

Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения

Ю.В. Свиричев¹, Л.С. Коростовцева¹, Н.Э. Звартау¹, А.Л. Калинин², А.О. Конради¹

¹ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Санкт-Петербург, Россия

²Городская клиническая больница № 83 ФМБА, Москва, Россия

Свиричев Ю.В. — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Коростовцева Л.С. — аспирант ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Звартау Н.Э. — научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Калинин А.Л. — руководитель сомнологической лаборатории городской клинической больницы № 83 ФМБА; Конради А.О. — заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ahleague@mail.ru (Свиричев Юрий Владимирович).

Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также связь с другими установленными факторами сердечно-сосудистого риска. Было отобрано 147 амбулаторных больных для проспективного наблюдения. По результатам кардиореспираторного мониторинга было сформировано 2 группы: 42 пациента без нарушений дыхания во сне (НДС) и 105 больных с СОАС, среди них 12 больных использовали СИПАР-терапию, и они составили третью подгруппу. Средний период наблюдения составил $46,4 \pm 14,3$ месяцев. Выживаемость случай-контроль была ниже в группе с нелеченым СОАС ($p = ,035$). Таким образом, больные СОАС продемонстрировали более высокий риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Более того, отсутствие лечения СОАС сопровождалось большей частотой госпитализаций в связи с развитием или дестабилизацией течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, прогноз, смертность, гипертензия.

Prognostic value of obstructive sleep apnea: intermediate results of five years follow-up

Y.V. Sviryaev¹, L.S. Korostovtseva¹, N.E. Zvartau¹, A.L. Kalinkin², A.O. Konradi¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²Clinical Hospital 83 FMBA, Moscow, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone/Fax: 8 (812) 702-55-71. E-mail: ahleague@mail.ru (Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, Senior Researcher at the Hypertension Research Department).

Abstract

To assess the impact of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) on cardiovascular morbidity and mortality with relation to other major cardiovascular risk factors. 147 patients from out-patient clinic were recruited for a prospective study. Based on cardiorespiratory monitoring patients were divided into 2 groups: 42 patients without sleep breathing disorders (SBD), and 105 patients with OSAHS. Among these 12 patients started CPAP therapy and formed third subgroup. The mean follow-up period was $46,4 \pm 14,3$ months. Event-free survival was lowest in the OSAHS untreated patients (log rank test 6,732, $p = 0,035$). OSAHS hypertensive patients are at higher risk of fatal and non-fatal cardiovascular events. Moreover, untreated OSAHS patients demonstrate higher rates of hospitalization caused by the onset or deterioration of cardiovascular disease.

Key words: obstructive sleep apnea, outcome, mortality, hypertension.

Статья поступила в редакцию: 02.06.09. и принята к печати: 27.12.09.

Введение

Частое сочетание синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) и сердечно-сосудистой патологии давно привлекало внимание исследователей, а в настоящее

время СОАС признан независимым фактором риска развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [1–4]. СОАС в большом проценте случаев обуславливает резистентность пациентов к антигипертензивной терапии

[5]. Имеются сведения и о значительно более высокой частоте фатальных сердечно-сосудистых событий у этой категории лиц [6–8]. Проспективные исследования у больных СОАС проводились как на малых выборках [9], так и в больших популяционных исследованиях [3]. Результаты исследований последних лет демонстрируют отчетливую связь сердечно-сосудистой смертности и нарушений дыхания во сне. Было доказано 5-кратное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированное с СОАС, независимо от возраста, пола, статуса курения, наличия артериальной гипертензии (АГ) и диабета [10]. J.M. Marin и соавторы (2005) изучали исходы в сравнительно многочисленной популяции мужчин и пришли к выводу, что у пациентов с тяжелым СОАС по сравнению со здоровыми лицами и мужчинами с «неосложненным» храпом повышен риск как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а проведение CPAP-терапии оказывает благоприятный эффект. В то же время, по мнению P. Lavie и соавторов (1999), высокий риск смерти у пациентов с СОАС обусловлен коморбидной патологией, а не тяжестью самих нарушений дыхания во время сна. Динамика других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, часто сопровождающих СОАС (ожирения, метаболических нарушений), а также параметров тяжести СОАС мало проиллюстрирована в этих исследованиях. При этом в некоторых исследованиях оценка выживаемости проводится на больных с уже сформированной патологией сердца [11–12].

