются частой находкой у таких пациентов.

В той же работе AlmeneessierS., 2017 [70], а также в работах Namtvedt S., 2011 [22], как и в давней работе TikianA., 1977 [88] ассоциации с устойчивыми пароксизмами ЖТ и СОАС получено не было. Распространенность этого вида

аритмии была практически одинаковой у лиц контрольной группы и пациентов с СОАС.

В целом же стоит отметить, что мы не видим большого количества исследований, посвященных изучению распространенности пароксизмальной ЖТ у пациентов с СОАС. Сам по себе этот факт свидетельствует об угасании интереса к этому аспекту естественным путем по ряду исследований, которые явно не демонстрируют дальнейшую перспективность его изучения.

При этом результаты работ, все же посвященных этому вопросу, довольно противоречивы. Так, например, по результатам исследований Abe, 2010 [49], распространенность неустойчивой пароксизмальной ЖТ достоверно не различалась у пациентов с СОАС и лиц контрольной группы: она составила 0% для условно-здоровых лиц без апноэ сна и достоверно не отличалась у пациентов с апноэ сна. Распространенность ЖТ составила 1% для больных с легкой формой апноэ, 1.5% - для пациентов с формой апноэ сна средней степени тяжести и 1.3% - для больных с тяжелой формой СОАС.

Тем не менее, представляются значимыми работы, посвященные непосредственной взаимосвязи СОАС и ВСС. Так в исследовании GameA., 2005 [31], было показано, что 112 пациентам ранее верифицированным СОАС по результатам ПСГ была в дальнейшем констатирована ВСС. При этом с 0:00 до 6:00 ВСС произошла у 46% пациентов с СОАС в то время, как в группе лиц, не страдающих апноэ, это событие регистрировалась у 21% пациентов ( $p=0.01$ ). Полученные достоверные различия позволили авторам сделать вывод о большей вероятности ВСС у пациентов с СОАС во сне по сравнению с больными, не имеющими этого патологического состояния.

Для первичной и вторичной профилактики ВССу пациентов с СОАС может быть рассмотрена имплантация кардиовертера- дефибриллятора (ИКД). В доступной литературе для больных с синдромом обструктивного апноэ сна отсутствуют исследования, посвященные анализу результатов имплантации этих устройств, что, скорее всего, связано с отсутствием рекомендаций и международных стандартов по их использованию для этой категории пациентов.

Имеется ряд исследований общего характера, которые посвящены пациентам с расстройствами дыхания во время сна различного генеза (в том числе СОАС), которые указывают на связь между ночным нарушением дыхания и «срабатыванием ИКД» [24, 25, 83]. По результатам одной из этих работ [86] более половины (около 51%) пациентов с впервые выявленными желудочковыми нарушениями ритма (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия) с верифицированным ранее СОАС не имели явлений ХСН, что позволило авторам сделать вывод о взаимосвязи между СОАС и имеющимися желудочковыми нарушениями ритма сердца.

По сути, около 10 лет назад можно было назвать 3 крупных исследования, на основании которых были выделены основные предикторы ВСС, которые вошли в современные клинические рекомендации (Таблица 3).

Таблица 3 – Основные проспективные наблюдения пациентов с СОАС

Исследование	Длительность наблюдения	Основные выводы
Young T. et al., 2008	602 пациента в течение 18 лет	повышение общей смертности в 3,8 раз, а сердечно-сосудистой смертности – в 5,2 раза по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне
Marshall N.S. et al., 2014.	20 лет	риск повышения общей смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна в 4,2 раза, а с легким СОАС
Gami A.S. et al., 2013.	10.700 пациентов в течение 15 лет, при этом из анализа исключили АГ, ИБС, ХСН, КМП	степень тяжести ночной гипоксемии является независимым предиктором ВСС: при $pO_2^{ср} < 93\%$ риск ВСС увеличивается в 2,9 раза. При этом значимыми показателями в риске ВСС показали себя и ИАН, и $pO_2$

Именно полученные в исследовании GamiA., 2013 параметры легли в основу Всероссийских клинических рекомендаций по контролю риска внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи [61]. Эти же параметры приводятся в Национальных рекомендациях по

определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2018 [7]. Также в этих рекомендациях имеется таблицу по стратификации риска ВСС у пациентов с СОАС (Таблица 4).

Таблица 4 – Стратификация риска ВСС у пациентов с СОАС в соответствии с Национальными рекомендациями по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2018 (источник: адаптировано из [26])

1. Верифицирован диагноз СОАС	
да	нет
См. пункт 2	Стратификация риска и профилактика ВСС на основании общепринятых принципов
2. ИАГ > 15	
да	нет
Подбор «сипап- терапии или неинвазивной вентиляции	Снижение веса, коррекция ЛОР патологии, устранение факторов риска СОАГС
3. Есть ли нарушения ритма и проводимости во время ночного или дневного сна при проведении суточного мониторирования ЭКГ	
да	нет
См. рекомендации по профилактике ВСС при СОАГС	Стратификация риска и профилактика ВСС базируется на основании выявления основных и второстепенных факторов риска ВСС и общепринятых принципов профилактики ВСС

Получается, что практикующему врачу рекомендовано ответить на 3 основных вопроса:

1. Произведена ли у пациента верификация диагноза СОАС при помощи ПСГ (КРМ)?
2. Если диагноз верифицирован, то превышает ли значение ИАГ>15?
3. Имеются ли нарушения сердечного ритма и проводимости у пациента во время суточного мониторирования ЭКГ?

В зависимости от ответов «да» или «нет» будет определена дальнейшая тактика ведения пациента. Получение ответов «нет» предполагает учитывать основные и второстепенные факторы риска ВСС у пациента, при этом *основными факторами* риска являются:

- 1) эпизод сердечного ареста в анамнезе и/или гемодинамически значимая устойчивая ЖТ
- 2) указания в анамнезе на перенесенный ИМ
- 3) систолическая дисфункция ЛЖ
- 4) синкопальные состояния
- 5) неустойчивая ЖТ и частая ЖЭ

*Второстепенные факторы* риска также представлены в Рекомендациях. К ним относятся:

- 1) АГ и ГЛЖ
- 2) гиперхолестеринемия, дислипидемия
- 3) интенсивная физическая активность
- 4) избыточное употребление алкоголя
- 5) увеличение ЧСС
- 6) низкая ВСР
- 7) курение
- 8) СД
- 9) ишемические изменения ЭКГ, изменения зубца Т

Гораздо более осторожные выводы в отношении ассоциации ВСС и СОАС можно увидеть в действующих на сегодняшний день Клинических рекомендациях министерства здравоохранения Российской Федерации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть», 2020 г. Так в разделе «Обструктивное ночное апноэ» можно увидеть не самый высокий класс и уровень доказательности – ЕОК ПвС (УУР В, УДД 3) [5].

Исходя из этой иллюстрации, СОАС следует учитывать при «дифференциальной диагностике брадиаритмий» в ночные часы, а также, несмотря на невысокий класс и уровень доказательности, ночное апноэ и низкая сатурация кислорода остаются, как рекомендованные факторы риска ВСС. При этом в рекомендациях также упомянуто о спорах по вопросу наличия связи СОАС и ВСС. По сути, эти рекомендации говорят об ассоциации СОАС с повышенной смертностью в целом. Именно вопрос о связи этого патологического состояния с

ВСС как таковой не выносятся как рекомендация высокого уровня. Рекомендованы лишь пороговые значения основных показателей, которые были впервые получены в длительном исследовании GamiA., 2013 [61], где в течение 15 лет наблюдалось 10.700 пациентов при этом из анализа исключили АГ, ИБС, ХСН, кардиомиопатии. Все так же подчеркнуто, что степень тяжести ночной гипоксемии является независимым предиктором ВСС: при  $pO_2^{ср} < 93\%$  риск ВСС увеличивается в 2,9 раза. При этом значимыми показателями в риске ВСС показали себя и ИАН, и  $pO_2^{ср}$  ночью.

Также в этом разделе обращает на себя внимание отсутствие пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма, несмотря на рекомендацию диагностики СОАС и ее наличия в алгоритме обследования по стратификации риска ВСС. Из нарушений сердечного ритма в разделе упомянуты лишь ЖЭС.

Довольно важным также представляется тот факт, что и в Европейских Рекомендациях по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти в редакции 2022 года [5] отсутствует раздел, посвященный пациентам с СЦАС и СОАС. Итак, в соответствии с этими рекомендациями на сегодняшний день желудочковые аритмии при СОАС не рассматриваются как реально существующий фактор риска ВСС.

### **1.7 Терапевтическая тактика у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на желудочковые нарушения сердечного ритма**

Для терапии пациентов с верифицированным СОАС сегодня используются следующие направления:

- 1) Снижение веса
- 2) Использование ротовых аппликаторов
- 3) Хирургическая коррекция (иссечение увеличенного небного язычка)

#### 4) СИПАП-(БИПАП-)-терапия

*Снижение веса* является необходимым вариантом лечения как пациентов с СОАС, так и для пациентов с АГ и ИБС. Поскольку эти три патологических состояния нередко сочетаются, то можно с уверенностью сказать, что снижение веса является важным и абсолютно беспроявительным компонентом комплексной терапии пациентов с СОАС.

Использование ротовых аппликаторов возможно лишь у больных с легкой степенью апноэ сна. Эти устройства изготавливаются индивидуально, если есть явная анатомическая особенность – микрогнатия (уменьшенная нижняя челюсть). При такой особенности нижняя челюсть западает, а во время сна смещается кзади. Таким образом создаются именно анатомические механические условия для хронического гипоксического состояния.

Хирургическая коррекция (иссечение увеличенного небного язычка) также представляет собой вариант лечения пациентов с имеющейся анатомической особенностью.

Таким образом, лечение средне тяжелого апноэ и тяжелого апноэ является главной задачей для пациентов с СОАС. Следовательно, мероприятия лечения и дальнейшая тактика наблюдения таких пациентов будет зависеть от степени СОАС. Больные различаются как степенью выраженности хронической гипоксемии, так и различной фоновой патологией и ее выраженностью.

После проведения полисомнографии можно как верифицировать СОАС, так и определить показания к основному методу его лечения, которым является или *СИПАП, или БИПАП-терапия*.

Показаниями к СИПАП (CPAP) – терапии являются:

- высокое значение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ>20);
- сочетание невысокого значения индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ>5) со значимыми клиническими симптомами.

Использование СИПАП- или БИПАП-терапии является патогенетическим вариантом терапии. Именно поэтому этот метод лечения является высокоэффективным вариантом терапии СОАС [22, 49, 88].

Кардиопротективный эффект СИПАП терапии был впервые показан в исследовании [52] (Рисунок 9).

В исследовании [52] было продемонстрировано достоверно меньшее количество как фатальных, так и нефатальных осложнений через 12 лет наблюдения пациентов с тяжелой формой ОСАС. По сути, исследование продемонстрировало достоверные различия распространенности показателей между пациентами с тяжелой формой СОАС приверженных и неприверженных лечению. Представляется также интересным тот факт, что у пациентов, получавших СИПАП-терапию, распространенность всех осложнений была такой же, как и у здоровых лиц.

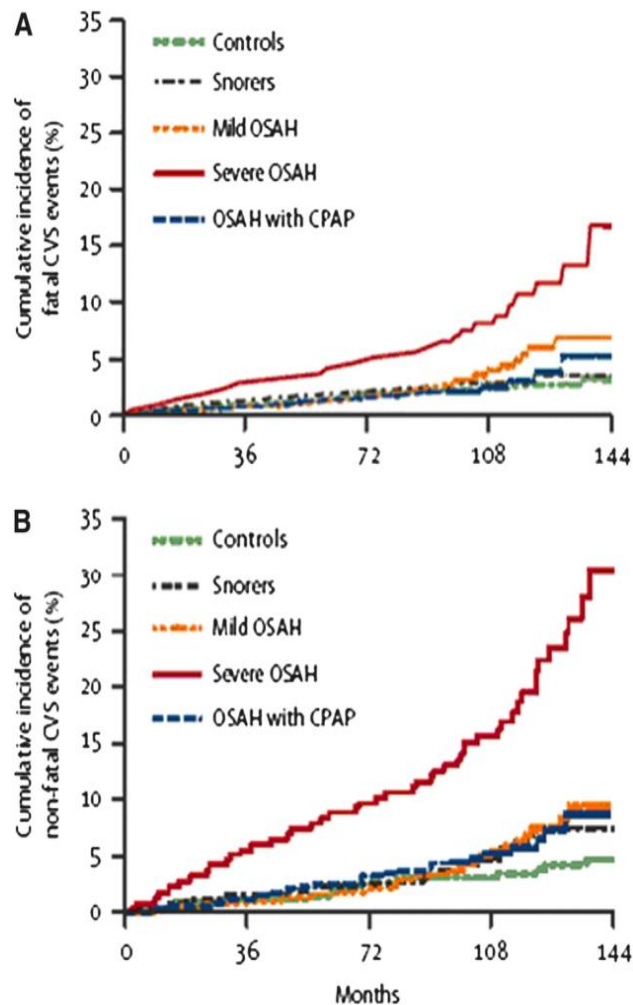


Рисунок 9 – Кардиопротективный эффект СИПАП-терапии по результатам 12-летнего наблюдения в исследовании MarineJ., 2005 (адаптировано из [52])

Эффективность СИПАП-терапии в дальнейшем была также продемонстрирована в ряде исследований. Например, в проспективном наблюдении AbeH., 2010 [49], где участвовало 623 пациента с подозрением на СОАС, у 313 был СОАС средней степени тяжести (>20%) со средним IAH 50.3 (22.3). Этим больным проводилась СИПАП-терапия в среднем в течение 3-9 недель. После этого варианта лечения отмечено достоверное снижение количества ЖЭС у всех пациентов с выявленными ранее ЖНР ( $p=0.016$ ), однако не было получено снижения распространенности ЖНР.

Также представляют большой интерес результаты интервенционного рандомизированного контролируемого исследования CraigS., 2009 [26], в котором наблюдались 83 пациента с СОАС средней и тяжелой степенью апноэ со средним значением IAH 41.2 (24.3). В результатах динамического наблюдения было показано, что СИПАП-терапия снижает среднюю ЧСС в течение 24 часов мониторингования, что, вероятнее всего, связано со снижением компенсаторной гиперсимпатикотонии, но не приводит к значительному снижению частоты аритмий.

Интересными также являются результаты интервенционного, неконтролируемого исследования DediuG., 2015 [69], где у 15 человек с СОАС и IAH>5 регистрировались ЖЭС. При этом в дальнейшем у 8 пациентов проводилась СИПАП-терапия и фармакологической терапия, а у 7 больных – только медикаментозная терапия без СИПАП-терапии в течение дальнейших 6 месяцев. Было отмечено отсутствие групповой желудочковой экстрасистолии среди пациентов, получавших только СИПАП-терапию, при этом различия не были достоверными.

В результатах проспективного исследования DursunogluD., 2007 [36] также был продемонстрирован эффект СИПАП-терапии у 30 человек с СОАС средней и тяжелой степени – средний IAH составил 50.1 (11.6). При контрольном суточном мониторинговании ЭКГ после СИПАП-терапии отмечено достоверное снижение QTc с исходного уровня  $540.5 \pm 8.7$ мсек до  $350.5 \pm 4.2$ мсек,  $p<0.001$ . Этот показатель

существенно не изменился у 11 некомплаентных пациентов, не соблюдающих режим СИПАП-терапии.

В проспективном исследовании Nakamura T., 2004 [29] наблюдалось 42 человека с СОАС со средним исходным IАН  $51.9 \pm 18.5$  в течение 1 месяца назальной СИПАП-терапии. После одного месяца назальной СИПАП-терапии QTc в ночное время достоверно снизился по сравнению со значением этого показателя до лечения ( $500.6 \pm 11.4$  мсек,  $p < 0.0001$ ).

В проспективном исследовании Roche F., 2005 [27] также анализировалась динамика интервала QT, где наблюдалось 38 пациентов с СОАС от умеренной до тяжелой степени со средним значением IАН  $56,9 \pm 28.4$  и 38 человек без СОАС, которые были использованы в качестве группы сравнения. Было отмечено достоверное снижение интервала QTc после СИПАП-терапии  $[-0.151 (0.051); p < 0.01$  при сравнении со статусом до лечения].

Также большой интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого исследования Rossi [96], где лишь 1 пациенту с СОАС (степень тяжести не известна), получавшему СИПАП-терапию, она была отменена в связи с удлинением интервала QTc. 20 продолжали СИПАП и 21 получали плацебо-СИПАП в течение 2х недель.

Довольно трудно интерпретируемыми были результаты рандомизированного исследования Ryan C., 2005 [39], где наблюдались 18 пациентов с СН и доказанным СОАС от умеренной до тяжелой степени IАН: при этом средний IАН составил  $29,3 \pm 4.8$  в группе пациентов, получавших СИПАП-терапию по сравнению с пациентами контрольной группы (IАН  $57,9 \pm 5.50$ ,  $p = 0.017$ ). При этом 10 пациентов получали СИПАП-терапию в течение 1 месяца. Было зарегистрировано значительное уменьшение количества ЖЭС во время общего сна на 58% (со  $170 \pm 65$  до  $70 \pm 28$  в час,  $p = 0.011$ ) после 1 мес лечения СИПАП-терапией.

