

Нарушения сна у пациентов с сердечной недостаточностью

Ю.Н. Сиренко,

ННЦ "Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины,

Ю.Н. Погорецкий, К.В. Михеева, Е.А. Павлюк,

кафедра кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) определяют как состояние, когда у пациента возникают многочисленные повторяющиеся остановки дыхания вследствие полного (апноэ) или частичного (гипопноэ) сужения дыхательных путей во время сна на уровне глотки и прекращение легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, которое характеризуется наличием храпа, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна с частыми пробуждениями и избыточной дневной сонливостью. Пробуждение при этом – это защитный механизм, при котором происходит активация мышц-дилаторов верхних дыхательных путей и предотвращается асфиксия при СОАГС [1].

Существуют два основных типа апноэ сна: обструктивный и центральный (рис. 1, 2).

Разница между ними в том, что у больных с обструктивным типом при эпизоде апноэ присутствуют дыхательные усилия, которые отсутствуют при апноэ центрального типа [1].

Диагностические критерии СОАГС. Согласно международной классификации расстройств сна к диагностическим критериям СОАГС относятся: жалобы пациента на избыточную дневную сонливость или бессонницу; частые эпизоды обструкции во время сна. Для верификации диагноза СОАГС проводится специальное исследование – полисомнография, которая включает одновременную запись электроэнцефалограммы (отведение от центральной и затылочной зон головного мозга), электроокулограмма (электроды накладывают у правого и левого края глазной щели), электромиограмма (электроды накладывают на подбородочной мышце), электрокардиограмма брюшного и грудного

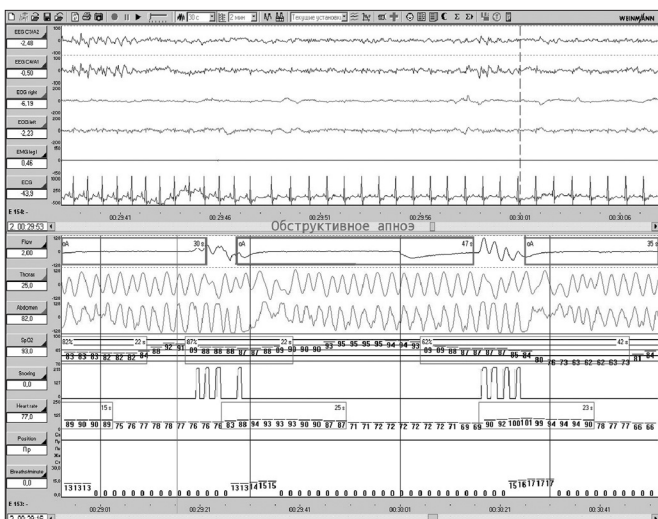


Рис. 1. Обструктивное апноэ

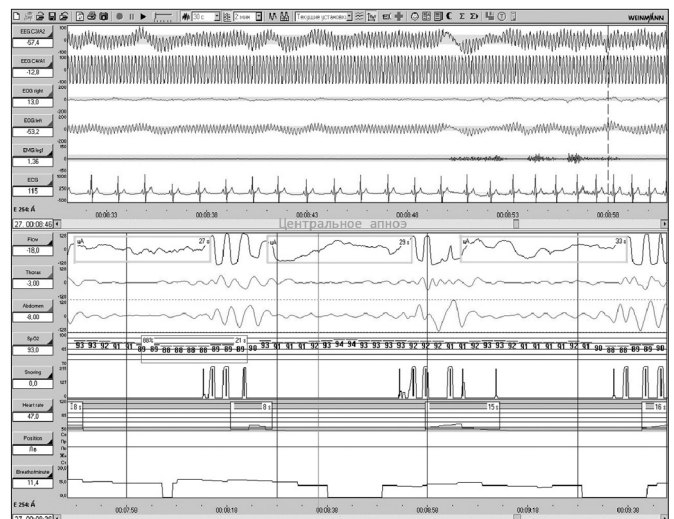


Рис. 2. Центральное апноэ

дыхательного усилия (при помощи датчиков, находящихся в специальном поясе), воздушного дыхательного потока с использованием термодатчиков или сенсоров давления, данных пульсоксиметрии [2].

При полисомнографическом исследовании критерием для постановки диагноза СОАГС является выявление более пяти эпизодов апноэ (гипопноэ) продолжительностью дольше десяти секунд за один час сна. Также характерны такие полисомнографические показатели, как частые пробуждения, бради- или тахикардия во время приступа и после него, десатурация крови кислородом, связанная с эпизодом апноэ [3].