Оценка влияния СОАС на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также динамику основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции и стала целью настоящего исследования.

Дизайн, материалы и методы

Набор больных в исследование был начат в мае 2003 года и продолжался по март 2007 года; включались пациенты, имевшие жалобы на нарушения сна. Все пациенты исходно заполняли анкету, включавшую вопросы, касающиеся анамнеза жизни, заболевания, наследственности, образа жизни, проводилось объективное обследование, в том числе измерение антропометрических параметров, оценивалась степень дневной сонливости в баллах по шкале Эпфорта. К курильщикам были отнесены пациенты, использующие 1 и более сигарет в день. Употребление алкоголя оценивалось как регулярное в случае употребления более 30 мл три и более раз в неделю. Адекватным уровнем физической активности признавался в случае указания на аэробные физические нагрузки 3 и более раз в неделю длительностью 30 минут и более. На основании данных опроса и осмотра были отобраны пациенты с высоким риском наличия нарушений дыхания во время сна, которым в дальнейшем проводилось скрининговое кардиореспираторное полисомнографическое исследование. Критериями включения являлись:

– наличие артериальной гипертензии АГ (определялось в случае уровня систолического артериального давления (АД) 140 мм рт. ст. и выше, диастолического

АД — 90 мм рт. ст. и выше или приема антигипертензивных препаратов);

– указание на остановки дыхания во сне;

– указание на громкий храп;

– повышенная дневная сонливость (≥ 9 баллов по шкале Эпфорта);

– наличие избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²);

– окружность шеи (ОШ) ≥ 35 см для женщин и ≥ 40 для мужчин [13–14].

В исследование не включались больные:

– с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, которая могла бы оказать влияние на исследуемые параметры (ИБС, включая стенокардию напряжения III ФК и выше, гемодинамически значимые нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность, клапанные поражения, кардиомиопатии);

– имеющие факторы, предрасполагающие к возникновению синдрома апноэ во сне (врожденные: аномалии строения лицевого черепа (макро- и ретрогнатия), макроклоссия; приобретенные: изменения лицевого черепа при ревматоидном артрите; ЛОР-патология (гипертрофия миндалин, мягкого неба, язычка, паралич голосовой складки, искривление носовой перегородки, полипы, инфекционный, аллергический или вазомоторный ринит); заболевания, сопровождающиеся гипертрофией лимфоидной ткани глотки (лимфома Ходжкина и ВИЧ-инфекция); эндокринные заболевания (акромегалия и гипотиреоз); неврологические заболевания (острые нарушения мозгового кровообращения, миастении, миотонические дистрофии, метаболические миопатии, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, амилоидоз, дифтерийная, алкогольная и диабетическая полинейропатия);

– имеющие тяжелую сопутствующую патологию (хронические заболевания печени, почек);

– имеющие выраженные когнитивные нарушения, затрудняющие проведение кардиореспираторного мониторинга;

– отказавшиеся от участия в исследовании.

Наличие АГ и одного из перечисленных критериев включения, а также отсутствие критериев исключения являлось основанием для отбора пациентов в группу наблюдения. Всего под наблюдение было отобрано 147 пациентов (из них 90 мужчин) в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст обследованных составил $52,1 \pm 10,4$ года), которым было проведено кардиореспираторное мониторирование с помощью системы Embletta Pds (Medcare Flaga, Исландия) с регистрацией следующих показателей: храпа, ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки, положения тела, степени насыщения крови кислородом и пульса. Анализ записей кардиореспираторного мониторинга проводился одним специалистом. Апноэ регистрировалось при наличии остановки дыхания продолжительностью 10 секунд и более, а гипопноэ — при снижении ороназального потока воздуха более чем на 50 % от исходного в сочетании со снижением сатура-