В проспективном исследовании Seyis S., 2018 года было включено 80 пациентов с ХСН и верифицированными средней и тяжелой формами СОАС, при этом у 40 пациентов использовали СИПАП-терапию [95]. При контрольном суточном мониторинге ЭКГу пациентов, использовавших СИПАП-терапию,

достоверно реже регистрировались ЖНР по сравнению с теми пациентами с СОАС, которым терапия не проводилась.

Похожие результаты были также продемонстрированы в исследовании DediuG., 2015 [69], в котором приняло участие 15 пациентов с СОАС и желудочковой экстрасистолией. Пациенты были распределены на две группы: 7 пациентов получали только медикаментозную терапию, 8 пациентов получали и СИПАП-терапию, и медикаментозную терапию. При контрольном суточном мониторинге ЭКГ через 6 месяцев, пациенты, получавшие только медикаментозную терапию и не получавшие СИПАП-терапию, имели большую распространенность желудочковых аритмий.

Одним из последних исследований, которые вызвали большое количество обсуждений и споров, являются результаты исследования SAVE, 2016 [30]. Результаты длительного наблюдения пациентов не продемонстрировали достоверного эффекта как одиночного использования СИПАП-терапии, так и его применения на фоне медикаментозной терапии. Добавление СИПАП-терапии при сравнении с использованием только медикаментозной терапии не предотвращало сердечно-сосудистые события у пациентов как со средней степенью, так и с тяжелой формой СОАС у пациентов с верифицированной ИБС.

Целесообразно также обратиться к результатам другого крупного и известного исследования VarbeF., 2012 [38]. Следует отметить, что исследований, посвященных наиболее эффективным антиаритмическим препаратам у пациентов с СОАС не проводилось. Исходя из результатов MonahanK., 2012 [75] можно отметить, что пациенты с ФП и тяжелой формой СОАС демонстрируют достоверно меньшую эффективность антиаритмических препаратов и хирургических методов лечения при сравнении с больными с легкой формой СОАС. При этом сходных результатов исследований относительно ЖНР в литературе нет.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено на базе кардиологического отделения Университетской Клинической Больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с 01.10.2017 г. по 01.10.2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка №06-19. Все пациенты изучали и подписывали добровольное согласие на участие в исследовании.

Всего за описанный период было проскринировано 167 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 74 лет молодого (40-44 лет), среднего (45-64 года) и пожилого (65-74 года) возраста (Рисунок 10).

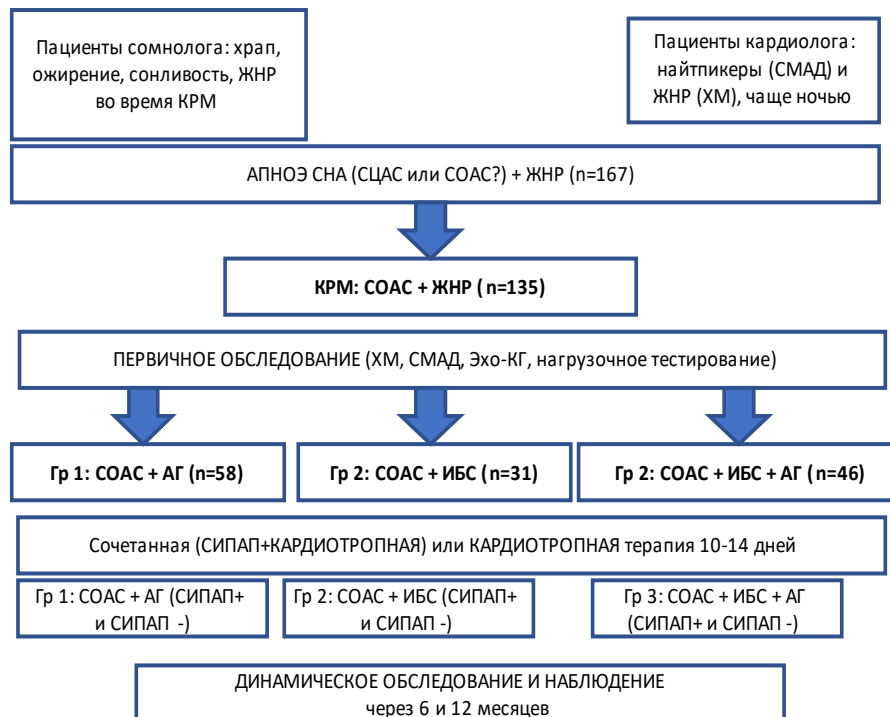


Рисунок 10 – Дизайн исследования

Были проскринированы пациенты, у которых по клиническим симптомам можно было заподозрить синдром апноэ сна (храп в ночное время, выраженная дневная сонливость, избыточный вес с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, короткая и толстая шея), или по результатам инструментальных исследований по поводу подъемов АД и ощущений перебоев в работе сердца (суточное мониторирование АД и ЭКГ) выявлялись кардиальные симптомы в ночные и ранние утренние часы.

## **2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования**

### **Критерии включения:**

1. возраст от 40 до 74 лет;
2. верифицированная АГ по результатам СМАД после предварительного стационарного обследования, выявленные ЖНР во время суточного мониторирования ЭКГ в ночные и ранние утренние часы у пациента с доказанным синдромом апноэ сна по данным КРМ;
3. верифицированная ранее (по результатам коронароангиографии (КАГ) ИБС
4. наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

### **Критериями невключения:**

1. возраст пациента младше 40 лет или старше 74 лет;
2. хроническая сердечная недостаточность;
3. любая форма пароксизмальных наджелудочковых нарушений сердечного ритма, а также пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма ФП с явлениями ХСН;
4. симптоматическая АГ;
5. прием антиаритмических препаратов IС и III классов;
6. электролитные нарушения;
7. нарушения функции щитовидной железы;
8. наличие в анамнезе РЧА и/или имплантации устройств;

9. хроническая почечная и дыхательная недостаточность;
10. впервые выявленные злокачественные новообразования или новообразования в стадии рецидива;
11. любые аддиктивные расстройства и психические заболевания.

#### **Критерии исключения пациентов из исследования**

1. отказ пациента от включения или дальнейшего участия в исследовании;
2. развитие тяжелой сопутствующей патологии или декомпенсация ранее известного хронического заболевания во время обследования и наблюдения.

### **2.3 Методы исследования**

В качестве «золотого стандарта» верификации синдромов апноэ сна использовалось КРМ (монитор MedibyteMP-5 Braebon) со стандартной регистрацией параметров: храп; дыхание; насыщение крови кислородом; дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки; положение тела. У 32 из 167 обследованных лиц синдромы апноэ сна не были выявлены, и/или они не соответствовали критериям включения, невключения и исключения из исследования.

Проводился стандартный физикальный осмотр кардиолога, анализировались результаты лабораторных (общий и биохимический анализы крови, электролиты, липидный спектр крови, уровень тиреоидных гормонов) и инструментальных методов исследования (ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ и АД, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), нагрузочный стресс-тест). Регистрация ЭКГ покоя проводилась 12-канальным электрокардиографом AT-10 plus (Shiller AG, Швейцария). Трансторакальная Эхо-КГ проводилась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Philips iE33, США) в соответствии со стандартными протоколами проведения исследования. Суточное мониторирование АД проводилось с использованием системы VP-lab (Россия). При проведении суточного мониторирования АД оценивалась средне-суточные,

средне-дневные и средне-ночные значения АД и ЧСС, степень снижения систолического и диастолического давления в ночные часы с выявлением нондипперов и найтпикеров и все стандартные показатели СМАД. Референсные значения АД определялись в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества кардиологов «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г. [2].

Нагрузочный тредмил-тест проводился с использованием стресс-системы CARDIOVIT CS-200 (Shiller AG, Швейцария) в соответствии с российскими стандартами проведения нагрузочного тестирования. Визуализирующее исследование (стресс-Эхо-КГ с нагрузкой) также производилось в соответствии с действующими рекомендациями РКО.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось при помощи стандартной профессиональной программы анализа и регистраторов МТ-200 (Shiller AG, Швейцария). Полученные результаты анализировались при помощи программного обеспечения MedilogProfessional (31.10.2011. Версия 1.7.4) с определением средне-суточной, средне-дневной и средне-ночной ЧСС, количества всех нарушений сердечного ритма в течение суток и характера их распределения, дисперсии интервала QT, продолжительности интервала PQ, а также с оценкой динамики сегмента ST. Анализировались возможности дополнительной лицензированной опции «Апноэ индекс», интегрированной в программное обеспечение MedilogDarwin, которая представляет собой количественную и визуальную оценку степени выраженности дыхательной аритмии и респираторной альтернации. С учетом наличия интегрированной опции «индекс апноэ» (AI) в программу MedilogDarwin был произведен анализ возможностей этой опции в оценке риска синдрома апноэ. Критерием риска синдрома апноэ считалось наличие AI более 3 соб/час в соответствии с предложенными диагностическими критериями производителя программного обеспечения MedilogDarwin на момент 2018 г.

Также пациенты были осмотрены оториноларингологом для исключения микроглотии и увеличенного небного язычка как причин синдрома апноэ сна и решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

## 2.4 Характеристика пациентов

По результатам комплексного обследования анализировалось соответствие пациентов критериям включения и невключения, после чего все включенные пациенты с СОАС и ЖНР были распределены на следующие группы:

- группа 1: пациенты с СОАС на фоне АГ (СОАС+АГ, n=58);
- группа 2: пациенты с СОАС на фоне ИБС (СОАС+ИБС, n=31);
- группа 3: пациенты с СОАС на фоне ИБС и АГ (СОАС+АГ+ИБС, n=46).

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-демографическая характеристика всех участников исследования

	СОАС и АГ (n=58)	СОАС и ИБС (n=31)	СОАС, АГ и ИБС (n=46)	p
Пол:м/ж, n (%)	54/4 (92,5)	31/0 (100,0)	45/1 (97,8)	0,293
Возраст, лет	43,3±3,3	56,8±6,4	59,8±6,7	p<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Одиночные ЖЭС, n/сут	539,3 ±13,5	2525,7±67,8	3735±104,9	<0,001*
Парные ЖЭС, n/сут	-	5,6±2,4	7,0±2,2	<0,001*
Пароксизмы неустойчивой ЖТ, n/сут	-	1,8±1,1	3,8±1,3	<0,001*
ИАГ, соб/час	60,5±20,4	65,3±15,3	69,2±11,7	0,059
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,5±2,5	34,2±2,2	35,8±1,72	0,129
СД 2 типа, n (%)	9 (15,5)	9 (29,0)	15 (32,6)	0,109
Наличие ОИМ в анамнезе, n (%)	-	3 (9,7)	5 (10,9)	0,016*
Синусовая аритмия, n (%)	47(81,0)	26(83,8)	39(84,8)	0,878

Продолжение Таблицы 5

СА блокада 2 степени с паузами более 2 сек, (n/%)	-	4 (12,9)	7(15,2)	0,003*
Остановка СУ, (n/%)	-	1 (3,2)	2 (4,3)	0,327
АВ блокада 1 степени, (n/%)	2 (3,4)	10 (32,2)	15 (32,5)	p<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05, p<0,001).				

Также среди пациентов с СОАС и АГ не регистрировались групповые и пароксизмальные ЖНР, в отличие от пациентов других групп. У этих больных также реже диагностировался СД 2 типа и не было ОИМ в анамнезе. Более высокая распространенность СД 2 типа и ОИМ в группах пациентов с ИБС является естественной. Пациенты, которые сформировали все 3 группы исследования, имели ИМТ от 31 до 41 кг/м<sup>2</sup>. При этом средние значения ИМТ во всех трех группах достоверно не различались: в группе 1 ИМТ составил 34.5±2.5 кг/м<sup>2</sup>, в группе 2 – 34.2±2.2 кг/м<sup>2</sup>, в группе 3 – 36.8±1.75 кг/м<sup>2</sup>.

## 2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistic v.26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий

выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью f-критерия Фишера, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью f-критерия Уэлча. Сравнение категориальных данных при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек) или с помощью  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 5 в более чем 20% ячеек). Сравнение двух связанных групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялся с помощью парного t-критерия Стьюдента. Сравнение двух связанных групп по номинальному показателю, выполнялся с помощью теста МакНемара.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-демографическая характеристика групп исследования. Распространенность и структура желудочковых нарушений сердечного ритма в исследуемых группах

Участники исследования достоверно не различались по полу, однако в группу СОАС+АГ, куда вошли больные с эссенциальной АГ в возрасте от 40 до 46 лет, средний возраст был достоверно ниже, чем у пациентов с СОАС+ИБС без АГ и у пациентов СОАС, ИБС и АГ), где были лица в возрасте от 47 до 74 лет ( $p<0.05$ ) (Рисунок 11).

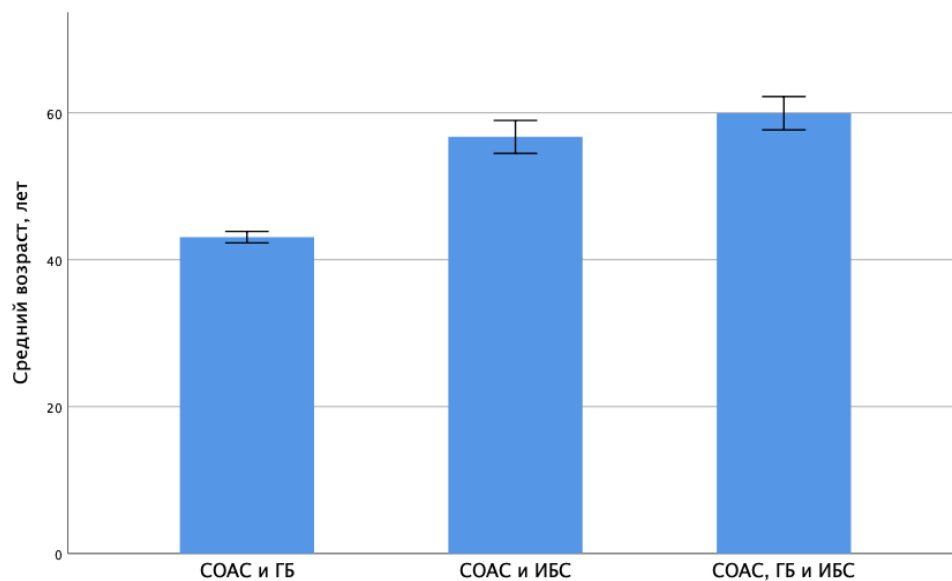


Рисунок 11 – Распределение пациентов по возрасту в группах 1 (СОАС и АГ), 2 (СОАС и ИБС) и 3 (СОАС, АГ и ИБС)

Кроме того, среди пациентов группы 1 не регистрировались парные и пароксизмальные ЖНР в то время, как в других группах эти ЖНР регистрировались (Рисунок 12).

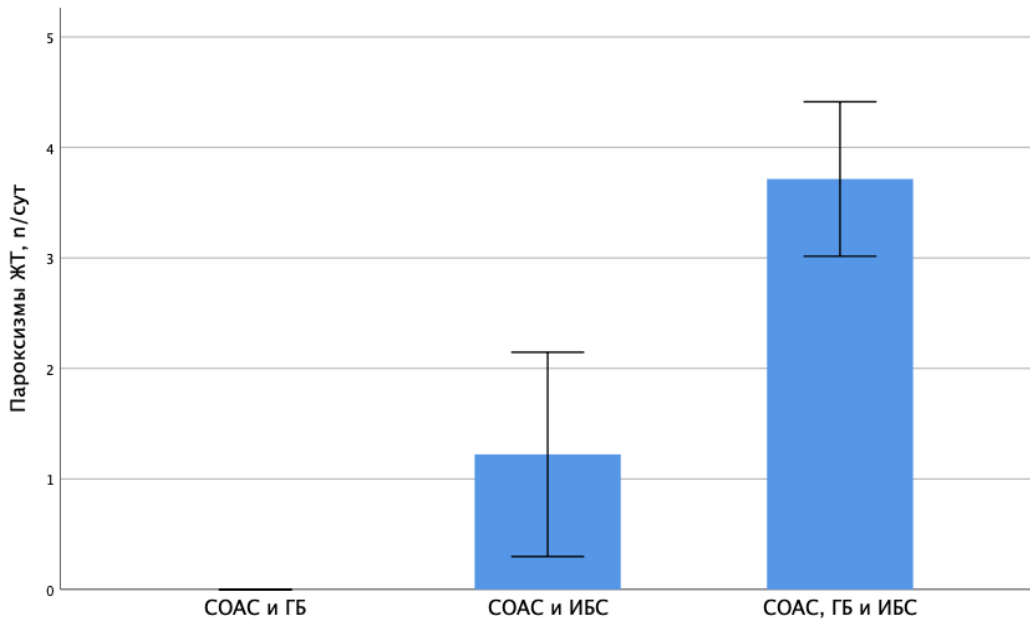


Рисунок 12 – Количество зарегистрированных пароксизмов неустойчивой ЖТ в группах 1 (СОАС и АГ), 2 (СОАС и ИБС) и 3 (СОАС, АГ и ИБС)

Также среди пациентов-участников исследования была различная распространенность СД 2 типа: всего 9 пациентов, что составило 15.5% в группе 1; 9 пациентов (29.0%) в группе 2 и 15 пациентов (32.6%) в группе 3. Такая распространенность СД 2 типа в группах пациентов с ИБС является естественной. Таким же образом, представляется естественным отсутствие ОИМ в группе 1, где нет ИБС, и, следовательно, нет результата осложненного течения ИБС – ОИМ. При этом осложненное течение ИБС было характерными как для группы 2, где были пациенты с ИБС без АГ, так и для группы 3, где было сочетание обеих фоновых нозологий (Рисунок 13–14).