Для количественной оценки СОАГС используют ряд индексов, рассчитанных на основе показателей полисомнографического исследования, не зависящих от продолжительности сна. Основные из них — индекс дыхательных расстройств (ИДР — количество эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна), индекс десатурации (количество эпизодов десатурации за один час сна).

Симптомы и проявления СОАГС. Тяжелый храп является одним из самых распространенных симптомов СОАГС. Храп, сопровождающийся апноэ, сопением, удушьем, является предиктором развития СОАГС. По данным большого популяционного исследования, храп ассоциировался с развитием избыточной дневной сонливости [4]. У 39% тех, кто храпел 6-7 ночей еженедельно, наблюдалась избыточная дневная сонливость по сравнению с 15% тех, кто не храпел. К другим симптомам относят энурез, никтурию, расстройство памяти, когнитивные расстройства, нарушение настроения, эректильную дисфункцию, утреннюю головную боль, сухость ротоглотки после пробуждения. Согласно современным представлениям СОАГС ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, избыточная дневная сонливость может увеличивать риск автотранспортных происшествий, производственных травм, ухудшить работоспособность и снижать качество жизни пациента [5]. Предполагается, что чрезмерная дневная сонливость является последствием фрагментации сна. Доказано, что величина ИДР коррелирует со степенью дневной сонливости [6]. Тем не менее многие люди с ИДР более 5 не отмечают субъективных симптомов дневной сонливости.

Эпидемиология СОАГС. Данные полисомнографии показали, что у 20% взрослых людей со средним индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 28 кг/м² отмечается ИДР 5 или более, а у 7% — 15 и более. По данным T. Young, СОАГС поражает от 2% до 4%

взрослого населения США [7]. Результаты другого исследования показывают, что более 5% жителей западных стран имеют синдром ночного апноэ [8]. По результатам исследования расстройств дыхания Wisconsin Sleep Cohort, известно, что главными факторами, которые способствуют прогрессированию заболевания, являются ожирение, пожилой возраст и наличие храпа [9]. Это исследование также показало, что среди лиц с СОАГС легкой степени тяжести (ИДР от 5 до 15) увеличение массы тела на 10% в 6 раз увеличивает риск развития СОАГС средней или тяжелой степени тяжести, а однопроцентное возрастание массы тела ведет к трехпроцентному изменению ИДР. В целом у мужчин риск развития СОАГС выше, при этом риск развития СОАГС у женщин после менопаузы в 4 раза больше, чем до нее. При частоте возникновения эпизодов апноэ 20 раз в час или более риск смерти резко возрастает главным образом у лиц до 50 лет. Половина смертельных случаев у пациентов с СОАГС выявляется между полуночью и 8 часами утра. 71% случаев смерти таких больных приходится на кардиоваскулярные заболевания [10].

СОАГС и сердечная недостаточность

СОАГС ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска и смертности [11-13]. Лишь в немногих исследованиях оценивалась связь между апноэ сна и сердечной недостаточностью (СН), но наблюдалась высокая распространенность сочетания двух патологий (11-45%) [14, 15]. Клинические данные подтверждают роль апноэ сна в ухудшении функции желудочков, но является ли это независимым механизмом, либо опосредовано влиянием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) или ожирения, остается до конца неясным. Приводит ли лечение апноэ к клиническому улучшению и замедляет ли развитие желудочковой дисфункции у пациентов с СН, требует дальнейшего изучения. Высокая распространенность апноэ в популяции пациентов с СН и его связь с неблагоприятным прогнозом [16, 17] поднимает вопрос о необходимости проведения рутинного скрининга для диагностики апноэ у таких больных [18].

Лишь в немногих исследованиях оценивалось наличие апноэ у больных с СН, хотя его распространенность, по разным данным, составляет 11-45% [19, 20]. Эта разница в показателях, вероятно, обусловлена небольшим количеством пациентов в различных исследованиях, преимущественным включением мужчин, различными факторами риска развития апноэ, а также появлением других факторов, которые могут повлиять на дыхание (болезни легких,

ожирение) [21]. Кроме того, на показатель распространенности апноэ могут влиять особенности изучаемой когорты (степень тяжести желудочковой дисфункции и нестабильное течение СН). У больных с СН чаще встречается центральное апноэ сна (более 40%), и оно расценивается некоторыми авторами как следствие, а не причина развития СН [22] и связано с неблагоприятным прогнозом течения основного заболевания [23]. Тем не менее распространенность обструктивного апноэ сна также высока (20%) [24]. В ряде исследований показано присутствие обоих типов апноэ в течение ночи и переход одного типа апноэ в другой [25] как последовательные этапы, связанные с тяжестью СН [26].