ции крови кислородом не менее чем на 4 %. Диагноз синдрома апноэ/гипопноэ во время сна устанавливался при выявлении 5 и более эпизодов апноэ и гипопноэ в час сна, то есть при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 эпизодов апноэ/гипопноэ в час сна. По результатам кардиореспираторного мониторинга пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 42 пациента без нарушений дыхания во время сна, то есть с ИАГ менее 5 в час сна ($2,3 \pm 1,5$ в час сна). Во вторую группу вошли 105 пациентов, у которых ИАГ составил 5 и более эпизодов в час сна и был диагностирован СОАС (случаев центрального апноэ во время сна зарегистрировано не было). У 27 пациентов диагностирован СОАС легкой степени (ИАГ $10,4 \pm 2,5$ в час сна), у 28 — СОАС средней степени тяжести (ИАГ $21,7 \pm 4,7$ в час сна) и у 50 — СОАС тяжелой степени (ИАГ $50,4 \pm 14,0$ в час сна). В ходе исследования нами была сформирована 3-я группа — больные СОАС, получающие по поводу нарушений дыхания во сне СРАР-терапию (табл. 1).

Группы исходно были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ОШ, степени и длительности АГ, по распространенности нарушений углеводного обмена, курения, употребления алкоголя, по уровню физической активности.

При включении в исследование всем пациентам была назначена терапия по поводу сердечно-сосудистой патологии (табл. 2). Исходно по объему и качеству назначенной антигипертензивной терапии группы не

различались. Всем пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни, в том числе по снижению массы тела, отказу от курения, употреблению алкоголя (особенно менее чем за 4 часа до отхода ко сну), использования снотворных препаратов, в случае выявления позиционно-зависимых нарушений дыхания во сне — по изменению положения во время сна. Всем пациентам, у которых были выявлены нарушения дыхания во время сна, предлагалось пройти сеанс СРАР-терапии в условиях стационара для оценки ее эффективности и подбора лечебного уровня давления подаваемого воздуха. Из 105 человек с выявленными нарушениями дыхания во время сна пробный сеанс был проведен у 51 (48,6 %) больного, однако от проведения лечения СРАР-терапией в домашних условиях большинство из них отказались по следующим причинам: 23 — вследствие высокой стоимости аппарата, 11 — вследствие неудобства использования аппарата, 5 — вследствие невозможности подбора маски. Среди пациентов, применявших СРАР-терапию в домашних условиях, преобладали мужчины (9 человек), они имели более высокий показатель ИАГ по сравнению с пациентами с нарушениями дыхания во время сна, не использующими данный вид лечения.

В дальнейшем каждые полгода проводился опрос по телефону, в ходе которого выяснялось самочувствие пациентов, соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, принимаемая терапия, в случае использования

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

	Группа 1 (n = 42)	Группа с СОАС		p (95 % CI)
		Группа 2 (n = 93)	Группа 3, с СРАР-терапией (n = 12)	
Пол, мужчины	22	59	9	0,295
Наследственность	19	51	4	0,544
ИБС	12	30	5	0,696
Патология ЩЖ*	2	4	2	0,222
Нарушения углеводного обмена	7	25	6	0,062
Из них:				
Сахарный диабет	6	22	5	0,137
НТГ	1	3	1	0,27
Курение	20	46	5	0,901
Употребление алкоголя	20	45	4	0,634
Динамические ФН	8	23	1	0,637
	Медиана (мин.- макс.)			p
Возраст, лет	50,7 (32,0–80,0)	54,0 (23,0–79,0)	55,2 (36,0–72,0)	0,26
ИМТ, кг/м ²	33,1 (22,2–47,8)	34,6 (21,9–49,6)	34,6 (25,8–43,5)	0,11
Окружность шеи, см	40,0 (35,0–46,0)	44,0 (39,0–49,0)	41,0 (40,0–41,0)	0,054
Длительность АГ, лет	10,5 (2,0–30,0)	10,0 (0,3–35,0)	7,0 (5,0–30,0)	0,47
АДс	150 (110–180)	160 (110–260)	150 (130–180)	0,13
АДд	90 (60–120)	94 (70–140)	95 (80–105)	0,21
ИАГ, эпизодов/час сна	1,8 (0,3–4,9)	24,3 (5,7–102,0)	59,5 (28,0–108,0)	< 0,0001
Шкала Эпфорты, баллы	6,5 (3–13)	9 (3–23)	10,5 (6–19)	0,20

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ФН — физическая нагрузка; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; * — при нормальном уровне ГТГ (без терапии).