Пациенты, которые сформировали все 3 группы исследования, имели ИМТ от 31 до 41 кг/м<sup>2</sup>. При этом средние значения ИМТ во всех трех группах достоверно не различались: в группе 1 ИМТ составил 34.5±2.5 кг/м<sup>2</sup>, в группе 2 – 34.2±2.2 кг/м<sup>2</sup>, в группе 3 – 36.8±1.75 кг/м<sup>2</sup>.

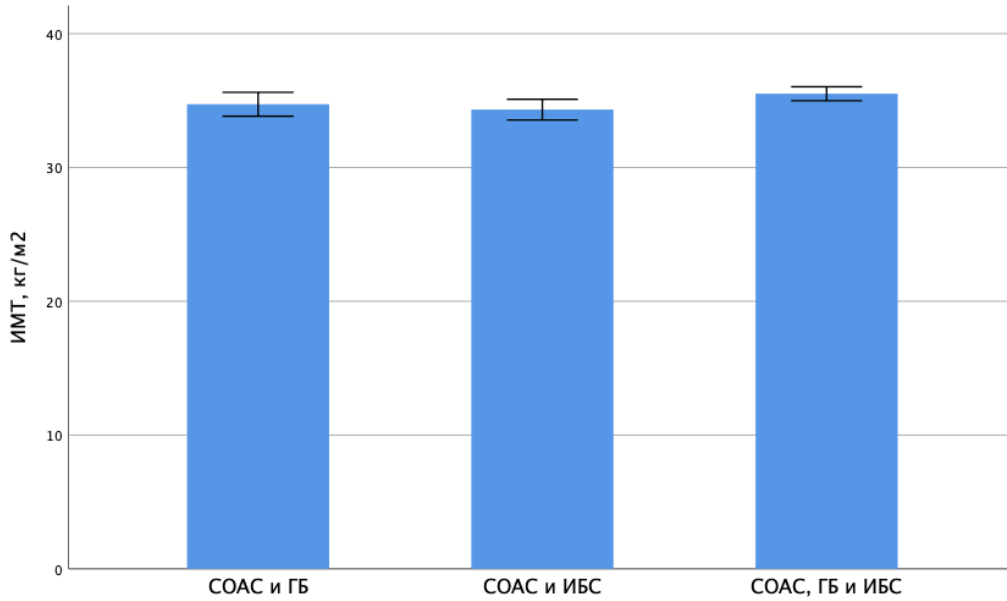


Рисунок 13 – Индекс массы тела (ИМТ) в группах 1 (СОАС и АГ), 2 (СОАС и ИБС) и 3 (СОАС, АГ и ИБС)

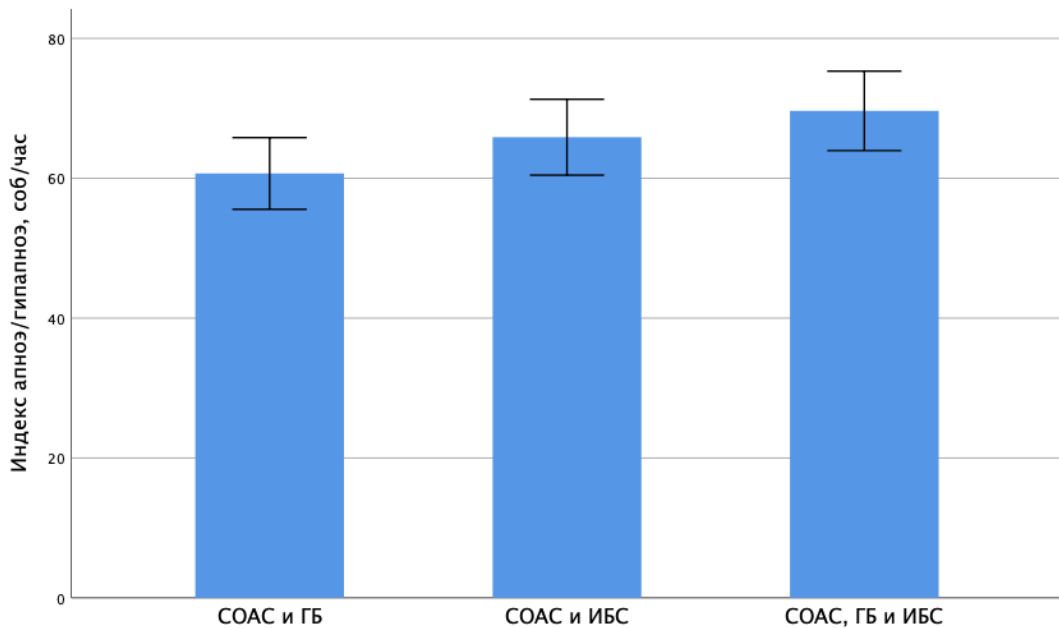


Рисунок 14 – Индекс апноэ/гипапноэ (ИАГ) в группах 1 (СОАС и АГ), 2 (СОАС и ИБС) и 3 (СОАС, АГ и ИБС)

Все пациенты принявшие участие в нашем исследовании, продемонстрировали СОАС тяжелой степени тяжести по уровню ИАГ: в группе 1- от 40 до 80 соб/ч, в группе 2- от 40 до 80 соб/ч, в группе 3- от 40 до 90 соб/ч. Таким образом, с точки зрения степени тяжести апноэ группы были сопоставимы.

Распространенность и структура ЖНР различалась в исследуемых группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов, включенных в исследование

Группа	Одиночные ЖЭС, n/сут	Парные ЖЭС, n/сут	Неустойчивые пароксизмы ЖТ, n/сут
СОАС+АГ, n=58	539,4±13,6	0	0
СОАС+ИБС, n=31	2525,6±64,7	5,6±2,4	1,8±1,2
СОАС+АГ+ИБС, n=46	3735,4±105,3	7,1±2,3	3,8±1,4

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05, p<0,001).

В группе 1 (СОАС+АГ) во время суточного мониторирования ЭКГ регистрировались лишь одиночные ЖЭС в небольшом количестве 539.4±13.6 n/сут. Парные ЖЭС и пароксизмы неустойчивой ЖТ выявлены не были.

В группе 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД) во время суточного мониторирования ЭКГ были выявлены как одиночные ЖЭС (2525.6±64.7 n/сут), так и парные ЖЭС (5.6±2.4 n/сут), а также короткие (менее 30 сек) пароксизмы неустойчивой ЖТ (1.8±1.2 n/сут).

В группе 3 (СОАС+ИБС+ГБ) во время суточного мониторирования ЭКГ были выявлены и одиночные ЖЭС (3735.4±105.3 n/сут), и парные ЖЭС (7.1±2.3 n/сут), и пароксизмы неустойчивой ЖТ (3.8±1.4 n/сут).

Такое нарастающее количество ЖНР вполне логично вписывается в патогенез СОАС как триггерного фактора, наилучшим образом реализующего электрическую нестабильность миокарда предсердий и желудочков при «скомпрометированном» миокарде.

При сопоставлении данных между количеством одиночных желудочковых экстрасистол и возрастом, ИМТ, ИАГ, в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимая корреляционная связь была выявлена с ИАГ. Корреляционная связь между количеством одиночных желудочковых экстрасистол и ИАГ была статистически значимой, прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока ( $\rho = 0,57$ ;  $p=0,001$ ).

При оценке зависимости между количеством одиночных желудочковых экстрасистол и ИАГ было получено следующее регрессионное уравнение (2):  $Y_{\text{КОЭ}} = -1868,3 + 33,3 * X_{\text{ИАГ}}$ , где  $Y_{\text{КОЭ}}$  – количество одиночных желудочковых экстрасистол, ед/сут.,  $X_{\text{ИАГ}}$  – индекс апноэ/гипапноэ, соб/час.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной связью заметной тесноты ( $\rho = 0,57$ ;  $p=0,001$ ). Регрессионная модель (Рисунок 15) объясняла 30,3% дисперсии количества одиночных желудочковых экстрасистол. Исходя из коэффициента регрессии, увеличение ИАГ на 1 соб/час, сопровождалось увеличением количества одиночных желудочковых экстрасистол на 33,3 ед/сут.

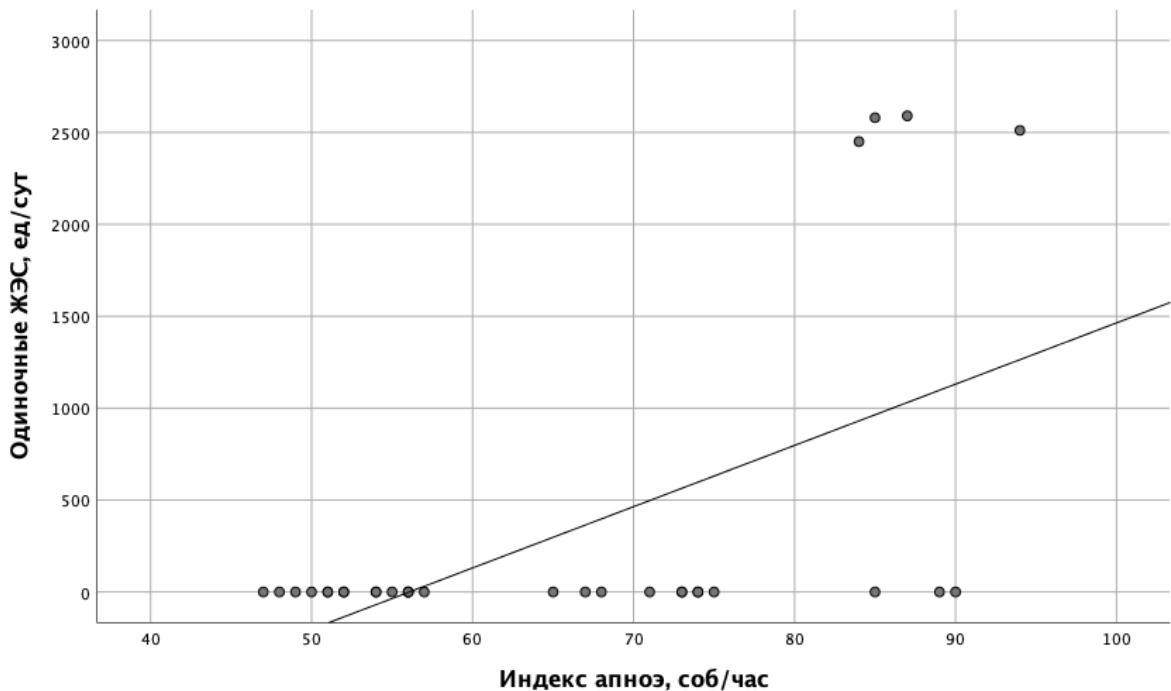


Рисунок 15 – Зависимость одиночных ЖЭС от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в группе пациентов с СОАС и ИБС

При сопоставлении данных между количеством парных желудочковых экстрасистол и возрастом, ИМТ, ИАГ, в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимой связи получено не было ( $p_1=0,67$ ;  $p_2=0,55$ ;  $p_3=0,15$ ;  $p_4=0,2$  соответственно).

При сопоставлении данных между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимая корреляционная связь была выявлена с ИАГ. Корреляционная связь между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и ИАГ была статистически значимой, прямой, умеренной тесноты по шкале Чеддока ( $\rho = 0,481$ ;  $p=0,006$ ).

При оценке зависимости между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и ИАГ было получено следующее регрессионное уравнение (3):  $Y_{\text{ПЖТ}} = -1,1 + 0,02 * X_{\text{ИАГ}}$ , где  $Y_{\text{ПЖТ}}$  – количество пароксизмов неустойчивой ЖТ, ед/сут.,  $X_{\text{ИАГ}}$  – индекс апноэ, соб/час.

Регрессионная модель (Рисунок 16) объясняла 20,5% дисперсии количества пароксизмов неустойчивой ЖТ. Исходя из коэффициента регрессии, увеличение ИАГ на 1 соб/час, сопровождалось увеличением количества пароксизмов неустойчивой ЖТ на 0,02 ед/сут.

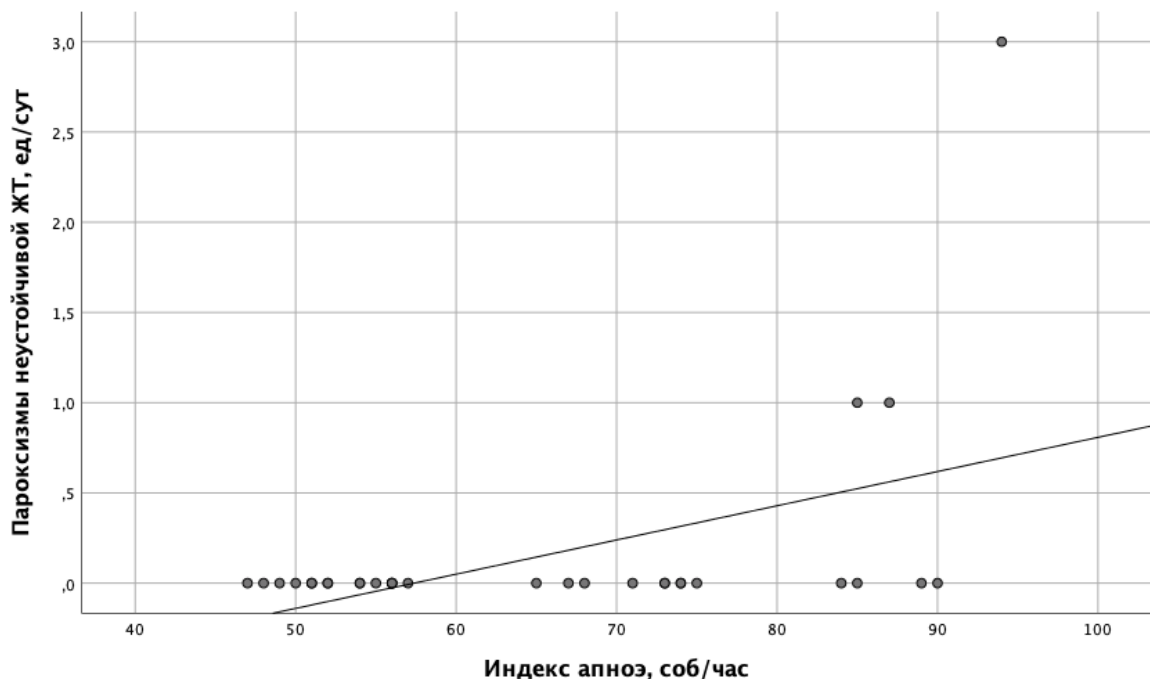


Рисунок 16 – Зависимость количества пароксизмов неустойчивой ЖТ от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в группе пациентов с СОАС и ИБС

При сопоставлении данных между количеством одиночных желудочковых экстрасистол и возрастом, ИМТ, ИАГ, в группе больных с СОАС, ИБС и АГ

статистически значимая корреляционная связь была выявлена с ИАГ. Корреляционная связь между количеством одиночных желудочковых экстрасистол и ИАГ была статистически значимой, прямой, умеренной тесноты по шкале Чеддока ( $\rho = 0,463$ ;  $p=0,001$ ).

При оценке зависимости количества одиночных желудочковых экстрасистол и ИАГ было получено следующее регрессионное уравнение (4):  $Y_{КОЭ} = -1646,5 + 30,6 * X_{ИАГ}$ , где  $Y_{КОЭ}$  – количество одиночных желудочковых экстрасистол, ед/сут.,  $X_{ИАГ}$  – индекс апноэ, соб/час.

Регрессионная модель (Рисунок 17) объясняла 19,6% дисперсии количества одиночных желудочковых экстрасистол.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение ИАГ на 1 соб/час, сопровождалось увеличением количества одиночных желудочковых экстрасистол на 30,6 ед/сут.