S. Javaheri и соавт. определили распространенность и влияние апноэ у 42 амбулаторных больных со стабильной СН [21]. У них степень дисфункции левого желудочка (ЛЖ) являлась независимым фактором риска развития апноэ сна высокой степени тяжести (у 45% пациентов ИДР >26). Более высокая частота желудочковых аритмий была обнаружена у пациентов с СН и апноэ в основном центрального типа. В дальнейшем этой же группой ученых при наблюдении большего количества пациентов (81 мужчина) была обнаружена распространенность апноэ сна, соответствовавшая 51% (со средним ИДР 44 события/час) [24]. У этих больных чаще встречалась фибрилляция предсердий (ФП) (в 4 раза выше), желудочковые аритмии и достоверно ниже — фракция выброса (ФВ) (22%±8% против 27%±9%, p=0,01). Центральный тип апноэ встречался чаще (40% против 11%), однако не было различий в степени желудочковой дисфункции у пациентов с разными типами апноэ. Авторы предположили, что взаимодействие между апноэ и дисфункцией ЛЖ может привести к порочному кругу, дальнейшему прогрессированию заболевания и смертности у пациентов с СН. Низкая диагностика апноэ у этих больных может быть связана с преобладанием центрального типа апноэ, который чаще протекает бессимптомно.

В большом эпидемиологическом исследовании Sleep Heart Health Study (включавшем 6424 больных) у 16% участников было одно или несколько проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [27].

У пациентов с апноэ риск развития СН был повышен в 2,38 раза, что влияет на риск развития других сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ. Было зарегистрировано небольшое количество случаев центрального апноэ, и после исключения больных с этим типом апноэ корреляция между ИДР и наличием СН не уменьшилась.

D.D. Sin и соавт. при оценке 450 пациентов с СН (382 мужчины) обнаружили высокую распространенность

апноэ (центрального типа — 32,9%, обструктивного типа — 37,3%) [28]. В этом исследовании у мужчин чаще обнаруживали апноэ обоих типов. Факторами риска для центрального апноэ были: ФП (относительный риск (ОР) 4,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53-11,14), возраст >60 лет (ОР 2,37, 95% ДИ 1,35-4,10) и снижение насыщения крови кислородом (pCO₂ <38 мм рт. ст. — ОР 4,33, 95% ДИ 2,50-7,52). Факторы риска для обструктивного апноэ сна различались в зависимости от пола: ожирение было самым значимым фактором риска у мужчин (средний ИМТ >35 кг/м²; ОР 6,10; 95% ДИ 2,86-13,00), а возраст — у женщин (возраст >60 лет — ОР 6,04, 95% ДИ 1,75-20).

Распространенность апноэ у больных с СН с изолированной диастолической дисфункцией оценивалась только в небольшом исследовании и составила 55% в основном за счет обструктивного апноэ сна (64%) [29]. У этих больных была высокая распространенность АГ (85%) и ожирения (ИМТ 28±3,2 кг/м²), однако не было различий между лицами с апноэ или без него. Пациенты с апноэ отличались более длительным временем замедления, DT — 282±31 мс против 236±40 мс (p<0,05), однако время изоволюмического расслабления (IVRT) и E/A существенно не отличались. Кроме того, более низкое минимальное насыщение крови кислородом, а не ИДР ассоциировалось с более низким соотношением E/A и более длительным IVRT, что также свидетельствует о более тяжелой диастолической дисфункции у пациентов с апноэ сна.

СН и апноэ. Потенциальные патофизиологические связи

Большинство патофизиологических исследований пациентов с СН были сосредоточены на дневном времени [18]. Тем не менее апноэ сна у таких пациентов может нарушать процессы физиологического отдыха сердечно-сосудистой системы и влиять на развитие и/или прогрессирование СН. Патофизиология остается неясной, однако обнаружены эффекты апноэ, не зависящие от АГ, и некоторые возможные механизмы были предложены на основании моделей на животных [30] и исследований у пациентов с СН [31].