Таблица 2

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИСХОДНО И В КОНЦЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

	С СОАС (n = 93) исходно	В конце исследования	Без СОАС исходно (n = 42)	В конце исследования	СРАР- группа исходно (n = 12)	В конце исследования
Монотерапия	38	14	25	24*	3	0**
2 препарата	41	26	14	4	4	4
3 препарата	10	20	3	3*	4	2
4 и более препаратов	4	16	0	1*	2	1
Без терапии	0	6	0	8*	0	4

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении с группой СОАС в конце исследования; ** — $p < 0,001$ при сравнении с группой без СОАС в конце исследования.

СРАР-терапии — приверженность к ней. При необходимости пациенты приглашались на осмотр. Больные, использующие СРАР-терапию, раз в полгода являлись на визит к врачу с СРАР-аппаратом для оценки эффективности проводимой терапии при помощи программного обеспечения. Эффективной СРАР-терапия считалась при снижении ИАГ менее 10 в час сна, при этом средняя продолжительность использования аппарата за ночь должна была превышать 5 часов [15]. В случае смерти пациента проводилась беседа с родственниками, устанавливались обстоятельства смерти.

За время исследования оценивались конечные точки. За первичную конечную точку была принята совокупность сердечно-сосудистых событий, включавших смертность от сердечно-сосудистых осложнений, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда, инсульт. В качестве вторичной конечной точки рассматривалась госпитализация по поводу возникновения и/или дестабилизации сердечно-сосудистого заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы с указанием размаха величин; в случае категориальных переменных указаны количественные данные и процентное отношение. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применялись критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса, в случае категориальных переменных применялись точный критерий Фишера и хи-квадрат. Для построения кривой выживаемости использовали анализ по Каплан-Мейеру с определением лог-ранкового критерия и отношения шансов с использованием регрессии Кокса. Для опреде-

ления факторов риска для выживаемости проводился анализ при помощи регрессии Кокса, указаны величины отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows version 7.0, StatSoft Inc., US и SPSS version 16.0 software; SPSS, Inc., Chicago, IL). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Из 147 человек, исходно включенных в исследование, к 2009 году связь была потеряна с 8 пациентами из-за смены ими места жительства. Средняя длительность наблюдения составила $46,4 \pm 14,3$ мес. Все 12 пациентов, начавших СРАР-терапию, продемонстрировали удовлетворительную приверженность к данному виду лечения, средняя ежедневная длительность использования аппаратов составила $6,04 \pm 1,4$ часа.

За время наблюдения всего зарегистрировано 13 летальных исходов (из них 11 у мужчин; возраст пациентов составил от 31 до 69 лет, средний возраст — $55,5 \pm 10,9$ года). В группе пациентов с СОАС, не использующих СРАР-терапию, зарегистрировано 11 летальных исходов (из них 1 — вследствие некардиальной причины), в группе пациентов, применявших СРАР-терапию, — 1 случай (внезапная смерть) и в группе пациентов без нарушений дыхания во время сна — 1 случай (смерть от некардиальной причины) (табл. 3).