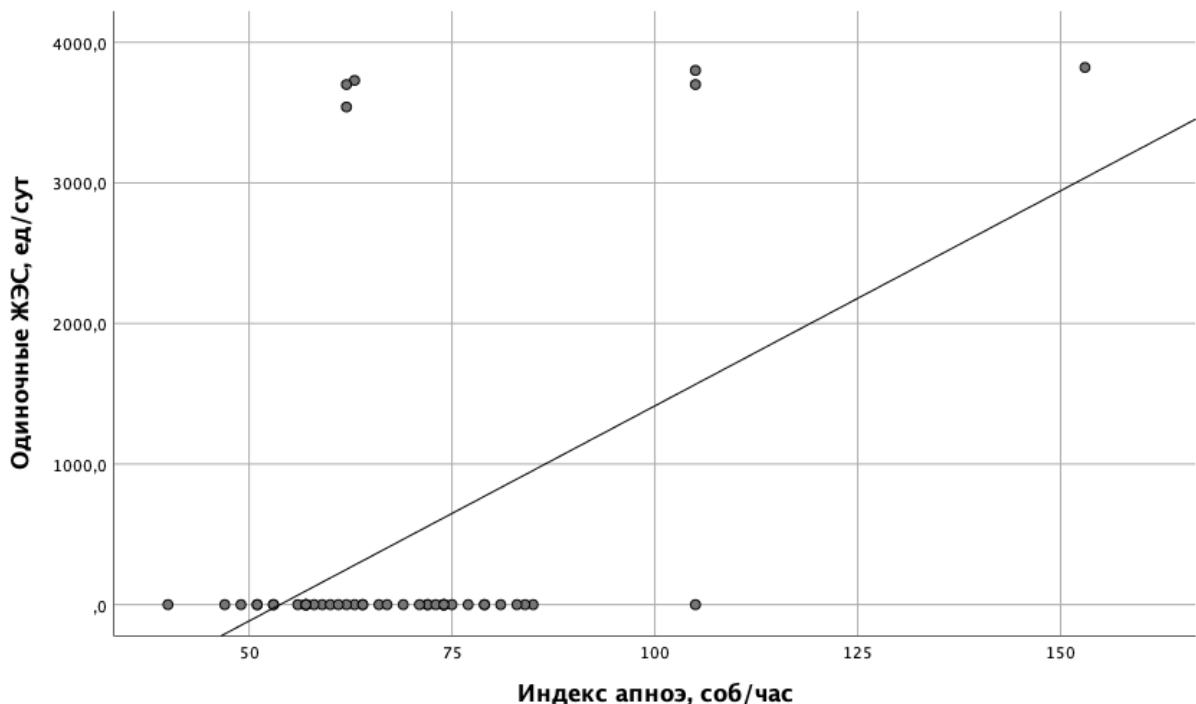


Рисунок 17 – Зависимость количества одиночных ЖЭС от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в группе пациентов с СОАС, ИБС и АГ

При сопоставлении данных между количеством парных желудочковых экстрасистол и возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС, ИБС и АГ статистически значимой связи получено не было ( $p_1=0,161$ ;  $p_2=0,83$ ;  $p_3=0,272$ ;  $p_4=0,8$  соответственно).

При сопоставлении данных между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и возрастом, ИМТ, ИАГ, в группе больных с СОАС, ИБС и АГ статистически значимая корреляционная связь была выявлена с ИАГ. Корреляционная связь между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и ИАГ была статистически значимой, прямой, заметной тесноты по шкале Чеддока ( $\rho = 0,696$ ;  $p < 0,001$ ). При оценке зависимости между количеством пароксизмов неустойчивой ЖТ и ИАГ было получено следующее регрессионное уравнение (5):  $Y_{ПЖТ} = -2,22 + 0,035 * X_{ИАГ}$ , где  $Y_{ПЖТ}$  – количество пароксизмов неустойчивой ЖТ, ед/сут.,  $X_{ИАГ}$  – индекс апноэ, соб/час.

Регрессионная модель (Рисунок 18) объясняла 47,2% дисперсии количества пароксизмов неустойчивой ЖТ. Исходя из коэффициента регрессии, увеличение ИАГ на 1 соб/час, сопровождалось увеличением количества пароксизмов неустойчивой ЖТ на 0,035 ед/сут.

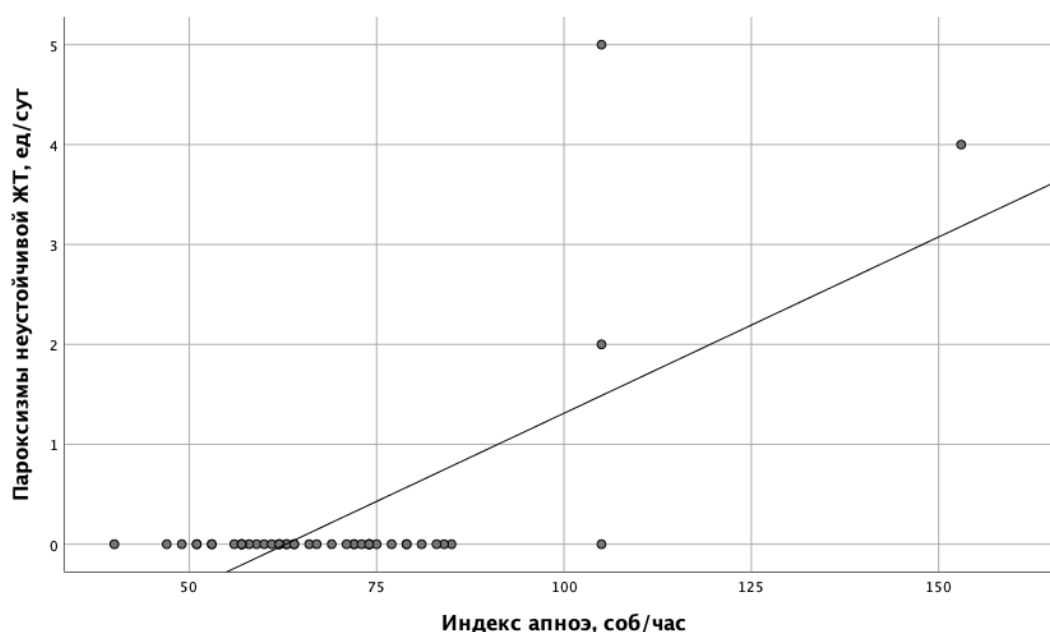


Рисунок 18 – Зависимость количества пароксизмов неустойчивой ЖТ от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в группе пациентов с СОАС, ИБС и АГ

### 3.2 Распространенность синусовой брадиаритмии и нарушений сердечной проводимости в исследуемых группах

У всех пациентов, которые были включены в исследование, в ночные часы была зарегистрирована синусовая брадиаритмия с последующими периодами компенсаторной синусовой тахикардии: в группе 1 (СОАС и АГ) она регистрировалась у 47 пациентов (81%), в группе 2 (СОАС и ИБС без подъемов АД) – у 26 (83.8%) пациентов, а в группе 3 (СОАС, ИБС и АГ) – у 39 (84.8%) пациентов (Таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости в исследованных группах

	СОАС+ГБ (n=58)	СОАС+ИБС (n=31)	СОАС+ГБ+ИБС (n=46)	P
Синусовая аритмия, n (%)	47 (81,0)	26 (83,8)	39 (84,8)	0,878
СА блокада 2 степени с паузами >2 сек, n (%)	0	4 (12,9)	7(15,2)	0,03*
Остановка СУ, n (%)	0	1 (3,2)	2 (4,3)	0,327
АВ блокада 1 степени, n/%	2 (3,4)	10 (32,3)	15 (32,6)	p<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).				

Также регистрировались эпизоды СА блокады 2 степени с паузами более 2 сек в группах 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД) – у 4 пациентов (12.9%) и в группе 3 (СОАС+ИБС+АГ) – у 7 пациентов (15,2%). Остановка синусового узла (СУ) также отмечалась в этих же группах у 1 (3.2%) и 2 (4,3%) соответственно. Таким образом, в группе 1 (СОАС+АГ) нарушения СА проводимости не выявлялись.

АВ блокада была зарегистрирована только в виде замедления АВ проводимости (АВ блокады 1 степени). Эпизодов АВ блокады 2 и 3 степени у пациентов всех трех групп выявлено не было. Наименее часто АВ блокада 1 степени выявлялась в группе 1: у 2 пациентов, что составило 3.4%. В группах

пациентов с ИБС (группы 2 и 3) АВ блокада регистрировалась чаще, что вполне логично, поскольку именно пациентам с ИБС чаще назначались  $\beta$ -адреноблокаторы: мы регистрировали это нарушение проводимости у 10 пациентов (32,3%) и 15 больных (32,6%) соответственно.

### **3.3 Варианты кардиотропной терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца во всех группах**

Представляется логичным, что пациенты, включенные в наше исследование, не были равноценными по вариантам кардиотропной терапии (Таблица 8).

Таблица 8 – Кардиотропная терапия у пациентов исследуемых групп

Терапия, n (%)	Группа 1: СОАС+АГ (n=58)	Группа 2: СОАС+ИБС (n=31)	Группа 3: СОАС+АГ+ИБС (n=46)
$\beta$ -адреноблокаторы, n (%)	6 (10,3)	26 (83,9)	46 (100,)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция,	21 (36,2)	0 (0,0)	22 (47,8)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция n(%)	6 (10,3)	3 (9,7)	3 (6,5)
Ингибиторы АПФ, n (%)	23 (39,6)	3 (9,7)	23 (50,0)
Сартаны, n (%)	20 (34,4)	0 (0,0)	15 (32,6)
Диуретики, n (%)	8 (13,7)	0 (0,0)	9 (19,5)
Антиагрегантные препараты, n (%)	8 (13,7)	29 (93,5)	36 (100,0)
Статины, n (%)	15 (25,9)	31 (100,0)	46 (100,0)

У пациентов с СОАС и ГБ, относительно редко (всего у 6 (10,3%) пациентов) возникала необходимость приема  $\beta$ -адреноблокаторов в качестве гипотензивных препаратов в соответствии с действующими на момент включения в исследование пациентами рекомендациями Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия», 2020 года и рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 года. У

пациентов с ИБС  $\beta$ -адреноблокаторы были необходимы либо в подавляющем большинстве случаев (у 2 (83,9%) пациентов с СОАС и ИБС без АГ), либо были показаны всем пациентам, как у больных с СОАС, ИБС и АГ. Также все эти больные принимали статины, поскольку у всех пациентов была дислипидемия, тогда как лишь 15 (25,9%) пациентов без ИБС (СОАС + АГ) имели нарушения липидного обмена. Пациенты с ИБС и СОАС, не имеющие АГ, не принимали дигидропиридиновые антагонисты кальция, сартаны и диуретики: у них не было АГ и не было явлений ХСН, (критерий невключения пациентов в исследование). У больных с СОАС+АГ, а также пациентов с СОАС, АГ и ИБС мы неизбежно наблюдали прием всех групп препаратов.

Также в связи с особенностями течения ИБС (недавняя реваскуляризация) некоторые (6 из 31 пациентов с ИБС, всего 19,4%) пациенты принимали клопидогрел и тикагрелор. Распространенность терапии аспирином была высокой (29 пациентов, 93.5%).

### **3.4 Нозологические особенности пациентов в группах**

При формировании исследовательских групп мы старались создать идеальные преаналитические условия и минимизировать все дополнительные факторы, которые могли бы повлиять на результаты четкой ассоциации СОАС с определенным видом нозологии, однако достичь этой цели в полной мере, безусловно, было невозможно. Именно поэтому представляется особенно важным остановиться на тех аспектах, которые неизбежно влияли на результаты сравнения: пол, возраст, длительность анамнеза, наличие СД 2 типа и особенности течения той или иной нозологии с анализом нефатальных и фатальных осложнений.

### **3.4.1 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией (группа 1)**

Пациенты, составившие эту группу исследования, были достоверно моложе по сравнению с больными групп 2 и 3: средний возраст этих пациентов составил  $43,3 \pm 3,3$  лет.

Этот факт был совершенно неизбежным, поскольку АГ является независимым фактором риска ИБС с одной стороны, с другой стороны, именно в возрасте старше 45 лет часто мы видим дебют ИБС. При этом стоит также отметить, что именно среди пациентов группы 1 мы видим «кандидатов» в пациенты 2 и 3 групп: 15 (25,9%) из 58 пациентов этой группы имеют дислипидемии и получают статины. По сути можно сказать, что группа 1 – это пациенты группы риска для групп 2 и 3.

У пациентов группы 1 регистрировались только одиночные ЖЭС ( $539,4 \pm 13,6$  в сут). Парные и пароксизмальные ЖНР выявлены у них не были. Также у 47 (81,0%) пациентов этой группы регистрировалась синусовая брадиаритмия с последующими периодами компенсаторной тахикардии ночью как отражение гипоксии и последующей компенсаторной гиперсимпатикотонии. Нарушений СА проводимости у этих пациентов не было, и лишь у 2 больных ((3,4%) была выявлена АВ блокада 1 степени.

У пациентов этой группы также реже был выявлен СД 2 типа – всего у 9 пациентов, что составило 15,5%. При этом пациенты достоверно не отличались от других групп по степени ожирения: ИМТ составил  $34,5 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Длительность анамнеза АГ у больных составила от 6 до 15 лет. В соответствии с результатами трансторакальной эхокардиографии и данными выписных эпикризов мы констатировали у этих пациентов эссенциальную АГ, т.е. гипертоническую болезнь (ГБ) 1-3 стадии. При этом 1 и 2 стадия была у больных в примерно равном соотношении: при проведении трансторакальной эхокардиографии ГЛЖ была выявлена у 32 (55,2%) пациентов. По данным

медицинской документации у 8 пациентов (13,8%) была в анамнезе транзиторная ишемическая атака. Именно эти пациенты постоянно принимали аспирин.

Как уже упоминалось выше, в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов «Артериальная гипертензия» 2020 года и Европейскими рекомендациями по стандартам диагностики и лечения артериальной гипертензии 2018 года пациенты группы 1 достоверно реже получали терапию  $\beta$ -адреноблокаторами по сравнению с пациентами групп 2 и 3: они составили всего 6 (10,3%) пациентов.

### **3.4.2 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ишемической болезнью сердца без подъемов артериального давления (группа 2)**

В группу 2 (СОАС +ИБС без подъемов АД) вошел 31 пациент в возрасте от 45 до 64 лет (средний возраст составил  $56,9 \pm 6,4$  лет). Эти больные достоверно ( $p < 0.05$ ) старше, при этом они имеют также тяжелый уровень апноэ (ИАГ  $65,3 \pm 15,3$  соб/час) и достоверно не отличающуюся более низкую степень ожирения (ИМТ  $31.2 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>).

У этих пациентов имеются принципиально другие ЖНР: помимо достоверно более высокого количества одиночных ЖЭС ( $2525,6 \pm 64,7$  в сут), которые зарегистрированы с выраженным преобладанием в ночные часы, нами были зарегистрированы также групповые ЖЭС ( $5,6 \pm 2,4$  в сут) и пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $1,8 \pm 1,2$  в сут). Также у 26 (83,8%) пациентов этой группы регистрировалась синусовая брадиаритмия с последующими периодами синусовой тахикардии ночью как отражение гипоксии и последующей компенсаторной гиперсимптоматонии. У 4 пациентов этой группы (12,9%) регистрировалась СА блокада 2 степени с паузами более 2 сек, у 1 больного (3,2%) – остановка СУ и у 10 – АВ блокада 1 степени (32,3% больных). Полученные результаты распространенности выраженной синусовой аритмии вполне характерны для тяжелого СОАС, как и нарушения СА проводимости. Также вполне логична

большая распространенность АВ блокады 1 степени, которая является результатом частого приема в этой группе  $\beta$ -адреноблокаторов и недигидрипиридиновых антагонистов кальция.

Пациенты группы 2 продемонстрировали большую по сравнению с группой 1 распространенность СД 2 типа – всего у 9 пациентов, что составило 29,0%. При этом пациенты также достоверно не отличались от других групп по степени ожирения: ИМТ составил  $31,2 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>.

Длительность анамнеза ИБС у этих больных составила от 5 до 9 лет. По результатам выписных эпикризов у этих пациентов была верифицирована ИБС: имелся перенесенный в прошлом ОИМ всего у 3 (9,7%) пациентов и проводилась КАГ. У 6 пациентов проводилась реваскуляризация миокарда (стентирование 1-3 КА) в течение последнего года перед включением в исследование. Поскольку в исследование не включались пациенты с ХСН, ФВ ЛЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии не была достоверно ниже, чем у пациентов группы 1. Также у этих пациентов достоверно ниже (у 3 пациентов, что составило 9,6%) была распространенность ГЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии, поскольку в группу вошли больные с дислипидемией и ИБС без значимых подъемов АД. Также эти пациенты не отличались от больных группы 1 по значению ФВ ЛЖ, поскольку не включались пациенты с ХСН.

Вполне логично, что 26 из 31 пациента (всего 83,9%) принимали  $\beta$ -адреноблокаторы, препараты, являющиеся базовыми препаратами для терапии ИБС. Также 3 пациента (9,7%) принимали недигидропиридиновые антагонисты кальция. Все пациенты этой группы принимали статины. Также в связи с особенностями течения ИБС (недавняя реваскуляризация, см. выше) некоторые (6 из 31, всего 19,4%) пациенты принимали клопидогрел и тикагрелор. Распространенность терапии аспирином была высокой (29 пациентов, 93,5%). Отсутствие терапии диуретиками объясняется тем, что в группу не включались пациенты с ХСН и АГ.

### **3.4.3 Общая нозологическая характеристика пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (группа 3)**

В группу 3 (СОАС +ИБС +АГ) было включено 46 пациентов в возрасте от 47 до 67 лет (средний возраст составил  $59,9 \pm 6,7$  лет). Эти больные также достоверно ( $p < 0.05$ ) старше пациентов группы 1, но не отличаются по возрасту от пациентов группы 2. При этом они демонстрируют тяжелый уровень апноэ (ИАГ  $69,2 \pm 11,7$  соб/час) и достоверно не отличаются от группы 1, а также имеют несколько более высокую не достоверную по сравнению с другими группами степень ожирения (ИМТ  $36.8 \pm 1,72$  кг/м<sup>2</sup>).

У этих больных имеются ЖНР, схожие с пациентами группы 1 и принципиально отличающиеся от зарегистрированных в группе 1: помимо достоверно более высокого количества одиночных ЖЭС ( $3735,6 \pm 105,3$  в сут), которые зарегистрированы также с выраженным преобладанием ночью, были зарегистрированы парные ЖЭС ( $7,1 \pm 2,2$  в сут) и пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $3,8 \pm 1,4$  в сут). Также у 39 (84,8%) пациентов этой группы регистрировалась синусовая брадиаритмия с последующими периодами синусовой тахикардии ночью как отражение гипоксии и последующей компенсаторной гиперсимптомикотонии. У 7 пациентов этой группы (15,2%) регистрировалась СА блокада 2 степени с паузами более 2 сек, у 2 больных (4,34%) – остановка СУ и у 15 – АВ блокада 1 степени (32,6% больных).