Пациенты с апноэ сна и СН отличаются активацией нейрогуморальных систем и системы воспаления. У больных с апноэ ряд факторов (гипоксия, гиперкапния, пробуждения ото сна) способствуют активации симпатической нервной системы (СНС), что особенно значимо у больных с СН [32, 33]. Гиперактивация симпатической нервной системы приводит к АГ, снижению вариабельности ритма сердца, развитию вазоконстрикции, гипертрофии миокарда и его повреждению даже при отсутствии высокого

артериального давления (АД) [34, 35]. Прерывистая гипоксия может нарушать сократительную способность сердца [36], приводить к дальнейшей активизации СНС [37], что влечет развитие ишемии миокарда и аритмий и может повышать продукцию реактивных форм кислорода с последующим влиянием на процессы ишемии-реперфузии [38].

Повышенный уровень предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) был обнаружен у больных с апноэ сна, что предположительно свидетельствует о повышении давления в предсердиях [39]. Существуют противоречивые данные об изменении уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), и не определено, играет ли он отдельную роль, либо отражает изменения АД [40]. В этой группе пациентов было также показано увеличение содержания воспалительных маркеров, С-реактивного белка [41], интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α [42]. Кроме того, отмечалось повышение уровней ICAM-1 (внутриклеточные молекулы адгезии-1) и VCAM-1 (молекулы адгезии клеток сосудов-1) [43] и снижение уровня оксида азота [44], что свидетельствует о поражении эндотелия сосудов и наличии выраженного оксидантного стресса [45]. Существуют также исследования, в которых показано, что апноэ способствует развитию протромботических состояний с повышенным уровнем фибриногена, ингибитора активатора плазминогена и повышению активности тромбоцитов и их агрегации [46].

При изучении влияния СОАГС на структуру сердца было выявлено, что толщина стенки ЛЖ была больше у больных с обструктивным апноэ сна с нормальным АД по сравнению со здоровыми лицами. Предположительно, это свидетельствует о том, что обструктивное апноэ может привести к гипертрофии ЛЖ независимо от влияния АД [47]. Повторные колебания отрицательного внутригрудного давления во время эпизодов апноэ могут приводить к усилению напряженности грудной клетки с последующим увеличением постнагрузки ЛЖ. Чрезмерное растяжение правого желудочка приводит к уменьшению преднагрузки, вызванному сдвигом межжелудочковой перегородки влево [48]. Конечным результатом является уменьшение ударного объема и сердечного выброса, что более выражено у больных с СН [49]. В экспериментальной модели на собаках обструктивное апноэ было связано с устойчивым снижением систолической функции ЛЖ у ранее здоровых животных [50]. Эти результаты позволяют предположить, что обструктивное апноэ сна может быть вовлечено в инициацию развития СН.

Апноэ сна может вызывать легочную гипертензию (ЛГ), что приводит к развитию дисфункции правого желудочка [51]. Потенциальным механизмом ее

возникновения является увеличенный тонус легочных сосудов вследствие гипоксической легочной вазоконстрикции, индуцированная гипоксией эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов легких [52]. ЛГ обнаруживалась у 27-39% пациентов с обструктивным апноэ сна обычно низкой степени тяжести, и ее присутствие, вероятно, связано с более низким PaO_2 в дневное время и снижением насыщения крови кислородом во время сна. На животных моделях эпизоды прерывистой гипоксии скрывают эпизоды апноэ и приводят к ремоделированию легочных артерий и развитию ЛГ [53]. В исследовании с небольшим количеством пациентов была обнаружена ассоциация между ЛГ и апноэ сна у пациентов с СН и ожирением. Это означает, что необходимо подозревать присутствие апноэ сна у пациентов с СН, которая сопровождается тяжелой ЛГ [54]. Кроме того, применение CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – метод создания постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях) ведет к снижению давления в легочной артерии у пациентов с обструктивным апноэ сна [55].

В исследовании N. Takasugi и соавт., в котором участвовали 40 пациентов с хронической СН, изучалась связь апноэ сна с риском внезапной кардиальной смерти ночью путем оценки электрической нестабильности сердца по альтернации зубца T (TWA), маркеру риска смертельных аритмий сердца, а также тяжести апноэ сна у пациентов с застойной СН. ИДР был достоверно выше у пациентов с преобладанием TWA в ночное время, чем с преобладанием TWA в дневное время ($35,9 \pm 8,1$ против $23,9 \pm 14,4$ /час времени сна, $p=0,02$), и являлся независимым предиктором преобладания TWA в ночное время. Таким образом, было выявлено, что у пациентов с застойной СН апноэ сна вызывает электрическую нестабильность сердца, проявляющуюся в виде TWA, что отражает повышенный риск ночной внезапной кардиальной смерти [56].