Таблица 3

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНОСТИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Причины летальности	Группа 1 (n = 42)	Группа 2 (n = 93)	Группа 3 (n = 12)	Всего (n = 147)
ИМ, n (%)	0	4 (4,3 %)	0	4 (2,7 %)
Внезапная коронарная смерть, n (%)	0	5 (5,4 %)	1 (8,3 %)	6 (4,1 %)
ХСН, n (%)	0	1 (1,0 %)	0	1 (0,7 %)
Смерть от несердечно-сосудистых причин, n (%)	1 (2,4 %)	1 (1,0 %)	0	2 (1,4 %)
Общее число летальных исходов, n (%)	1 (2,4 %)	11 (11,7 %)	1 (8,3 %)	13 (8,9 %)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

СТРУКТУРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

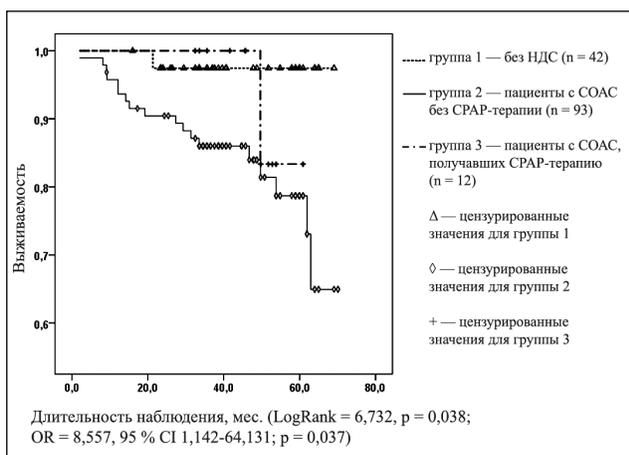
Сердечно-сосудистые события	Группа 1 (n = 42)	Группа 2 (n = 93)	Группа 3 (n = 12)	Всего (n = 147)
Смерть вследствие сердечно-сосудистых событий	0	10 (10,7 %)	1 (8,3 %)	11
Нефатальные сердечно-сосудистые события				
ИМ, n (%)	1 (2,4 %)	4 (4,3 %)	0	5
ОНМК, n (%)	0	5 (5,4 %)	0	5
Всего, n (%)	1	19	1	21

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Среди нефатальных сердечно-сосудистых событий (табл. 4) за время наблюдения зарегистрировано 6 случаев ИМ (1 в контрольной группе и 4 у пациентов с СОАС, не использующих СРАР-терапию) и 5 случаев острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с СОАС без СРАР-терапии. В группе пациентов, использующих СРАР-терапию, нефатальных сердечно-сосудистых событий зарегистрировано не было. Проводилась оценка риска развития фатальных/нефатальных инфарктов у пациентов с СОАС (не использующих СРАР-терапию), по сравнению с контрольной группой значимых различий получено не было (OR = 3,859, 95 % CI 0,467–31,892; p = 0,273).

Первичную конечную точку (комбинированная конечная точка, включающая смертность от сердечно-сосудистых осложнений, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда, фатальный/нефатальный инсульт) в группе пациентов с СОАС достигло значительно большее число пациентов по сравнению с контрольной группой (OR = 8,557, 95 % CI 1,142–64,131, p = 0,037) (рис. 1). В то же время различия между пациентами, использующими СРАР-терапию, и контрольной группой, а также пациентами, не применяющими СРАР-терапию, не достигали статистической значимости (соответственно OR = 3,727, 95 % CI 0,215–64,574, p = 0,398 и OR = 0,379, 95 % CI 0,045–3,127, p = 0,690).

Рисунок 1.
Анализ выживаемости по Каплан-Мейеру



В нашем исследовании анализ конечных точек не предполагал включение случаев операций реваскуляризации миокарда. Тем не менее, необходимо отметить,

что в группе пациентов с СОАС, не применяющих СРАР-терапию, за время наблюдения проведение операций реваскуляризации миокарда потребовалось в трех (3,2 %) случаях (из них двум пациентам была выполнена операция коронарного шунтирования, а одному — стентирования коронарных артерий), в то время как в группе лиц без нарушений дыхания во время сна операция реваскуляризации миокарда (стентирование) выполнена одному пациенту. Во всех случаях операции проводились в плановом порядке. В группе пациентов, использующих СРАР-терапию, операции реваскуляризации миокарда не проводились.