Можно сказать, что полученные результаты распространенности выраженной синусовой аритмии вполне характерны для тяжелого СОАС, как и нарушения СА проводимости. Также вполне логична большая распространенность АВ блокады 1 степени, которая является результатом частого приема в этой группе  $\beta$ -адреноблокаторов и недигидрипиридиновых антагонистов кальция. В целом полученная картина распространенности ЖНР и нарушений проводимости не значительно отличается от полученной картины этих нарушений в группе 2.

Пациенты группы 3, как и пациенты группы 2, продемонстрировали большую по сравнению с группой 1 распространенность СД 2 типа: патология была выявлена у 15 пациентов, что составило 32,6%.

Длительность анамнеза ИБС у этих пациентов была достоверно большей (от 10 до 17 лет) по сравнению с пациентами группы 2, что можно объяснить, прежде всего, несколько более старшим возрастом этих пациентов: она составила от 8 до 13 лет. Длительность анамнеза ГБ у пациентов этой группы также была выше по сравнению с пациентами группы 1 (от 15 до 20 лет). Это вполне понятно, поскольку пациенты этой группы достоверно старше и имеют эссенциальную АГ как фоновую патологию и фактор риска ИБС.

Также по представленным выписным эпикризам у этих больных была верифицирована ИБС: имелся перенесенный в прошлом ОИМ всего у 5 (10,9%) пациентов и всем проводилась КАГ. В течение последнего года перед включением в исследование никому из пациентов этой группы не проводилась реваскуляризация миокарда, хотя в группу вошли такие пациенты (стентирование 1-3 КА) в преобладающем количестве – всего 32 пациента, что составило 69,6%.

Поскольку в исследование не включались пациенты с ХСН, ФВ ЛЖ также не была достоверно ниже ни по сравнению с пациентами группы 1, ни по сравнению с пациентами группы 2.

Обращает на себя внимание, что ГЛЖ среди больных группы 3 была достоверно чаще по сравнению с группой 2 и достоверно не отличалась от распространенности в группе 1 по результатам трансторакальной эхокардиографии: она была выявлена у 27 (58,7%) пациентов. Такая распространенность ГЛЖ представляется вполне логичной, так как в эту группу вошли пациенты с СОАС как имеющие ГБ, так и имеющие ИБС. Также эти пациенты достоверно не отличались от больных групп 1 и 2 по значению ФВ ЛЖ, поскольку не включались пациенты с ХСН и этот показатель также не был значимо снижен.

Представляется также логичным, что все 46 пациентов группы принимали  $\beta$ -адреноблокаторы, поскольку они являются как базовыми препаратами для терапии

ИБС, так и препаратами с гипотензивным эффектом. Также 3 пациента (6.5%) принимали недигидропиридиновые антагонисты кальция. Поскольку недавней реваскуляризации у пациентов не было, они не принимали клопидогрел и тикагрелор, все получали аспирин 100 мг/сут. Для достижения гипотензивного эффекта пациенты принимали также диуретики (9 пациентов, всего 19.5%), сартаны (15 больных, всего 32,6%), ингибиторы АПФ (23 пациента, всего 50,0%) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (22 пациента, всего 47,8%).

### **3.5 Использование терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха и оценка приверженности лечению у пациентов всех групп**

Поскольку все пациенты, включенные в исследование, имели тяжелый СОАС, всем им была предложена СИПАП-терапия на фоне продолжения кардиотропной терапии. Выбор кардиотропных препаратов и дозы определялись лечащим врачом, таким образом нами выполнялась роль наблюдателя.

СИПАП-терапия проводилась пациентам в течение 10-14 дней, после чего проводились 2 контрольных исследования: КРМ и суточное мониторирование ЭКГ. Оценивалась динамика синусовой аритмии, количественный и качественный анализ ЖНР, нарушений СА и АВ проводимости.

подавляющее большинство пациентов отказались от проведения СИПАП-терапии как сразу, не пытаясь ее проводить, так и в первые дни использования прибора. Во всех исследуемых группах пациенты продемонстрировали низкую приверженность лечению, которая составила для СИПАП-терапии в группе СОАС+ГБ – 11 больных (18,9%), в группе СОАС+ИБС без ГБ- 6 больных (19,4%) и в группе СОАС+ИБС+АГ – 9 больных (19,6%). Таким образом, из всех 135 пациентов, включенных нами в исследование, были приверженными СИПАП-терапии лишь 26 пациентов (19.3%).

Нами был проведен сравнительный анализ динамики ЖНР и нарушений сердечной проводимости у пациентов, принимавших только медикаментозную

терапию и пациентов, которые на фоне медикаментозной терапии использовали также СИПАП-терапию.

### 3.5.1 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и артериальную гипертензию (группа 1)

В группе пациентов с СОАС+ГБ количество пациентов, у которых были выявлены ранее только одиночные ЖЭС, осталось неизменным как среди тех пациентов, которым назначалась только медикаментозная терапия, так и среди пациентов, которым назначалась сочетанная медикаментозная и СИПАП- терапия. Мы наблюдали лишь достоверное снижение количества ночных ЖЭС на фоне СИПАП- терапии с  $541 \pm 11,3$  до  $395,2 \pm 12,3$  ( $p < 0.001$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) у пациентов с СОАС и АГ (n=58)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=47)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=11)		p
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Одиночные ЖЭС, n / сут	532,2±18,1	532,4±17,4	0,058	541,2±11,3	395,2±12,3	<0,001*
Групповые ЖЭС, n / сут	-	-		-	-	
Пароксизмы ЖТ, n / сут	-	-		-	-	

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Среди больных с СОАС и ИБС без АГ количество пациентов, у которых были выявлены после включения в исследование как одиночные ЖЭС, так и парные ЖНР и пароксизмы неустойчивой ЖТ, также осталось неизменным, независимо от варианта терапия (только медикаментозная или сочетанная терапия). Однако

пациенты, получавшие только медикаментозную терапию (n=25), демонстрировали при контрольном суточном мониторинге ЭКГ недостоверно меньшее количество всех ЖНР. При этом пациенты, получавшие сочетанную (медикаментозную и СИПАП) терапию, показали снижение общего количества ЖЭС за счет их снижения ночью и полное отсутствие как парных ЖНР, так и пароксизмов неустойчивой ЖТ. У пациентов с СОАС и ИБС количество одиночных ЖЭС в результате дополнения лечения СИПАП-терапией статистически значимо снижалось с  $2538,3 \pm 57,4$  до  $1788,4 \pm 49,7$  ( $p < 0.001$ ). Также статистически значимое снижение получено в количестве групповых ЖЭС с  $5,5 \pm 2,3$  до 0 ( $p = 0,028$ ). При этом на фоне СИПАП-терапии подгруппа из 11 больных исчезновение пароксизмов неустойчивой ЖТ и ЖЭС ночью.

**3.5.2 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и ишемическую болезнь сердца без подъемов артериального давления (группа 2)**

В группе 2 количество пациентов, у которых были выявлены после включения в исследование как одиночные ЖЭС, так и парные ЖНР и пароксизмы неустойчивой ЖТ, также осталось неизменным. Оно не менялось как среди тех пациентов, которым назначалась только медикаментозная терапия, так и среди пациентов, которым назначалась сочетанная медикаментозная и СИПАП-терапия: у всех по-прежнему регистрировались ЖНР. Однако мы видели количественные различия ЖНР при анализе их динамики (Таблица 10).

В группе пациентов с СОАС и ИБС количество одиночных ЖЭС в результате дополнения лечения СИПАП-терапией статистически значимо снижалось с  $2538,3 \pm 57,4$  до  $1788,4 \pm 49,7$  ( $p < 0.001$ ). Также статистически значимое снижение получено в количестве групповых ЖЭС с  $5,5 \pm 2,3$  до 0 ( $p = 0,028$ ).

Таблица 10 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) у пациентов с СОАС и ИБС без подъемов АД (n=31)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=25)			Медикаментозная+СИПАП-терапия (n=6)		
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	p	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	p
Одиночные ЖЭС, n /сут	2515,7±59,4	2321,6±42,1	0,062	2538,3±57,4	1788,4±49,7	<0,001*
Групповые ЖЭС, n /сут	5,1±2,4	4,9±0,8	0,229	5,5±2,3	-	0,028*
Пароксизмы ЖТ, n /сут	1,1±0,9	1,0±0,8	0,423	1,9±0,7	-	0,141

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

Следовательно, пациенты, которые получали только медикаментозную терапию, не демонстрировали значимого снижения количества ни одиночной ЖЭС, ни парной ЖЭС, ни пароксизмов неустойчивой ЖТ при контрольном суточном мониторинговании ЭКГ. При этом на фоне СИПАП-терапии подгруппа из 11 больных продемонстрировала изменение характера распределений ЖНР (ЖЭС исчезли ночью, также исчезли пароксизмы неустойчивой ЖТ).

### **3.5.3 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна, ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (группа 3)**

Анализ динамики картины суточного мониторингования в группе 3 показал результаты, сходные с результатами предшествующего анализа группы 2.

В группе 3 количество пациентов, у которых были выявлены после включения в исследование как одиночные ЖЭС, так и парные ЖНР, а также пароксизмы неустойчивой ЖТ, также осталось неизменным: у всех пациентов этой группы регистрировались ЖНР. Оно не менялось и среди пациентов, которым

назначалась только медикаментозная терапия, и среди пациентов, которым назначалась сочетанная медикаментозная и СИПАП-терапия. Однако, как и в предыдущей группе, мы видели количественные различия ЖНР при анализе их динамики (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика ЖНР на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) терапии у пациентов с СОАС, ИБС и АГ (группа 3, n=46)

Варианты ЖНР	Медикаментозная терапия (n=37)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=9)		p
	ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		ЖНР во время ХМ в начале наблюдения	ЖНР во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Одиночные ЖЭС, n /сут	3729,2±101,2	3311,4±99,7	0,059	3788,3±99,7	907,3±102,4	<0,001*
Групповые ЖЭС, n /сут	7,2±2,4	6,2±2,7	0,058	6,9±1,9	-	0,001*
Пароксизмы ЖТ, n /сут	3,9±1,2	3,7±1,1	0,391	3,8±1,5	-	0,01*

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

В группе пациентов с СОАС, АГ и ИБС количество одиночных ЖЭС в результате лечения статистически незначимо снижалось с 3729,2±101,2 до 3311,4±99,7 (p=0.059) при использовании только медикаментозной терапии и с 3788,3±99,7 до 907,3±102,4 (p<0.001) при дополнении лечения СИПАП-терапией. Также статистически значимое снижение (исчезновение аритмий) получено в количестве групповых ЖЭС с 6,9±1,9 до 0 (p=0,001) и в количестве пароксизмов ЖТ 3,8±1,5 до 0 (p=0,01).

Пациенты, получавшие только медикаментозную терапию (n=37), показали по результатам контрольного мониторинга ЭКГ достоверно меньшее количество всех ЖНР (см. таблицу 11). При этом пациенты, получавшие сочетанную (медикаментозную и СИПАП) терапию, как и больные из группы 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД), показали снижение общего количества ЖЭС за

счет их снижения ночью и полное отсутствие как парных ЖНР, так и пароксизмов неустойчивой ЖТ.

Следовательно, можно утверждать, что больные, случайным образом распределившиеся на подгруппы, не различались достоверно по исходному количеству одиночных и парных ЖЭС, а также они не различались по распространенности пароксизмов неустойчивой ЖТ. На фоне СИПАП-терапии в сочетании с медикаментозной терапией при контрольном суточном мониторинговании ЭКГ подгруппа из 9 пациентов продемонстрировала отчетливое изменение характера распределений ЖНР: как одиночные, так и парные ЖЭС исчезли ночью, пароксизмы неустойчивой ЖТ также не регистрировались.

### **3.5.4 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и артериальную гипертензию (группа 1, n=58)**

При анализе динамики распространенности синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости в группе 1 следует напомнить, что синусовая аритмия со значимыми паузами в этой группе пациентов была выявлена у 47 (81,0%) пациентов. У этих пациентов не было выявлено СА блокады 2 степени и эпизодов остановки СУ, и лишь у 2 больных (3,4%) была зарегистрирована АВ блокада 1 степени.

При низкой приверженности этих пациентов СИПАП-терапии (всего 11 пациентов, что составило 18,9%), тем не менее, можно сказать, что исходная распространенность синусовой аритмии в обеих подгруппах пациентов (и у находившихся на медикаментозной терапии, и у находившихся на сочетанной медикаментозной и СИПАП-терапии) была одинаковой и составила 38 (80,9%) пациентов для пациентов, получавших только медикаментозную терапию и 9 (81,9%) для пациентов, получавших сочетанную терапию. Исходно эпизодов СА блокады и остановки СУ у пациентов этой группы не было.

При динамическом наблюдении и контрольном суточном мониторинге ЭКГ через 10-14 дней в обеих подгруппах регистрировалась выраженная синусовая аритмия без значимых пауз в прежнем количестве у пациентов, получавших только медикаментозную коррекцию – 38 человек, что составляло 80,9%. Из 11 больных, которые получали сочетанную медикаментозную и СИПАП-терапию, исходно у 9 пациентов (81,9%) регистрировалась синусовая аритмия, после сочетанной терапии – у 5 (45,5%). АВ блокада 1 степени регистрировалась у 2 пациентов группы 1. Эти пациенты в дальнейшем случайным образом вошли в подгруппу пациентов, получавших только медикаментозную терапию и через 14 дней наблюдения не продемонстрировали какой-либо динамики при контрольном суточном мониторинге ЭКГ (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) терапии у пациентов с СОАС и АГ (группа 1, n=58)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=47)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=11)		p
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Синусовая аритмия, n / сут	38 (80,9)	38 (80,9)	1,0	9 (81,9)	5 (45,5)	0,125
СА блокада с паузами >2 сек, n / сут	-	-		-	-	
Остановка СУ, n / сут	-	-		-	-	
АВ блокада 1 степени, n / сут	2 (4,3)	2 (4,3)	1,0	-	-	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).						

При изучении нарушений ритма и проводимости пациентов с СОАС и АГ статистически значимых изменений найдено не было.

Таким образом, пациенты, случайным образом (по своей приверженности к СИПАП-терапии) разделенные на подгруппы, не различались достоверно по

распространенности синусовой аритмии. На фоне СИПАП-терапии подгруппа из 11 больных продемонстрировала изменение распространенности выраженной синусовой аритмии с 81,9% до 45,5%.

**3.5.5 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна и ишемическую болезнь сердца без подъемов артериального давления (группа 2, n=31)**

При анализе динамики распространенности этих же показателей (выраженной синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости) в группе 2 следует напомнить, что синусовая аритмия со значимыми паузами в этой группе пациентов была выявлена у 26 (83,8%) пациентов. У 4 пациентов этой группы (12,9% пациентов) также была выявлена СА блокада 2 степени и у 1 пациента – остановка СУ (3,2%). Также у 10 больных (32,3%) была зарегистрирована АВ блокада 1 степени, что достоверно выше по распространенности как для нарушений СА проводимости, так и для замедления АВ проводимости. При столь же низкой приверженности этих пациентов СИПАП-терапии, как и среди пациентов 1 группы (всего 6 пациентов выразили желание начать сочетанную терапию, что составило 19,4%), следует отметить, что исходная распространенность синусовой аритмии в обеих подгруппах пациентов (и у находившихся на медикаментозной терапии, и на сочетанной медикаментозной и СИПАП-терапии) также достоверно не различалась и составила соответственно 21 (84,0%) и 5 (83,3%) для этих подгрупп. Также в группе регистрировались нарушения сердечной проводимости (Таблица 13).

При динамическом наблюдении и контрольном суточном мониторинге ЭКГ через 10-14 дней в обеих подгруппах регистрировалась выраженная синусовая аритмия без значимых пауз в несколько меньшем количестве у пациентов, получавших только медикаментозную коррекцию – 19 пациентов (76,0%). Из 6

больных, которые получали сочетанную медикаментозную и СИПАП-терапию, исходно у 5 пациентов (83,3%) регистрировалась синусовая аритмия, после сочетанной терапии – у 4 (66,7%) – различия не были достоверными. Всего 3 пациента с СА блокадой 2 степени вошли в подгруппу, получавшую медикаментозную терапию и все они не продемонстрировали положительной динамики к концу наблюдения. Также динамики на фоне сочетанной терапии не продемонстрировал 1 пациент при контрольном суточном мониторинге ЭКГ.

Таблица 13 – Динамика синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС и ИБС без подъемов АД (группа 2, n=31)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=25)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=6)		p
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Синусовая аритмия, n / сут	21 (84,0)	19 (76,0)	0,5	5 (83,3)	4 (66,7)	1,0
СА блокада с паузами >2 сек, n / сут	3 (12,0)	3 (12,0)	1,0	1 (16,7)	1 (16,7)	1,0
Остановка СУ, n / сут	1 (4,0)	1 (4,0)	1,0	-	-	
АВ блокада 1 степени, n / сут	7 (28,0)	7 (28,0)	1,0	3 (50,0)	3 (50,0)	1,0

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

При изучении нарушений ритма и проводимости пациентов с СОАС и ИБС статистически значимых изменений найдено не было.