Лечение апноэ сна

CPAP-терапия (рис. 3, 4) является лечением выбора у больных с обструктивным апноэ сна [57].

Принцип CPAP-терапии заключается в создании постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях, что препятствует их спадению во время эпизодов апноэ сна.

Ее влияние оценивалось у пациентов со стабильной СН с обоими типами апноэ сна, и было показано улучшение функциональных возможностей (функциональный класс по NYHA, 6-минутный тест ходьбы), качества жизни и функции сердца [58, 59]. CPAP-терапия обеспечивает неинвазивную механическую помощь больным СН посредством

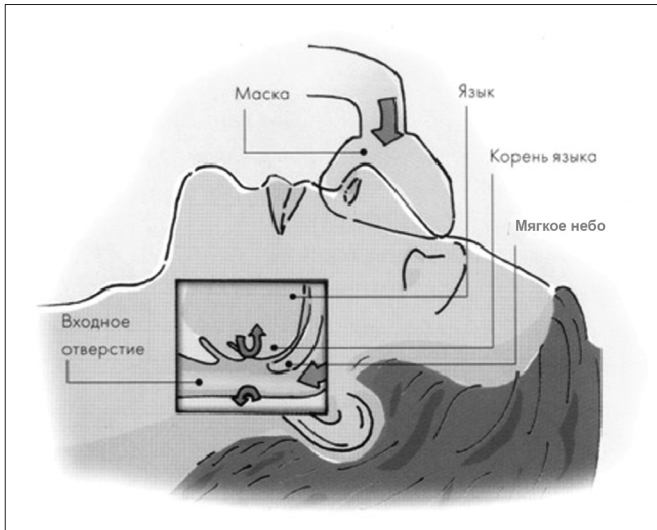


Рис. 3. Создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях

нескольких механизмов: повышения внутригрудного давления и снижения трансмурального давления в ЛЖ [60], что уменьшает постнагрузку ЛЖ [61] и увеличенную преднагрузку, увеличивает ударный объем и сердечный выброс [62], снижает митральную регургитацию и уровень ПНУП [63], возможно, за счет обратного ремоделирования; обеспечивает снижение тонуса симпатической нервной системы [64] и улучшение чувствительности барорефлекса [65] и помощь инспираторным мышцам. Успешное лечение обструктивного апноэ сна также улучшало контроль АД [66]. У пациентов с апноэ сна приверженность к соблюдению режима CPAP-терапии колеблется от 50% до 80%, а средняя продолжительность использования — от 3,4 до 4,5 часа за ночь [67].

S. Malone и соавт. сообщили о значительном улучшении ФВ ЛЖ после 1 мес CPAP-терапии [68]. Тем не менее это исследование не было рандомизированным, в нем отсутствовала контрольная группа, принимали участие только пациенты с неишемической дилатационной кардиомиопатией и не оценивались другие сердечно-сосудистые параметры. В другом исследовании у пациентов, получавших CPAP-терапию на протяжении 1 мес, на ее фоне ФВ была на 9% больше ($p < 0,001$), чем в группе контроля [67]. У пациентов, лечившихся CPAP-терапией, отмечено достоверное снижение систолического АД в активный период суток. Наличие обструктивного апноэ не было связано с дневной сонливостью. Это свидетельствует о том, что даже пациенты с СН без дневной сонливости могут иметь преимущество от применения CPAP-терапии.

D.R. Mansfield и соавт. подтвердили и расширили эти выводы в аналогичном исследовании с 55 больными с умеренно нарушенной систолической функцией ЛЖ и обструктивным апноэ легкой и



Рис. 4. Пациент с аппаратом CPAP-терапии

средней степеней тяжести [69]. Пациентов рандомизировали в группы для применения CPAP-терапии на протяжении 3 мес в сравнении с обычным лечением. Среди 40 участников, которые закончили исследование, наблюдалось достоверное (5%) увеличение ФВ в группе CPAP ($p = 0,04$). Менее выраженное улучшение желудочковой функции в данной работе (5% по сравнению с 9% в исследовании Y. Kaneko и соавт. [67]), возможно, связано с меньшей степенью тяжести обструктивного апноэ сна (ИДР 26 против 42/час) и более высокой исходной ФВ ЛЖ (35% против 28%). Проведение CPAP-терапии способствовало снижению ночной экскреции норэпинефрина с мочой и общему улучшению качества жизни, однако не было уменьшения количества жалоб на одышку и повышения толерантности к нагрузке [69]. В активный период суток АД не изменялось в отличие от данных более ранних исследований, где утверждалось, что АГ не является наиболее важным механизмом улучшения систолической функции сердца.