Для оценки связи выживаемости с рядом параметров был проведен анализ при помощи регрессии Кокса (табл. 5). При определении влияния степени тяжести на исходы значимые различия были выявлены при тяжелой степени СОАС (OR = 9,203 95 % CI 1,176–72,002, p = 0,034), в то время как при СОАС легкой и средней степени тяжести связи с сердечно-сосудистыми событиями выявлено не было (OR = 8,588 95 % CI 0,999–73,82 и OR = 4,205 95 % CI 0,437–40,434, p > 0,05). При включении в анализ других параметров, таких как пол, возраст, ИМТ, длительность АГ, степень тяжести СОАС, курение, употребление алкоголя, наличие ФН, наследственность, наличие ИБС, нарушений углеводного обмена, сохранялась значимая связь для показателя, характеризующего тяжелую степень СОАС (p = 0,04). В отношении других параметров в данной модели значимых связей выявлено не было.

При анализе вторичных конечных точек (госпитализаций вследствие возникновения нового случая и/или ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии) было выявлено, что пациентам с СОАС значительно чаще требовалось стационарное лечение по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне. Так, в группе пациентов с СОАС, не использующих СРАР-терапию, 33 (35,5 %) пациентам потребовалось стационарное лечение (из них в повторной госпитализации нуждались 12 (12,9 %) пациентов), в то время как в группе больных, не имеющих нарушений дыхания во время сна, в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии было госпитализировано 7 (16,7 %) человек (из них 2 (4,8 %) дважды) (OR 2,750 (95 % CI 1,100–6,873), p = 0,04). В то же время в группе лиц, применяющих СРАР-терапию, госпитализации потребовались лишь 3 (25 %) пациентам (из них одному (8,3 %) пациенту была необходима повторная госпитализация) (по сравнению

с пациентами без СРАР-терапии OR = 0,606 95 % CI 0,153–2,395, p = 0,54).

Таблица 5

**ВКЛАД РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
В ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
(ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ)**

Показатель	OR (95 % CI)	p
Степень тяжести		
ИАГ < 5	REF	0,21
ИАГ 5–15	4,691 (0,436–50,452)	0,20
ИАГ 15–30	3,233 (0,273–38,300)	0,35
ИАГ ≥ 30	11,173 (1,033–120,841)	0,04
Пол	5,302 (0,632–44,496)	0,12
Возраст	1,017 (0,923–1,120)	0,74
ИМТ	1,038 (0,893–1,206)	0,62
Наличие ИБС	4,710 (0,943–23,534)	0,06
Длительность АГ	1,026 (0,955–1,101)	0,49
Наличие нарушений углеводного обмена	0,619 (0,132–2,895)	0,54
Наследственность	3,464 (0,698–17,187)	0,13
Употребление алкоголя	7,621 (0,968–60,002)	0,054
Курение	1,153 (0,202–6,576)	0,87
ФН	1,515 (0,251–9,133)	0,65

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ФН — физическая нагрузка.

Кроме этого, был проведен анализ принимаемой антигипертензивной терапии в группах пациентов с СОАС и без него. Было выявлено, что за время наблюдения большему числу пациентов потребовалось усиление антигипертензивного лечения и прием многокомпонентной терапии (4 и более препаратов) (табл. 2).

Обсуждение

К настоящему времени накоплен ряд сведений, касающихся нарушений дыхания во время сна и их влияния на прогноз. Так, A.S. Gamі и соавторы (2005) при ретроспективном анализе выявили увеличение риска внезапной сердечной смерти в ночное время у пациентов с СОАС в отличие от людей без нарушений дыхания во время сна, у которых в это время наблюдается снижение риска летальных исходов вследствие сердечно-сосудистой патологии [16]. Эти результаты согласуются с данными Serizawa N. и соавторов (2008), доказавших роль нарушений дыхания во сне как независимого предиктора жизнеугрожающих аритмий, особенно в ночное время [17].