АВ блокада 1 степени регистрировалась у 10 пациентов группы 2, что достоверно чаще по сравнению с распространенностью этого нарушения проводимости в группе 1. Это вполне логично объяснить более частым использованием β-адреноблокаторов в группе 2 по сравнению с терапией группы 1. Такие пациенты в дальнейшем случайным образом вошли в подгруппу

пациентов, получавших только медикаментозную терапию и через 14 дней наблюдения не продемонстрировали какой-либо динамики при контрольном суточном мониторировании ЭКГ.

Таким образом, пациенты, случайным образом (по своей приверженности к СИПАП-терапии) разделенные на подгруппы, не различались достоверно по распространенности синусовой аритмии, хотя и имели тенденцию к ее нивелированию на фоне СИПАП-терапии. В этой же малочисленной подгруппе не удалось проследить отчетливого терапевтического эффекта СИПАП-терапии для СА блокады и остановки СУ в связи с явно низкой распространенностью этих нарушений проводимости.

### **3.5.6 Влияние терапии неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха на динамику синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости у пациентов, имеющих синдром обструктивного апноэ сна, ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию (группа 3, n=46)**

Анализ динамики распространенности выраженной синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости продемонстрировал крайне интересные результаты и в группе 3. Стоит вспомнить, что синусовая аритмия со значимыми паузами в этой группе пациентов была выявлена у 39 (84,8%) пациентов. У 7 пациентов этой группы (15,2% пациентов) также была выявлена СА блокада 2 степени (недостоверно выше при сравнении с пациентами группы 2) и у 2 больных – остановка СУ (4,34%, что несколько выше по сравнению с пациентами 2 группы).

Также у 15 больных (32,6%) была зарегистрирована АВ блокада 1 степени, что никак не отличало этих пациентов от больных группы 2, но было значимо выше при сравнении с распространенностью этого нарушения проводимости в группе 1.

По сути, низкая приверженность этих пациентов СИПАП-терапии была характерной для всех пациентов исследуемых групп, и в данном случае она также не превышала 20%. Лишь 9 пациентов дали согласие начать сочетанную терапию,

что составило 19,6% и практически не отличалось от значений комплаентности группы 2.

Важным является также факт, что исходная распространенность синусовой аритмии в обеих подгруппах пациентов (на медикаментозной терапии и на сочетании медикаментозной и СИПАП-терапии) достоверно не различалась и составила соответственно 31 (83,8%) и 8 (88,9%) для этих подгрупп, хотя для второй подгруппы распространенность была несколько выше. И в этой группе регистрировались нарушения сердечной проводимости (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика синусовой аритмии и нарушений сердечной проводимости на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с СОАС, ИБС и АГ (группа 3, n=46)

Варианты нарушений	Медикаментозная терапия (n=37)		p	Медикаментозная+ СИПАП-терапия (n=9)		p
	Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения		Кол-во во время ХМ в начале наблюдения	Кол-во во время ХМ через 10-14 дней наблюдения	
Синусовая аритмия, n/сут	31 (83,8)	31 (83,8)	1,0	8 (88,9)	6 (66,7)	0,5
СА блокада с паузами >2 сек, n / сут	5 (13,5)	5 (13,5)	1,0	2 (22,2)	-	0,5
Остановка СУ, n / сут	-	-		2 (22,2)	-	0,5
АВ блокада 1 степени, n / сут	8 (21,6)	8 (21,6)	1,0	7 (77,8)	7 (77,8)	1,0

Примечание: \* – изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

При изучении нарушений ритма и проводимости пациентов с СОАС, ИБС и АГ статистически значимых изменений найдено не было.

При контрольном суточном мониторинге ЭКГ через 10-14 дней в обеих подгруппах полностью сохранялась выраженная синусовая аритмия без значимых пауз у пациентов, получавших только медикаментозную коррекцию – 31 пациент (83,8%). Из 9 больных, которые получали сочетанную медикаментозную и СИПАП-терапию, исходно у 8 пациентов (88,9%) регистрировалась синусовая аритмия, после сочетанной терапии – у 6 (66,7%), однако различия не были

достоверными. Всего 5 пациентов (13,5%) с СА блокадой 2 степени вошли в подгруппу, получавшую медикаментозную терапию и все они также, как и в группе 2, не продемонстрировали положительной динамики к концу наблюдения. Из 2 пациентов с СА блокадой 2 степени, получавших сочетанную терапию, при контрольном суточном мониторинге ЭКГ эпизодов СА блокады 2 степени выявлено не было.

При случайном распределении 2 пациентов в подгруппы оба получали сочетанную СИПАП-терапию с хорошим эффектом при контрольном мониторинге, однако делать выводы о значимости этой динамики было бы некорректным из-за малочисленности выборки и, следовательно, некорректности таких выводов.

АВ блокада 1 степени регистрировалась у 15 пациентов группы 2 (всего 32,6%), что достоверно чаще по сравнению с распространенностью этого нарушения проводимости в группе 1 и практически идентично распространенности этой блокады в группе 2. Это вполне логично объяснить таким же частым использованием  $\beta$ -адреноблокаторов в группе 3 как и в группе 2 по сравнению с терапией группы 1. Эти пациенты в дальнейшем в соответствии с собственным выбором вошли в обе подгруппы и не продемонстрировали какого-либо значимого нивелирования нарушений проводимости при контрольном суточном мониторинге ЭКГ.

### **3.5.7 Возможности опции «индекс апноэ» и прогностическая ценность интервала QT/QTc в выявлении пациентов с высоким риском апноэ сна и желудочковым нарушением ритма у пациентов всех исследуемых групп**

Принимая гипотезу, что опция «индекс апноэ», отражая степень выраженности дыхательной синусовой аритмии, косвенным образом также отражает степени тяжести гипоксии и гипоксемии, были проанализированы межгрупповые различия этого показателя.

Достоверных межгрупповых различий между средними значениями «индекса апноэ» (AI, опция программы MedilogDarwin) между пациентами трех групп не было (Таблица 15). Зарегистрированные нами средние значения AI демонстрировали высокую выраженность дыхательной аритмии, однако достоверных количественных различий мы не получили. Тем не менее, у всех пациентов с СОАС были выявлены повышенные значения этого показателя, что позволяет использовать его как скрининговый показатель у пациентов с тяжелым СОАС.

Достоверных межгрупповых различий в значениях интервала QT/QTc при анализе этого показателя во время суточного мониторирования ЭКГ с использованием опции программы MedilogDarwin у всех пациентов на момент включения в исследование получено не было. Все средние значения этих интервалов были пограничными или находились на верхней границе нормальных референсных значений, но значимо не различались между собой, независимо от выбора формулы подсчета. При этом анализировались значения этих интервалов как по формуле Базетта, традиционно используемой при ЧСС 60-100 в мин, где  $QTc = QT / \sqrt{RR}$  (сек) или  $QTc = K * \sqrt{RR}$  (сек), где  $K = 0.37$  у мужчин и  $0.4$  для женщин, так и по формуле Фредерика (при ЧСС < 60 в мин):  $QTc = QT / 3 \sqrt{RR}$ . Попытки анализа этих интервалов с сопоставлением значений на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-терапии) также не позволили выявить значимых различий как между группами, так и между подгруппами.

Таблица 15 – Значения индекса апноэ (AI) опции оценки риска синдромов апноэ сна программы MedilogDarwin

Показатели	Группа 1: СОАС+АГ (n=58)	Группа 2: СОАС+ИБС (n=31)	Группа 3: СОАС+ИБС+АГ (n=46)
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), соб/час	60,5±20,4	65,3±15,3	69,2±11,7
Индекс апноэ (AI), соб/час	6,3±0,9	6,6±1,1	6,5±0,8
QT/QTc, мсек	449,2±9,4	451,1±8,9	455,1±7,2

### 3.6 Проспективное наблюдение пациентов в течение 12 месяцев

Для анализа распространенности нефатальных осложнений и сердечно-сосудистой смертности пациентов у всех пациентов с апноэ сна (n=135) наблюдение проводилось амбулаторно и в условиях стационара в течение 1 года. Нашей целью не являлась оценка эффективности терапии и адекватности ее коррекции независимыми лечащими врачами; также не оценивалась приверженность пациентов к лечению. Визиты происходили через 6 и 12 месяцев после верификации СОАС.

Из всех 135 пациентов с СОАС к 6 месяцам наблюдения приверженность СИПАП-терапию оставалась низкой: в группе 1 – 7 больных (5,2%), в группе 2 – 4 больных (2,9%) и в группе 3 – 7 больных (5,2%). Таким образом, из всех 135 пациентов, включенных нами в исследование, к 6 месяцам наблюдения были приверженными СИПАП-терапии лишь 18 пациентов (13,3%).

К 12 месяцам наблюдения приверженность к СИПАП-терапии также оставалась низкой. При проведении контрольного суточного мониторирования ЭКГ пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии не выявлялись. Ни у кого из пациентов (как на фоне только медикаментозной терапии, так и на фоне сочетанной медикаментозной и СИПАП-терапии) не регистрировались синкопальные состояния и случаи сердечно-сосудистой смерти. Осложнения течения кардиальной патологии также выявлены не были.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты исследования, с одной стороны, отвечают на большинство поставленных вопросов, с другой стороны – позволяют сформулировать дополнительные вопросы и создать основу для необходимости дополнительных дальнейших исследований.

Можно сказать, что распространенность СОАС и СЦАС среди наших пациентов по сути не разошлась с результатами исследований, которые оценивали структуру синдромов апноэ сна до нас. Исходя из имеющихся данных метаанализа 2017 года [43], в подавляющем большинстве случаев при обследовании пациента с подозрением на синдром апноэ сна диагностируется именно СОАС. Поскольку в наше исследование сознательно не включались пациенты с ХСН, нам представлялся очень важным анализ распространенности СЦАС и СОАС среди наших пациентов [15]

Среди наших больных не было ни одного случая СЦАС: у всех пациентов по результатам КРМ был выявлен именно СОАС. Этот факт важен, поскольку свидетельствует в пользу ассоциации «есть ХСН – есть СЦАС», и в данном случае мы можем в очередной раз сделать вывод о том, что среди пациентов с ИБС без ХСН и ГБ 1-3 стадии достоверно чаще регистрируется именно СОАС [15].

Прежде всего, следует отметить, что при скринировании пациентов мы сознательно не включали лиц в возрасте старше 75 лет. Именно старческий возраст пациентов с СОАС, имеющих также АГ и ИБС, не позволяет четко дифференцировать вклад СОАС и другой коморбидной патологии и, таким образом, осложняет патогенетический анализ ситуации, а значит – подбор этиотропной терапии [13].

С учетом того факта, что на сегодняшний день ряд крупных исследований демонстрируют связи синдромов апноэ сна с сердечно-сосудистыми событиями и риском сердечно-сосудистой и общей смертности [16, 53, 79, 84], актуальность и перспективность сочетанного обследования любого пациента с СОАС, ИБС и АГ не вызывает сомнений. Доказано, что риск нефатальных кардиальных осложнений

у этих пациентов высокий, поэтому их плановое оптимальное диагностическое обследование у кардиолога безусловно необходимо [10, 20, 34, 45, 50, 63, 64, 80, 85, 92, 98].

Тем не менее, риск ВСС у пациентов с синдромами апноэ сна на сегодняшний день широко дискутируется. Если в действующих сегодня Российских рекомендациях по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС [5] можно увидеть раздел об апноэ сна, то в европейских рекомендациях по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и риском ВСС 2022 года [68] такого раздела уже нет. Именно поэтому оценка риска ВСС является одной из наиболее актуальных задач при обследовании пациентов с СОАС и, таким образом, была одной из важных задач именно нашего исследования.

Также представляется важным тот факт, что при проведении анализа связи ЖНР и основных клинико-демографических параметров (пол, возраст, ИМТ, ИАГ, наличие СД 2 типа и ОИМ в анамнезе) была выявлена статистически значимая корреляция только для ИАГ. Количество одиночных ЖЭС у всех пациентов с СОАС и ИБС статистически значимо коррелировали с ИАГ, независимо от наличия АГ (прямая связь заметной тесноты по шкале Чеддока;  $\rho = 0,57$ ;  $p=0,001$ ; прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока;  $\rho = 0,463$ ;  $p=0,001$ ). При сопоставлении количества парных ЖЭС с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимой связи получено не было ( $p_1=0,67$ ;  $p_2=0,55$ ;  $p_3=0,15$ ;  $p_4=0,2$  соответственно). При этом сопоставление количества пароксизмов неустойчивой ЖТ с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС выявило статистически значимую корреляционную связь с ИАГ (прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока;  $\rho = 0,481$ ;  $p=0,006$ ). Эта корреляция представляется крайне важной, поскольку позволяет очертить группу риска ЖНР у пациентов с тяжелой формой СОАС изначально. Следовательно, при верификации такой формы СОАС при КРМ (ПСГ) этим больным показано проведение суточного мониторирования ЭКГ как можно быстрее [14].

У всех включенных пациентов регистрировались ЖНР в соответствии с дизайном нашего исследования. При определении структуры ЖНР у пациентов с синдромами апноэ сна (в нашем случае – у пациентов с СОАС) мы выявили как одиночную ЖЭС у пациентов группы 1 (СОАС+АГ), [4] так и ЖНР, квалифицируемые как потенциально злокачественные в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ, РКО «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» [53] у пациентов группы 2 (СОАС + ИБС без подъемов АД) и группы 3 (СОАС+ИБС+АГ) [14].

При количественном анализе структуры ЖНР в группе 1 (СОАС+АГ) мы видели лишь умеренное количество одиночных ЖЭС ( $539,4 \pm 13,6$  в сут) в достоверно ( $p < 0.001$ ) меньшем количестве. Ни парные, ни пароксизмальные ЖНР нами зарегистрированы не были. Такая картина вполне соответствует тому факту, что пациенты группы 1 были наиболее легкими пациентами, которые не имели скомпрометированный миокард. По сути, эти более молодые пациенты являлись группой риска для пациентов групп 2 и 3 [4].

В группе 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД) мы регистрировали как одиночные ЖЭС в достоверно ( $p < 0.001$ ) большем количестве ( $2525,6 \pm 64,7$  в сут, ), а также парные ЖЭС ( $5,6 \pm 2,4$  в сут), которые не регистрировались в группе 1. Кроме того, при обследовании пациентов этой группы были выявлены пациенты с неустойчивой ЖТ со средним значением  $1,8 \pm 1,2$  в сут, что также не регистрировалось у пациентов группы 1. Наличие нечастых парных ЖЭС и нечастых пароксизмов неустойчивой ЖТ безусловно привлекают интерес к этой группе с точки зрения оценки генеза электрической нестабильности миокарда желудочков. С этой же точки зрения представляют также интерес и результаты анализа структуры ЖНР в группе 3: у этих больных мы также регистрировали как одиночные ЖЭС в еще большем количестве ( $3735,4 \pm 105,3$  в сут), так и парные ЖЭС в небольшом количестве ( $7,1 \pm 2,3$  в сут). Кроме того, как и в группе 2 у пациентов этой группы были выявлены пароксизмы неустойчивой ЖТ ( $3,8 \pm 1,2$  в сут) [4].

Обе эти группы объединяет наличие ИБС как фонового заболевания, обуславливающего электрическую нестабильность миокарда желудочков. Таким образом, распространенная на сегодняшний день гипотеза о том, что СОАС сам по себе выполняет роль триггера у пациентов со скомпрометированным миокардом и способствует индукции наджелудочковых нарушений сердечного ритма, вполне объясняет полученные нами результаты и относительно ЖНР. Исходя из имеющихся в нашем случае фоновых патологий (в группе 2 – только ИБС, в группе 3 – и ИБС, и ГБ), вполне логичным является такое «нарастающее» количество парных ЖЭС и неустойчивых пароксизмов ЖТ. Вероятнее всего, именно поэтому СОАС не выделен в отдельный раздел в современных европейских рекомендациях как отдельное патологическое состояние, ассоциированное с риском именно ВСС. Очевидно, что при таком патогенетическом механизме речь идет об общей и сердечно-сосудистой смертности, но не о риске ВСС у пациентов с СОАС, как таковой. И, таким образом, полученные нами результаты анализа структуры ЖНР и распространенности жизнеугрожающих ЖНР полностью вписываются в современные рекомендации и стандарты ведения пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС.

В нашем исследовании у пациентов всех 3 групп средние значения QT/QTcне продемонстрировали достоверных межгрупповых различий на момент включения в исследование. Кроме того, все значения этих интервалов были пограничными или находились на верхней границе нормальных референсных значений (440-460 мсек) и значимо не различались между собой, независимо от выбора формулы подсчета (как по формуле Базетта, так и по формуле Фредерика). Такие значения интервала вполне можно объяснить одним из критериев невключения: пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса, удлиняющие интервал QT, не включались нами в исследование. Невключение таких пациентов в группы исследования было осознанным, поскольку нами оценивались именно первичные абсолютные значения интервала QTи первоначальный риск развития у пациентов ЖНР и ВСС.

Дальнейшие попытки анализа этих интервалов с сопоставлением их средних значений на фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-)

терапии также не выявили значимых различий как между группами, так и между подгруппами.