В исследовании Е.А. Белявского и соавт. изучалось влияние стандартной лекарственной терапии и ее комбинации с CPAP-терапией на течение хронической СН у 60 больных с апноэ сна. В исследовании было показано, что активная медикаментозная терапия улучшала качество жизни и течение хронической СН, однако она не устраняла расстройств дыхания во время сна. Назначение диакарба также не повлияло на выраженность апноэ сна. CPAP-терапия снижала ИДР и приводила к улучшению эректильной функции у мужчин с хронической СН, однако использование этого метода не улучшило течение хронической СН [70].

Эти исследования с участием пациентов, получавших оптимальную терапию СН, показывают,

что CPAP-терапия может улучшить функцию сердца у пациентов с СН с систолической дисфункцией. Однако существуют некоторые ограничения исследований, среди которых включение небольшого количества пациентов ($n=8-55$), преимущественно мужчин с апноэ низкой и средней степени тяжести и только больных с систолической дисфункцией. В исследованиях не было группы плацебо (с применением CPAP-терапии с незначительным давлением воздуха в дыхательных путях) [71], а также не оценивались долгосрочные эффекты и смертность.

Центральное апноэ (ЦА) сна

Остается спорным вопрос о методах лечения ЦА [72, 73]. Во многих исследованиях показано, что ЦА может оказывать неблагоприятные действия на сердечно-сосудистые заболевания, и в данном случае специфическое лечение может иметь преимущество [74, 75]. Ингаляции двуокси углерода [76], кислорода и теofilлина [77] краткосрочно уменьшали тяжесть ЦА, однако долгосрочных эффектов эта терапия не показала. Более выраженные эффекты показали препараты, улучшающие функцию сердца: каптоприл снижал степень тяжести ЦА дополнительно на 50% за 4 нед в исследовании с 8 пациентами с СН [78].

В исследовании A.D. Calvin и соавт. пациентам с СН ($n=33$) и здоровым лицам ($n=18$) проводилось полисомнографическое исследование на предмет выявления ЦА и определение уровня эритропоэтина сыворотки крови. Средняя концентрация ЭПО была на 62% выше у пациентов с СН ($p=0,004$). Величина ночной гипоксемии была достоверно и положительно связана с концентрацией эритропоэтина сыворотки крови ($r=0,45$, $p=0,02$). При проведении линейного регрессионного анализа была показана тесная ассоциация между функциональным классом по NYHA и ЦА с концентрацией эритропоэтина сыворотки ($p<0,0001$) [79].

При применении CPAP-терапии было показано значительное улучшение ФВ ЛЖ и качества жизни у больных с СН и ЦА сна. Также было показано достоверное снижение относительного риска смерти в отдаленный период у больных, перенесших трансплантацию сердца [80]. Другие исследования показали противоречивые результаты [81, 82]. В ходе исследования CANPAP 258 пациентов с СН и ЦА были рандомизированы для проведения CPAP-терапии ($n=128$) или стандартного лечения. Исследование было прекращено преждевременно (в среднем по итогам 2 лет) по причине отсутствия достоверных различий в развитии конечных точек — смерти или госпитализации ($p=0,54$). Тем не менее

в группе CPAP-терапии ИДР и уровень норадреналина в сыворотке крови пациентов были ниже (18,6 против 39,7/ч; $p<0,001$ и 3 против 2,1 мкмоль/л; $p=0,014$ соответственно), а ФВ ЛЖ выше (27,3% против 24,8%; $p<0,05$) [82].

В последние годы предложен новый метод вспомогательной вентиляции для лечения апноэ сна — двухуровневая дыхательная вентиляция (BiPAP). Метод имеет потенциальные преимущества по сравнению с CPAP в лечении пациентов с ЦА, так как при его проведении имеются возможности для легочной вентиляции пациента при отсутствии дыхательных усилий. В исследовании с 14 пациентами с СН и ЦА ИДР достоверно снижался при применении CPAP и BiPAP-терапии (от $26,7\pm 10,7$ до $7,7\pm 5,6$ и $6,5\pm 6,6$ соответственно) и имело место достоверное и одинаково выраженное улучшение качества сна, снижение дневной сонливости и функционального класса по NYHA [83].