F. Valham и соавторы (2008) в недавно опубликованной работе представили результаты 10-летнего проспективного наблюдения за пациентами (n = 392) с синдромом апноэ во время сна и ИБС, стенокардией и верифицированным по данным коронароангиографии атеросклеротическим поражением коронарных сосудов [11]. Оказалось, что пациенты с синдромом апноэ во время сна имеют значительно более высокий риск развития инсульта, по сравнению с сопоставимой контрольной

группой, независимо от возраста, пола, ИМТ, функции миокарда левого желудочка, наличия сопутствующей АГ и сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенных ранее ОНМК и курения. Более высокий риск развития инсульта отмечался у пациентов с индексом десатурации, превышающим 5 %, а также с ИАГ выше 15 в час сна. В то же время авторы не выявили связи общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и фатальных/нефатальных инфарктов миокарда с нарушениями дыхания во время сна и с индексом десатурации. Необходимо отметить, что пациенты с синдромом апноэ во сне были несколько старше, также среди них преобладали мужчины.

Интересной представляется работа N.S. Marshall и соавторов (2008), выявивших независимое влияние средне-тяжелого СОАС на риск общей смертности, в то время как роль СОАС легкого течения как независимого предиктора летального исхода доказана не была. Влияние на общую сердечно-сосудистую смертность было продемонстрировано и в длительном (18-летнем) проспективном наблюдении за большой популяцией (n = 1522) людей, однако в данном исследовании нарушения дыхания во сне не разделялись на центральный и обструктивный типы, что не позволяет приравнять эти данные к результатам, полученным при обследовании людей с СОАС [3].

По результатам нашего исследования частота фатальных и нефатальных событий в группе пациентов с СОАС была значительно выше, чем в контрольной группе, и была выявлена связь сердечно-сосудистых событий с тяжестью течения СОАС, что согласуется с данными вышеупомянутых исследований. Так, в нашем исследовании риск развития сердечно-сосудистых событий при наличии СОАС тяжелого течения повышался в 9 раз по сравнению с пациентами, не имеющими СОАС. Средняя продолжительность жизни до возникновения сердечно-сосудистого события в группе пациентов с СОАС составила в среднем 60,1 мес. (95 % CI 55,9–64,2).

В то время как T. Roebuck и соавторы (2004) не обнаружили связи ни разновидности апноэ во сне (центрального или обструктивного), ни его тяжести с риском летального исхода у пациентов с тяжелой ХСН, в исследовании T. Kasai (2008) у пациентов с ХСН и СОАС был выявлен значимый положительный эффект СРАР-терапии и его зависимость от продолжительности использования аппарата в отношении развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также в отношении частоты госпитализаций. При проспективном наблюдении в течение полугода за 54 больными с ИБС и СОАС было продемонстрировано, что лечение нарушений дыхания во сне приводит к трехкратному снижению риска возникновения повторных сердечно-сосудистых событий [12]. Наше исследование не подтверждает этих результатов, что, вероятнее всего, объясняется малым числом наблюдений (n = 12).

Число работ, в которых проводился анализ госпитализаций у пациентов с СОАС, крайне мало, включая относительно давнее ретроспективное исследование, продемонстрировавшее преимущество СРАР-терапии в

отношении снижения потребности в экстренной госпитализации у пациентов с СОАС и ХОБЛ [20]. В выше упоминавшейся работе [19] оценивалась комбинированная конечная точка, включающая летальные исходы и госпитализации, причем причины госпитализаций не уточнялись. В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о большей частоте госпитализаций, связанных с ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой. Также в нашем исследовании проведена попытка оценить риск развития метаболических нарушений, мы не получили значимых различий в отношении развития новых случаев нарушения углеводного обмена, что может быть связано с изменением антропометрических показателей: уменьшением их в группе СОАС и нарастанием ИМТ в группе пациентов без нарушений дыхания во время сна.

Кроме этого, нами получены данные о необходимости применения большего количества антигипертензивных препаратов пациентам с СОАС, свидетельствующие о резистентности АГ к проводимой терапии, что согласуется с результатами ряда других работ [5, 16–17].