При этом нам показалась также крайне важной возможность использования дополнительной интегрированной опции «индекс апноэ» (AI) программы для интерпретации суточного мониторинга ЭКГ MedilogDarwin, поскольку в течение последних 10 лет ее популярность увеличилась. Разумеется, эта опция изначально не рассматривалась нами как альтернатива ПСГ и КРМ. Однако поскольку у всех пациентов, включенных в исследование, был верифицирован СОАС тяжелой степени при помощи КРМ как несомненного «золотого стандарта» диагностики синдрома апноэ сна, нам показалось значимым проанализировать также возможности этой опции в выявлении групп риска пациентов с синдромами апноэ сна. В соответствии с заявленными производителем (SchillerAG, Швейцария, MedilogDarwin, 2018 г.) диагностическими референсными значениями, мы считали критерием риска синдрома апноэ значение AI более 3 соб/час. Как уже упоминалось выше, в исследование нами включались пациенты с ИАГ по результатам КРМ от 31 до 44 соб/час, при этом в группе 1 (СОАС+АГ) ИАГ составил  $60.5 \pm 20.4$ , в группе 2 (СОАС+ИБС без подъемов АД) –  $65.3 \pm 15.3$ , а в группе 3 (СОАС+ИБС+АГ) –  $69.2 \pm 11.7$ . Все включенные пациенты, таким образом, имели СОАС тяжелой степени тяжести. Следовательно, принимая во внимание гипотезу, что опция «индекс апноэ», отражая степень выраженности дыхательной синусовой аритмии, косвенным образом также отражает степени тяжести гипоксии и гипоксемии, мы проанализировали межгрупповые различия и этого показателя. Нами не были получены достоверные межгрупповые различия между средними значениями AI (опции программы MedilogDarwin) в группе 1 (пациенты с СОАС+ГБ), группе 2 (пациенты с СОАС и ИБС без подъемов АД) и группе 3 (пациенты с СОАС, ИБС и ГБ). По сути, можно сказать, что зарегистрированные нами средние значения AI демонстрировали высокую выраженность дыхательной аритмии во всех трех обследуемых группах, что вполне понятно, поскольку все участники нашего исследования имели СОАС тяжелой степени тяжести [14, 4].

Совершенно понятно, исходя из полученных нами результатов сравнения, что опция «апноэ сна, AI», не являясь диагностической альтернативой ни ПСГ, ни КРМ, позволяет провести скрининг тяжелого синдрома апноэ сна и рекомендовать пациенту проведение КРМ (ПСГ). По сути, используя эту опцию, мы можем выделить пациентов в группу риска СОАС при соответствующих клинических проявлениях (дневная сонливость) и типичных результатах инструментального обследования (преобладание НСР и подъемов АД в ночные часы). Мы не можем утверждать, что такие же скрининговые возможности эта опция продемонстрирует и для легкой степени тяжести СОАС, а также для СОАС средней степени тяжести, поскольку, вполне вероятно, у этих пациентов не будет выраженной синусовой брадиаритмии с последующей компенсаторной тахикардией. Однако полученные нами повышенные значения AI у всех пациентов с тяжелой формой СОАС, ИБС без ХСН и ГБ 1-3 стадии позволяют утверждать, что пациентам с AI более 3 по результату суточного мониторирования ЭКГ показано проведение КРМ [14].

В нашей работе также уделено большое внимание тактике и терапевтическим подходам к таким пациентам [44].

Стоит отметить, что ни у одного из пациентов с ЖНР, ИБС и АГ не было выявлено микроглотии и увеличенного небного язычка. Эти анатомические особенности в целом встречаются в популяции нечасто, в нашем исследовании мы их не зарегистрировали ни разу. Ни одному из этих больных (n=135) не потребовалось лечение с помощью ротового аппликатора или хирургическая коррекция. Таким образом, единственными возможными причинами для ЖНР у наших пациентов являлась тяжелая степень СОАС неанатомического характера, а вариантами терапии для наших пациентов были медикаментозная терапия и СИПАП-терапия [44, 71, 81].

На фоне медикаментозной и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии мы отмечали различную динамику ЖНР. В группе 1 у пациентов, получавших только медикаментозную терапию (n=47), мы зарегистрировали картину суточного мониторирования ЭКГ, схожую с картиной ХМ у пациентов, получавших сочетанную (медикаментозную и СИПАП-) терапию: выявлено

достоверное ( $p < 0.001$ ) снижение общего количества ЖЭС за счет нивелирования ночных ЖЭС.

В группах 2 и 3, куда входили пациенты с ИБС без подъемов АД и с ИБС с АГ соответственно, мы наблюдали более интересную картину динамики суточного мониторирования ЭКГ. У пациентов и группы 2, и группы 3 все пациенты ( $n=62$ ), получавшие только медикаментозную терапию, продемонстрировали значимое снижение количества одиночной и парной желудочковой экстрасистолии. При этом пациенты обеих групп, получавшие как медикаментозную, так и СИПАП-терапию, продемонстрировали достоверное ( $p < 0.001$ ) снижение как одиночной и парной желудочковой экстрасистолии, так и отсутствие редких пароксизмов неустойчивой ЖТ ( $p < 0.001$ ). Таким образом, наше исследование полностью проиллюстрировало значимость СИПАП-терапии для коррекции ЖНР у пациентов с СОАС, АГ и ИБС без явлений ХСН.

Также одной из важных задач исследования была оценка возможности использования  $\beta$ -адреноблокаторов как препаратов, индуцирующих нарушения сердечной проводимости при наличии СОАС как дополнительного триггерного фактора [11, 37]. Этот вопрос представляется чрезвычайно важным с практической точки зрения, поскольку у пациентов с СОАС нарушения сердечной проводимости не являются редкостью и без назначения  $\beta$ -адреноблокатора. Именно поэтому сочетание СОАС с ИБС представляется изначально неблагоприятным с точки зрения потенциального ухудшения проводимости на фоне терапии этим классом препаратов [14].

С одной стороны, была проанализирована структура и распространенность нарушений сердечной проводимости у пациентов, получавших стандартную кардиотропную (гипотензивную и антиангинальную) терапию. С учетом того факта, что в группе 2 (СОАС+ ИБС без подъемов АД) и группе 3 (СОАС+ИБС+ГБ) назначение  $\beta$ -адреноблокаторов происходило достоверно чаще (83.9% и 100.0% соответственно, что патогенетически обосновано и оправдано), анализ распространенности нарушений сердечной проводимости именно в этих группах представлял наибольший интерес. Полученные нами результаты исследования

продемонстрировали достоверно ( $p < 0.001$ ) более частую распространенность СА блокады 2 степени в группах 2 (4; 12.9%) и 3 (7, 15.2%) и остановки СУ (1; 3.2% и 2; 4.3% соответственно) по сравнению с пациентами группы 1. Кроме того, в этих группах достоверно ( $p < 0.001$ ) чаще была распространенность АВ блокады 1 степени (32.3% и 32.6% соответственно) по сравнению с результатами группы 1 (3.4%). Такая высокая распространенность в этих группах нарушений сердечной проводимости вполне логична: СОАС, выполняя роль триггера в индукции «рефлекса ныряльщика» на фоне постоянной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, неизбежно реализовывал нарушения проводимости у пациентов с неинтактным миокардом. Таким образом, вопрос о возможности продолжения терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у таких пациентов является актуальным и важным. Совершенно понятно, что в подобной ситуации на практике возникает необходимость либо отменить терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, что нередко невозможно при наличии тяжелой ИБС, либо оценить возможность СИПАП-терапии для решения вопроса о возможности нивелирования избыточного угнетения сердечной проводимости.

К сожалению, небольшая (менее 20%) приверженность пациентов к СИПАП-терапии не позволила в полной мере ярко продемонстрировать возможности СИПАП-терапии для нивелирования угнетения сердечной проводимости при сочетанной терапии. Тем не менее, полученные нами данные представляют большой интерес даже при наличии статистически значимых различий в подгруппах малого размера.

Несмотря на то, что за счет случайного (по собственному желанию) распределения пациентов в группу только медикаментозной или сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии мы не могли обеспечить достаточного для статического анализа количества пациентов в сочетанной терапии. И можем лишь констатировать, что у 3 пациентов через 14 дней 4-часовой СИПАП-терапии мы не регистрировались ни эпизодов СА блокады, ни остановки СУ. При этом ни у одного пациента не регистрировались паузы более 3 сек при контрольном суточном мониторинге ЭКГ на фоне терапии, независимо от ее вида.

При этом как у приверженных СИПАП-терапии пациентов групп 2 и 3, так и у неприверженных СИПАП-терапии пациентов всех групп мы не видели нивелирования АВ блокады. Тем не менее, прогрессирования АВ блокады 1 степени мы также не регистрировали: ни у одного из пациентов с АВ блокадой 1 степени на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами не регистрировались эпизоды АВ блокады 2 и 3 степени [14].

В заключение следует сказать, что среди наших пациентов не было случаев ВСС за период краткосрочного (6 месяцев) наблюдения наших пациентов. Безусловно, небольшое количество пациентов, которые в соответствии со своим желанием вошли в группу приверженных СИПАП-терапии пациентов, продемонстрировали обнадеживающие результаты этой терапии для нивелирования нарушений СА проводимости. Тем не менее, для обоснования СИПАП-терапии как рутинного терапевтического подхода, нивелирующего нарушения СА проводимости на фоне постоянного приема  $\beta$ -адреноблокаторов, необходимы более многочисленные исследования. На данный момент можно лишь сказать, что сочетанное использование медикаментозной и СИПАП-терапии позволяет с большей уверенностью сохранить постоянный прием препаратов с отрицательным дроно- и батмотропным эффектом [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ассоциация синдромов апноэ сна и кардиологической симптоматики является очевидной. Эта связь имеет большое значение в практической кардиологии, поскольку распространенность как апноэ сна, так и фоновых состояний, нередко сочетающихся с нарушениями дыхания ночью (АГ, ИБС и другие формы кардиопатий), довольно велика.

Наибольшую распространенность и, следовательно, актуальность, следует отметить для СОАС, АГ и ИБС в их сочетаниях. У любого пациента с СОАС по мере «старения» с течением времени дыхательные нарушения ночью будут неизбежно прогрессировать, что будет ухудшать характер течения всех трех патологических состояний. В связи с этим имеется большое количество публикаций, посвященных оценке распространенности фатальных и нефатальных осложнений у пациентов с СОАС.

Судя по результатам публикаций, можно сказать, что различная распространенность ЖНР связана как с различной степенью СОАС у пациентов, так и с фоновой патологией и индивидуальным вегетативным статусом пациента, что явно определяет выраженность компенсаторной гиперсимпатикотонии и, вероятнее всего, характер нарушений сердечного ритма.

Если исходить из тезиса, что все три составляющие (степень гипоксии за счет тяжести СОАС, степень компенсаторной гиперсимпатикотонии за счет статуса пациента и фоновое заболевание) влияют на структуру нарушений сердечного ритма, то все дальнейшие исследования должны проводиться с четким «выравниванием» исследованных групп сравнения по всем трем звеньям патогенеза.

По всей видимости, исходя как из российских, так и из европейских рекомендаций по тактике ведения пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и профилактике ВСС, речь идет скорее о хронической патологии, на фоне которой возникают НСР различной степени тяжести, чем о реальном риске ВСС с доказанными жизнеугрожающими ЖНР.

## ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с ЖНР, АГ и ИБС без ХСН и дыхательными расстройствами в ночные часы (n=135) был верифицирован СОАС по результатам КРМ. СЦАС не выявлен.

2. У всех пациентов- участников исследования зарегистрированы одиночные ЖЭС. Все пациенты с СОАС и ИБС (n=77), независимо от наличия АГ, демонстрировали достоверно ( $p<0.001$ ) большее их количество по сравнению с больными с АГ и без ИБС. При этом у пациентов с СОАС и ИБС, независимо от наличия АГ, достоверно чаще регистрировались потенциально злокачественные ЖНР: парные ЖЭС ( $p<0.001$ ) и пароксизмы ЖТ ( $p<0.001$ ). Количество одиночных ЖЭС у пациентов с СОАС и ИБС статистически значимо коррелировало с ИАГ, независимо от наличия АГ (прямая связь заметной тесноты по шкале Чеддока:  $p=0,57$ ;  $p=0.01$ ; прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока:  $p=0.463$ ;  $p=0,001$ ). При сопоставлении количества парных ЖЭС с возрастом, ИМТ, ИАГ, средней сатурацией в группе больных с СОАС и ИБС статистически значимой связи получено не было ( $p_1=0,67$ ;  $p_2=0,55$ ;  $p_3=0,15$ ;  $p_4=0,2$  соответственно). Сопоставление количества пароксизмов неустойчивой ЖТ с этими показателями у больных с СОАС и ИБС выявило статистически значимую корреляционную связь с ИАГ (прямая связь умеренной частоты по шкале Чеддока:  $p=0,481$ ;  $p=0,006$ ).

3. Дополнительная опция «апноэ сна» с определением АІ (индекса апноэ) при проведении ХМ позволяет выделить пациентов с риском СОАС тяжелой степени (n=135; 100%).

4. У всех пациентов с ЖНР и тяжелой степенью СОАС (n=135; 100%) значения интервала QT/QTc были погранично высокими и достоверно не различались, независимо от наличия АГ и ИБС без ХСН.

5. Использование сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у пациентов с ЖНР, СОАС тяжелой степени и АГ позволяет достоверно ( $p<0.001$ ) снизить количество одиночных ЖЭС. Сочетанная терапия также позволяет достоверно ( $p<0.001$ ) снизить количество парных ЖЭС у пациентов с ИБС без

ХСН, независимо от наличия АГ ( $p=0.028$  и  $p=0.001$  соответственно). У пациентов с СОАС тяжелой степени, ИБС и АГ сочетанная терапия позволяет достоверно снизить количество пароксизмов неустойчивой ЖТ ( $p= 0.01$ ).

6. Назначение и продолжительное (12 месяцев) использование  $\beta$ -адреноблокаторов в рамках как медикаментозной, так и сочетанной (медикаментозной и СИПАП-) терапии у всех пациентов с ЖНР и СОАС тяжелой степени не влияло на распространенность АВ блокады и СА блокады, независимо от наличия АГ и ИБС без явлений ХСН ( $p= 0.5$ ;  $p=1.0$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СОАС тяжелой степени и ИБС без ХСН показано проведение суточного мониторирования ЭКГ для исключения потенциально опасных ЖНР (парная ЖЭС, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия).

2. При возможности выбора пациентам с АГ и ИБС и подозрением на синдром апноэ сна тяжелой степени стоит проводить суточное мониторирование ЭКГ с опцией «апноэ сна» и возможностью определения AI (индекса апноэ) для скринингового определения показаний к КРМ.

3. При наличии ЖНР у пациентов с ИБС без ХСН и тяжелой формой СОАС сочетания (В- адреноблокаторы + СИПАП- терапия) может эффективно и безопасно использовать для снижения количества коррекции ЖНР, не усугубляя нарушения синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония

БИПАП-терапия – терапии, варианта создания двухфазное положительное давление в дыхательных путях (Biphasic positive airway pressure)

ВГД – внутригрудное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЦ – дыхательный центр

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИАГ (IAH) – индекс апноэ-гипопноэ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантированный кардиовертер- дефибриллятор

ИМТ – индекс массы тела

КРМ – кардиреспираторное мониторирувание

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ННР – наджелудочковые нарушения сердечного ритма

НРС – нарушения ритма сердца

ПНС – парасимпатическая нервная система

СИПАП-терапия – неинвазивной вентиляции с постоянным положительным давлением воздуха (Continuous Positive Airway Pressure)

СНС – симпатическая нервная система

СОАС, OSAS – синдром обструктивного апноэ сна

СЦАС, CSAS – синдром центрального апноэ сна

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖ – фибрилляция желудочков

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксельрод, А.С. Риск внезапной сердечной смерти: желудочковые аритмии, синдром обструктивного апноэ сна / А.С. Аксельрод, А.Д. Пальман, Е.Д. Фими́на // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 11–17.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество. – Москва, 2020. – 136 с.
3. Бузунов, Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Учебное пособие для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда. – Москва, 2010. – 82 с.
4. Желудочковые нарушения ритма у больных с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна / Е.Д. Фими́на, К.В. Сорокина, А.Д. Пальман [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 537–541. – doi: 10.17116/kardio202114061537.
5. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество. – Москва, 2020. – 145 с.
6. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Ю. Литвин, И. Е. Чазова, Е. М. Елфимова [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2024. – № 3. – С. 6–27.
7. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2018. – 247 с.
8. Пальман, А.Д. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна в амбулаторной практике / А.Д. Пальман // Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. – М.: Медфорум, 2016. – С. 590-614.
9. Пальман, А.Д. Желудочковые нарушения ритма сердца у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и их эффективное немедикаментозное

лечение / А. Д. Пальман, А. С. Аксельрод // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 2. – С. 165–170.

10. Пальман, А.Д. Нарушения ритма сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне / А.Д. Пальман, А.Ш. Думикян, Е.В. Хмелькова // Актуальные проблемы сомнологии: Тезисы докладов 2-й Всероссийской конференции. – Москва, 2000. – С. 70.

11. Пальман, А.Д. Случай эффективной коррекции нарушений проводимости, связанных с синдромом обструктивного апноэ во сне / А.Д. Пальман, С.А. Сучкова, Н.А. Плаксина // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. – М.: Русский врач, 2002. – С. 227-231.