Таким образом, нарушения сна (обструктивное и центральное апноэ сна) часто остаются недиагностированными и недооцениваемыми у больных с СН. До сих пор не изучен вопрос, являются ли расстройства сна проявлениями степени тяжести СН, либо они сами способствуют развитию заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для установления алгоритмов диагностики и лечения и определения оптимального подхода к терапии пациентов с СН, у которых присутствуют нарушения сна.

Литература

1. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Синдром обструктивного сонного апноэ. // К: Принт-Экспресс, 2003. — 25 с.
2. Phillipson E.A., Bowes G. Control of breathing during sleep // Handbook of physiology. — Vol. 2. Control of breathing. Bethesda, MD: Williams & Wilkins. — 1986. — P. 649-687.
3. Sean M., Caples D.O.; Apoor S., Gami M.D.; and Virend K., Somers M.D., Ph. D. Obstructive sleep apnea // Ann. Intern. Med. — Vol. 142. — P. 187-197.
4. Gottlieb D.J., Yao Q., Redline S. et al. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2000 — Vol. 162. — P. 1512-1517.
5. Teran-Santos J., Jimenes-Gomes A., Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 847-851.
6. Gottlieb D.J., Whitney C.W., Bonekat W.H., Iber C., James G.D., Lebowitz M. et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. Sleep Heart Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 502-507.
7. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 1217-1239.
8. Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // JAMA. — 2000. — Vol. 284. — P. 3015-3020.
9. Waller P.C., Bhopal R.S. Is snoring a cause of vascular disease // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 143-146.
10. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328(17). — P. 1230-1235.
11. Sullivan C.E. Sleep apnea and snoring: potential links with vascular disease. // Thorax. — 1998. — Vol. 53 (Suppl 3). — P. 8-11.
12. Lattimore J.D., Celermajor D.S. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1429-1437.
13. Quan S., Gersh B. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 951-957.
14. Lanfranchi P., Somers V. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 727-732.