Настоящее исследование не предусматривало изучения возможных механизмов, приводящих к летальному исходу у данной группы пациентов, а также связи с показателями лабораторно-инструментальных методов обследования, которые могли оказать влияние на исходы. Кроме этого, распределение на группы в нашем исследовании не было рандомизированным, что связано, в первую очередь, с невозможностью в большинстве случаев проведения СРАР-терапии вследствие экономических причин, а также вследствие неготовности пациентов к постоянному лечению с помощью аппаратов для СРАР-терапии (только 11,4 % пациентов с выявленными нарушениями дыхания во время сна согласились использовать СРАР-терапию в домашних условиях). Также необходимо отметить, что исходно у пациентов с СОАС в большем числе случаев отмечались нарушения углеводного обмена, что могло оказать влияние на дальнейший прогноз [18], однако при проведении регрессионного анализа Кокса по избранной нами модели значимой корреляции между риском развития сердечно-сосудистых событий и наличием нарушений углеводного обмена выявлено не было (OR = 1,923, 95 % CI 0,820–4,510, $p = 0,159$). Также следует отметить, что часть пациентов (29 %) к моменту проведения анализа находилась под наблюдением в течение периода времени, не превышающего трех лет, что несколько ограничивает возможность оценки долгосрочного прогноза.

Вывод

Таким образом, результаты настоящего проспективного исследования свидетельствуют о более высоком риске развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАС, в особенности у пациентов с СОАС тяжелого течения (ИАГ ≥ 30 в час сна). Кроме этого, у пациентов с СОАС в отсутствие проведения патогенетической СРАР-терапии отмечается более высокая потребность в стационарном лечении, а также в многокомпонентной антигипертензивной тера-

пии, что подтверждает частое развитие рефрактерной АГ. В то же время у пациентов с СОАС риск развития нарушений углеводного обмена не превышает таковой у лиц без нарушений дыхания во время сна.

Литература

1. Lüthje L., Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease // *Sleep Med. Rev.* — 2008. — Vol. 12, № 1. — P. 19–31.
2. Marshall N.S., Wong K.K.H., Liu P.Y. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study // *SLEEP.* — 2008. — Vol. 31, № 8. — P. 1079–1085.
3. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort // *SLEEP.* — 2008. — Vol. 31, № 8. — P. 1071–1078.
4. Lavie P. Mortality in sleep apnea syndrome: a review of the evidence // *Eur. Respir. Rev.* — 2007. — Vol. 16, № 106. — P. 203–210.
5. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 12. — P. 2271–2277.
6. Вейн А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. — М., 2002. — 310 с.
7. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9464. — P. 1046–1053.
8. Lavie P., Herer P., Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study // *J. Sleep Res.* — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 128–134.
9. Peker Y., Kraiczi H., Hedner J. et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 14, № 1. — P. 179–184.
10. Peker Y., Carlson J., Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28, № 3. — P. 596–602.
11. Valham F., Mooe T., Rabben T., Stenlund H., Wiklund U., Franklin K.A. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118, № 9. — P. 955–960.
12. Milleron O., Pillière R., Foucher A. et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 728–734.
13. Dancy D.R., Hanly P.J., Soong C. et al. Gender differences in sleep apnea // *Chest.* — 2003. — Vol. 123, № 5. — P. 1544–1550; doi:10.1378/chest.123.5.1544
14. Lyle D.V. Obstructive sleep apnea // *AFP.* — 1999. — Vol. 60, № 8. — P. 2279–2288.
15. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118, № 10. — P. 1080–1111.
16. Gami A.S., Howard D.E., Olson E.J. et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 12. — P. 1206–1214.
17. Serizawa N., Yumino D., Kajimoto K. et al. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102, № 8. — P. 1064–1068.
18. Roebuck T., Solin P., Kaye D.M. et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 735–740.
19. Kasai T., Narui K., Dohi T. et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure // *Chest.* — 2008. — Vol. 133, № 3. — P. 690–696.
20. Peker Y., Hedner J., Johansson A. et al. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment // *Sleep.* — 1997. — Vol. 20, № 8. — P. 645–653.