12. Распространенность и факторы риска дыхания Чейна-Стокса у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / К.В. Сорокина, М.Г. Полтавская, Е.Д. Фими́на [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 530–536. – doi: 10.17116/kardio202114061530.

13. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных терапевтического стационара: клинико-эпидемиологическое исследование / А.Д. Пальман, А.Л. Чуранов, А.С. Лишута [и др.] // Клиническая геронтология. – 2001. – № 12. – С. 15–18.

14. Фими́на, Е.Д. Роль синдрома обструктивного апноэ сна в возникновении желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.Д. Фими́на, А.Д. Пальман, А.С. Аксельрод // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 133–136. – doi: 10.17116/kardio202215021133.

15. Фими́на, Е.Д. Желудочковые нарушения сердечного ритма у пациентов с синдромами апноэ сна: какова оптимальная терапия? / Е.Д. Фими́на, А.Д. Пальман, А.С. Аксельрод // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 17, № 6. – С. 660–669.

16. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования

врачей / А.С. Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л. Сыркин ; под ред. А.Л. Сыркина. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2021. – 178 с.

17. Эффективность комплексной медикаментозной терапии и СРАР-терапии у пациентов с артериальной гипертонией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна / З.Н. Сукмарова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, А.Н. Рогоза // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 40.

18. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in a cohort of elderly adults with newly diagnosed obstructive sleep apnea / F. Onen, S.H. Onen, M. Le Vaillant [et al.] // Sleep Breath. – 2023. – Vol. 27(5). – P. 1847–1855. – doi: 10.1007/s11325-023-02795-3.

19. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome—A Literature Review / A.L. Platon, C.G. Stelea, O. Boișteanu [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol. 59(8). – P. 1459. – doi: 10.3390/medicina59081459.

20. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic link and clinical implications / S.A. Di Fusco, C. Pignalberi, L. Santini [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2020. – Vol. 57(3). – P. 387–397. – doi: 10.1007/s10840-020-00707-z.

21. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / X. Zhao, Z. Xie, Y. Chu [et al.] // Clin Cardiol. – 2012. – Vol. 35. – P. 559–564.

22. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project) / S.K. Namtvedt, A. Randby, G. Einvik [et al.] // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 108(8). – P. 1141–1146.

23. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy / J. Harbison, P. O`Reilly, W.T. McNicholas [et al.] // Ibid. – 2000. – Vol. 118(3). – P. 591–595.

24. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators / T. Zeidan-Shwiri, D. Aronson, K. Atoll [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8(5). – P. 657–662.

25. Circadian variation of defibrillator shocks in patients with chronic heart failure: the impact of Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnea / T. Bitter, H. Fox, Z. Dimitriadis [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176(3). – P. 1033–1035.
26. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomized controlled trial / C.S. Pepperell, J.C. Kohler, M. [et al.] // *J. Sleep. Res.* – 2009. – Vol. 18. – P. 329–336.
27. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients / F. Roche, J.C. Barthélémy, M. Garet [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2005. – Vol. 28(8). – P. 819–825.
28. Continuous positive airway pressure treatment reduces ventricular arrhythmias in obstructive sleep apnea patients with nocturnal dominance of arrhythmias and severe desaturations / D. Domaradzki, J. Lelakowski, M. Koniecznyńska, P.T. Matusik // *Pol Arch Intern Med.* – 2022. – Vol. 132(6). – P. 16236. – doi: 10.20452/pamw.16236.
29. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome / T. Nakamura, K. Chin, R. Hosokawa [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125(6). – P. 2107–2114.
30. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea / R.D. McEvoy, N.A. Antic, E. Heeley [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375(10). – P. 919–931. – doi: 10.1056/NEJMoa1606599.
31. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea / A.S. Game, D.E. Howard, E.J. Olson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352(12). – P. 1206–1214.
32. Dempsey, J.A. Central sleep apnea: misunderstood and mistreated! / J.A. Dempsey // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – F1000 Faculty Rev-981. – doi: 10.12688/f1000research.18358.1.
33. Detailed patient information explaining the importance of healthy sleep and treatment options for sleep disorders // American Academy of Sleep Medicine. – URL: <https://aasm.org/clinical-resources/patient-info/>. – Текст : электронный.
34. Diamond, J.A. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease / J.A. Diamond, H. Ismail // *Clin Geriatr Med.* – 2021. – Vol. 37(3). – P. 445–456. – doi: 10.1016/j.cger.2021.04.006.

35. Donovan, L.M. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep apnea: analyses from the sleep heart health study cohort / L.M. Donovan, V.K. Kapur // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39, № 7. – P. 1353–1359. – doi: 10.5665/sleep.5962.
36. Dursunoglu, D. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension / D. Dursunoglu, N. Dursunoglu // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8(5). – P. 478–483.
37. Effect of beta-blocker therapy on heart rate response in patients with hypertension and newly diagnosed untreated obstructive sleep apnea syndrome / J. Wolf, J. Drozdowski, K. Czechowicz [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 202. – P. 67–72.
38. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized control trial / F. Barbe, J. Duran-Cantolla, M. Sanchez-de-la-Torre [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307(20). – P. 2161–2168.
39. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea / C.M. Ryan, K. Usui, J.S. Floras, T.D. Bradley // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60(9). – P. 781–785.
40. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients / J.L. Pepin, J. Krieger, D. Rodenstein [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1999. – Vol. 160. – P. 1124–1129.
41. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients / H. Abe, M. Takahashi, H. Yaegashi, [et al.] // *Heart Vessels*. – 2010. – Vol. 25. – P. 63–69.
42. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea / J.F. Garvey, M.F. Pengo, P. Drakatos, B.D. Kent // *J Thorac Dis*. – 2015. – Vol. 7. – P. 920–929.
43. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoe / W. Randerath, J. Verbraecken, C.A.L. de Raaff [et al.] // *Eur Respir Rev*. – 2021. – Vol. 30 (162). – P. 210200.
44. Floras, J.S. Obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure and treatment of hypertension / J.S. Floras // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 763(Pt A). – P. 28–37. – doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.024.

45. Gamer, A.K. Arrhythmia in sleep apnea / A.K. Gamer, C. Grebmer // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2024. – Vol. 35(3). – P. 193–198. – doi: 10.1007/s00399-024-01031-z.
46. Gleeson, M. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea / M. Gleeson, W.T. McNicholas // *Eur Respir Rev.* – 2022. – Vol. 31(164). – P. 210256. – doi: 10.1183/16000617.0256-2021.
47. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S.J. Connolly, R.A. Winkle // *Am J Cardiol.* – 1983. – Vol. 52. – P. 490–494.
48. Hoffsten, V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea / V. Hoffsten, S. Mateika // *Chest.* – 1994. – Vol. 106(2). – P. 466–471.
49. Is obstructive sleep apnea associated with ventricular tachycardia? A retrospective study from the National Inpatient Sample and a literature review on the pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea / Amr Ssalama, A. Abdullah, A. Wahab [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41(12). – P. 1543–1547.
50. Laczay, B. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review / B. Laczay, M.D. Faulx // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10(17). – P. 3785. – doi: 10.3390/jcm10173785.
51. Lee, J.J. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome / J.J. Lee, K.M. Sundar // *Lung.* – 2021. – Vol. 199. – P. 87–101.
52. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study / J. Marin, J. Santiago, J. Varrizo [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1046–1053.
53. May, A.M. OSA and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights / A.M. May, D.R. Van Wagoner, R. Mehra // *Chest.* – 2017. – Vol. 151(1). – P. 225–241.
54. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea / F. Olmetti, M.T. La Rovere, E. Robbi [et al.] // *Sleep Med.* – 2008. – Vol. 9 (5). – P. 475–480. – doi: 10.1016/j.sleep.2007.08.015.

55. Nocturnal cardiac arrhythmias in heart failure with obstructive and central sleep apnea / C.M. Horvath, C. Fisser, J.S. Floras [et al.] // *Chest*. – 2024. –doi: 10.1016/j.chest.2024.08.003.
56. Novel phrenic nerve stimulator treats Cheyne-Stokes respiration: polysomnographic insights / A.R. Schwartz, F.P. Sgambati, K.J. James [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 817–820. – doi: 10.5664/jcsm.8328.
57. Obstructive hypopnea sleep apnea syndrome in the elderly / I. Sahnoun, I. Moussa, R. Ghériani [et al.] // *Pan Afr Med J*. – 2023. – Vol. 44. – P. 78. – doi: 10.11604/pamj.2023.44.78.36607.
58. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? / N. Shah, S. Redline, H. Klar Yaggi [et al.] // *Sleep Breath*. – 2013. – Vol. 17(2). – P. 819–826. – doi: 10.1007/s11325-012-0770-7.
59. Obstructive sleep apnea and cardiac mechanics: how strain could help us? / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi, G. Mancina // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol. 26(4). – P. 937–945.
60. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association / Y. Yeghiazarians, H. Jned, J.R. Tietjens [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (3). – P. 56–67.
61. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10,701 adults / A.S. Gami, E.J. Olson, W.K. Shen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62(7). – P. 610–616.
62. Obstructive Sleep Apnea as a Predictor of Arrhythmias in 24-h ECG Holter Monitoring / Urbanik D., Gac P., Martynowicz H. [et al.] // *Brain Sci*. – 2021. – Vol. 11(4). – P. 486.
63. Obstructive Sleep Apnea as a Predictor of Arrhythmias in 24-h ECG Holter Monitoring / D. Urbanik, P. Gać, H. Martynowicz [et al.] // *Brain Sci*. – 2021. – Vol. 11(4). – P. 486. – doi: 10.3390/brainsci11040486.
64. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases / C. Fava, M. Montagnana, E.J. Falavero [et al.] // *Semin Thromb Hemost*. – 2011. – Vol. 37(3). – P. 280–297. – doi: 10.1055/s-0031-1273092.

65. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias / J. Martí-Almor, J. Jiménez-López, B. Casteigt [et al.] // *Curr Cardiol Rep.* – 2021. – Vol. 23(3). – P. 20. – doi: 10.1007/s11886-021-01445-y.
66. Obstructive sleep apnoea and cardiac arrhythmias (OSCA) trial: a nested cohort study using injectable loop recorders and Holter monitoring in patients with obstructive sleep apnoea / H. He, T. Lachlan, N. Chandan [et al.] // *BMJ Open.* – 2023. – Feb 15. – Vol. 13(2). – P. e070884. – doi: 10.1136/bmjopen-2022-070884.
67. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates / E. Vizzardi, E. Sciatti, I. Bonadei [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 490–500.
68. Pocket Guidelines on Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. ESC Pocket Guidelines 2022. – URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-derivative-products/Pocket-Guidelines/Ventricular-Arrhythmias-and-Sudden-Cardiac-Death>. – Текст : электронный.
69. Positive pressure therapy in patients with cardiac arrhythmias and obstructive sleep apnea / G.N. Dediu, S. Dumitrache-Rujinski, R. Lungu [et al.] // *Pneumologia.* – 2015. – Vol. 64(1). – P. 18–22.
70. Prevalence and predictors of arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea / A.S. Almeneessier, N. Alasousi, M.M. Sharif [et al.] // *Sleep Sci.* – 2017. – Vol. 10(4). – P. 142–146.
71. Quality of Life in Youth With Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Treated With Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy / M.K. Lynch, L.C. Elliott, K.T. Avis [et al.] // *Behav Sleep Med.* – 2019. – Vol. 17(3). – P. 238–245. – doi: 10.1080/15402002.2017.1326918.
72. Read, N. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome / N. Read, C. Jennings, A. Hare // *Emerg Top Life Sci.* – 2023. – Vol. 7(5). – P. 467–476. – doi: 10.1042/ETLS20180939.
73. Recovery of alertness after CPAP in apnea / J. Lamphere, T. Roehrs, R. Wittig [et al.] // *Chest.* – 1989. – Vol. 96(6). – P. 1364–1367. – doi: 10.1378/chest.96.6.1364.

74. Redline, S. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease / S. Redline, A. Azarbarzin, Y. Peker // *Nat Rev Cardiol.* – 2023. – Vol. 20, № 8. – P. 560–573. – doi: 10.1038/s41569-023-00846-6.
75. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter / K. Monahan, J. Brewster, L. Wang [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110(3). – P. 369–372.
76. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning / T.E. Weaver, G. Maislin, D.F. Dinges [et al.] // *Ibid.* – 2007. – Vol. 30(6). – P. 711–719.
77. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea / J.W. Shepard Jr, M.W. Garrison, D.A. Grither, G.F. Dolan // *Chest.* – 1985. – Vol. 88. – P. 335–340.
78. REM-Predominant Obstructive Sleep Apnea in Patients with Coronary Artery Disease / B. Balcan, Y. Celik, J. Newitt [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11(15). – P. 440.
79. Rossi, V.A. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm / V.A. Rossi, M. Stradling, M. Kohler // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1439–1451.
80. Sahadevan, J. Treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiac arrhythmias / J. Sahadevan, D. Srinivasan // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2012. – Vol. 14(5). – P. 520–528. – doi: 10.1007/s11936-012-0201-x.
81. Sanna, A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS): Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy and other positive-pressure devices / A. Sanna // *Med Lav.* – 2017. – Vol. 108(4). – P. 283–287. – doi: 10.23749/mdl.v108i4.6413
82. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications / M.J. Sateia // *Chest.* – 2014. – Vol. 146(5). – P. 1387–1394. – doi: 10.1378/chest.14-0970.
83. Severity of sleep apnea syndrome correlates with burden of ventricular tachyarrhythmias in unselected ICD patients / F. Anselme, T. Maounis, G. Mantovani [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10(5). – P. 190.

84. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a population study / F.D. Cintra, R.P. Leite, L.J. Storti [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2014. – Vol. 103(5). – P. 368–374.
85. Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death / J.N. Blackwell, M. Walker, P. Stafford [et al.] // *Circ Rep.* – 2019. – Vol. 1(12). – P. 568–574. – doi: 10.1253/circrep.cr-19-0085.
86. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation / Y. Koshino, M. Stash, Y. Katayose [et al.] // *J Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(2). – P. 211–216.
87. Sleep heart study reading center manual of operations / Sleep Heart Health Study Research Group. – Seattle. WA: SHHS Coordinating Center, 1995.
88. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy / A.G. Tikian, C. Guilleminault, J.S. Schroeder [et al.] // *Am J Med.* – 1977. – Vol. 63. – P. 348–358.
89. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator / J. Fichter, D. Bauer, S. Arampatzis [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122(2). – P. 558–561.
90. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease / H. Schäfer, U. Koehler, T. Ploch, J.H. Peter // *Chest.* – 1997. – Vol. 111, № 2. – P. 387–393. – doi: 10.1378/chest.111.2.387.
91. Sudden Cardiac Death: A Systematic Review / A.P. Jaramillo, M. Yasir, N. Iyer [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(8). – P. e42859. – doi: 10.7759/cureus.42859.
92. Temporal association of ventricular arrhythmias and respiratory events in heart failure patients with central sleep apnoea / V. Guenzler, M. Arzt, M. Grimm [et al.] // *Sleep Med.* – 2024. – Vol. 118. – P. 59–62. – doi: 10.1016/j.sleep.2024.04.002.
93. The association between nocturnal cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing: The DREAM Study / B.J. Selim, B.B. Koo, L. Qin [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2016. – Vol. 12(6). – P. 829–837.
94. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA / N.A. Antic, P. Catcheside, C. Buchan [et al.] // *Sleep.* – 2011. – Vol. 34(1). – P. 111–119. – doi: 10.1093/sleep/34.1.111.

95. The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Premature Ventricular Contractions and Ventricular Wall Stress in Patients with Heart Failure and Sleep Apnea / S. Seyis, A.K. Usalan, I. Rencuzogullari [et al.] // *Can Respir J.* – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 2027061. – doi: 10.1155/2018/2027061.
96. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: Data from a randomized controlled trial / V.A. Rossi, A.C. Stoewhas, G. Camen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(17). – P. 2206–2212. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs073.
97. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects / G. Camen, C.F. Clarenbach, A.C. Stwhas [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2013. – Vol. 113(2). – P. 489–496.
98. The impact of continuous positive airway pressure on cardiac arrhythmias in patients with sleep apnea / P.C. Varga, H.S. Rosianu, Ş.C. Vesa [et al.] // *J Res Med Sci.* – 2020. – Vol. 25. – P. 42. – doi: 10.4103/jrms.JRMS\_677\_18.
99. Thoonsen, H. Obstructive sleep apnoea / H. Thoonsen, J.Z. Van der, P.N. Hoogeboom // 2019. – Vol. 163. – P. D3399.
100. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea / C.M. Ryan, S. Juvet, R. Leung, T.D. Bradley // *Chest.* – 2008. – Vol. 133(4). – P. 934–940.
101. Ventricular Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea / M. Rita, A. Leonor, M. Dinis [et al.] // *Curr Cardiol Rev.* – 2019. – Vol. 15(1). – P. 64–74.
102. Wiehand, L. Obstructive sleep apnea / L. Wiehand, C.W. Zwillich // *Dis Mon.* – 1994. – Vol. 40 (4). – P. 197–252.
103. Zipes, D. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias / D.P. Zipes // *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* / J. Jalife. – eds. 2<sup>nd</sup>. – Philadelphia, 1995. – P. 441–454.