15. Kohnlein T., Welte T. Central sleep apnea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. // *Thorax* – 2002. – Vol. 57. – P. 547-554.
16. Wilcox I., McNamara S.G. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53 (Suppl 3). – P. 33-36.
17. Lanfranchi P., Bagnhiroli A. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1435-1440.
18. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I. Obstructive sleep apnea. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1671-1678.
19. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part II. Central sleep apnea. // *Circulation* – 2003. – Vol. 107. – P. 1822-1826.
20. Fung J.W., Li T.S. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 422-429.
21. Javaheri S., Parker T.J. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 487-492.
22. Sullivan C.E., McNamara S.G. Sleep apnea and snoring: potential links with vascular disease. // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53 (Suppl 3). – P. 8-11.
23. Wilcox I., McNamara S.G. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53 (Suppl 3). – P. 33-36.
24. Javaheri S., Parker T.J. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2154-2159.
25. Tkacova R., Niroumand M. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 238-243.
26. Quan S., Gersh B. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 951-957.
27. Shahar E., Whitney C.W. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross sectional results of the sleep heart health study. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 19-25.
28. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1101-1106.
29. Chan J., Sanders J. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 1488-1489.
30. Parker J., Brooks D. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1888-1896.
31. Pinsky M.R. Sleeping with the enemy: the heart in obstructive sleep apnea. // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1022-1024.
32. Somers V., Dyken M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 1897-1904.
33. Solin P., Kaye D. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. // *Chest*. – 2003. – Vol. 123. – P. 1119-1126.
34. Bradley T.D., Tkacova R. Augmented sympathetic neural response to stimulated obstructive apnea in human heart failure. // *Clin. Sci. (Lond)* – 2003. – Vol. 104. – P. 231-238.
35. Noda A., Okada T. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 1538-1544.
36. Allen D.G., Orchard C.H. Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia. // *Circ. Res.* – 1987. – Vol. 60. – P. 153-168.
37. Morgan B., Crabtree D. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – Vol. 79. – P. 205-213.
38. Prabhakar N. Sleep apnea: an oxidative stress? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 859-860.
39. Tkacova R., Liu P.P. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 739-745.
40. Kita H., Ohi M. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. // *J. Sleep. Res.* – 1998. – Vol. 7. – P. 199-207.
41. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2462-2464.
42. Cherniack N. Inflammatory ideas about sleep apnea. // *Respiration*. – 2004. – Vol. 71. – P. 20-21.
43. Ip M., Tse H.F. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 348-353.
44. Lam B., Chan L.Y. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 2166-2171.
45. Prabhakar N. Sleep apnea: an oxidative stress? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 859-860.
46. Parish J., Somers V. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. // *Mayo Clin. Proc.* – 2004. – Vol. 79. – P. 1036-1046.
47. Hedner J., Ejnell H. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 8. – P. 941-946.
48. Tolle F.A., Judy W.v. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. // *J. Appl. Physiol.* – 1983. – Vol. 55. – P. 1718-1724.
49. Bradley T.D., Hall M.J. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – P. 1827-1835.
50. Parker J., Brooks D. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1888-1896.
51. Bady E., Achkar A. Pulmonary hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. // *Thorax* – 2000. – Vol. 55. – P. 934-939.
52. Atwood C.W. Jr., McCrory D. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. // *Chest* – 2004. – Vol. 126(Suppl 1). – P. 72-77.
53. Zielinski J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal models versus studies in humans. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 173-180.
54. Blankfield R.P., Tapolyai A.A. Left ventricular dysfunction, pulmonary hypertension, obesity, and sleep apnea. // *Sleep Breath.* – 2001. – Vol. 5. – P. 57-62.
55. Sajkov D., Wang T. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 152-158.
56. Takasugi N. T-wave alternans in patients with congestive heart failure and sleep apnoea. // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2010. – Vol. 12(2). – P. 208-209.
57. Patel S., White D. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 565-571.
58. Fletcher E. Can the treatment of sleep apnea syndrome prevent the cardiovascular consequences? // *Sleep* – 1996. – Vol. 19 (Suppl. 9). – P. 67-70.
59. Kaneko Y., Floras J.S. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1233-1241.
60. Naughton M.T., Rahman M.A. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. // *Circulation* – 1995. – Vol. 91. – P. 1725-1731.
61. Tkacova R., Rankin F. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. // *Circulation* – 1998. – Vol. 98. – P. 2269-2275.
62. Bradley T.D., Holloway R.M. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. // *Ann. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 145. – P. 377-382.
63. Tkacova R., Liu P.P. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 739-745.
64. Kaye D.M., Mansfield D. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2336-2338.
65. Tkacova R., Dajani H. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1257-1262.
66. Pepperell J.C., Ramdassingh-Dow S. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 359. – P. 204-210.
67. Kaneko Y., Floras J.S. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1233-1241.
68. Malone S., Liu P.P. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. // *Lancet* – 1991. – Vol. 338. – P. 1480-1484.
69. Mansfield D.R., Collopy N.C. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 361-366.
70. Белявский Е.А., Аксенова А.В., Бакланова Н.А. и др. Влияние стандартной лекарственной терапии и ее комбинации с СРАР-терапией на течение заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью и с расстройствами дыхания во время сна. // *Сердечная недостаточность*. – 2010. – Том 11., – № 3(59). – С. 161-167.
71. Farre R., Hernandez L. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnea. // *Lancet* – 1999. – Vol. 353. – P. 1154.
72. Naughton M.T., Liu P.P. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 92-97.
73. Eskafi M., Ekberg E. Use of a mandibular advancement in patients with congestive heart failure and sleep apnoea. // *Gerodontology* – 2004. – Vol. 21. – P. 100-107.
74. Bradley T.D., Logan A.G. Rationale and design of the Canadian positive airway pressure trial for patients with congestive heart failure and central sleep apnea: the CANPAP Trial. // *Can. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 17. – P. 677-684.
75. Lorenzi-Filho G., Rankin F. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 159. – P. 1490-1498.
76. Andreas S., Weidel K. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12. – P. 414-419.
77. Javaheri S., Parker T. Effect of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 562-567.
78. Walsh J., Andrews R. Effects of captopril and oxygen on sleep apnea in patients with mild to moderate congestive heart failure. // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 73. – P. 237-241.
79. Central sleep apnoea: another important comorbidity in heart failure? // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 354-359.
80. Sin D., Logan A. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. // *Circulation* – 2000. – Vol. 102. – P. 61-66.
81. Lipkin D. Sleep-disordered breathing in chronic stable heart failure. // *Lancet* – 1999. – Vol. 354. – P. 531-532.
82. CANPAP Trial – preliminary results. Bradley T.D. // Presentation in the American College of Cardiology. – 2005
83. Kohnlein T., Welte T. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 934-941.