

# Апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий

✉ А.М. Баймуканов<sup>1</sup>, И.А. Булавина<sup>1</sup>, Г.А. Петрова<sup>1</sup>, И.Л. Ильич<sup>1</sup>, С.А. Термосесов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Городская клиническая больница им. В.М. Буянова”  
Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии  
им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва

Апноэ сна характеризуется значительной заболеваемостью и связано с огромными затратами на здравоохранение, что в определенной мере может быть объяснено увеличением бремени сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения ритма сердца. Проблема нарушения дыхания во сне становится всё более актуальной на фоне роста распространенности фибрилляции предсердий (ФП). Ранняя диагностика и лечение апноэ сна могут повлиять на заболеваемость и прогноз пациентов с ФП. В данном обзоре рассмотрена базовая патогенетическая концепция апноэ сна и его тесная взаимосвязь с ФП. Описаны результаты исследований по эффективности электрической кардиоверсии, интервенционного и медикаментозного лечения ФП как у пациентов с диагностированным, но нелеченым апноэ, так и у пациентов с проводимой CPAP-терапией.

*Ключевые слова:* апноэ сна, синдром обструктивного апноэ сна, нарушение ритма сердца, фибрилляция предсердий, контроль ритма.

## Введение

Нарушение ритма сердца является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и характеризуется многофакторным этиопатогенезом. Аритмии могут быть как первичной причиной возникновения тех или иных жалоб у пациента, так и следствием других патологических состояний, в том числе внесердечных. Одним из таких состояний является обструктивное апноэ сна. Впервые термин **синдром обструктивного апноэ сна** (СОАС) использовали С. Guilleminault et al. в 1976 г. для обозначения состояния, характеризующегося наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1].

Апноэ сна – это серьезнейшая проблема современного здравоохранения, сопоставимая по значимости с глобальной эпидемией ожирения. Поражает распространенность СОАС в США: 17% взрослых женщин и 34% взрослых мужчин страдают этой патологией, и число новых случаев продолжает возрастать [2]. В РФ ситуация аналогичная. В 2014 г. Католическим университетом Левена (Бельгия) и ФГБОУ ВО “Северный государственный медицинский университет” Минздрава России в Архангельске было проведено исследование ARKHSleep. По данным авторов, в архангельской популяции была выявлена высокая распространенность нарушения дыхания во сне: 49% населения имели минимальное нарушение дыхания во сне, у 18 и 4,5% было выявлено среднетяжелое и тяжелое нарушение дыхания соответственно [3].

Во всем мире показатели распространенности СОАС различаются, но имеют

*Контактная информация:* Баймуканов Азамат Матович, baymukanov@gmail.com

общую тенденцию к возрастанию на каждом континенте [4].

### Базовые патогенетические аспекты апноэ сна

Апноэ определяется как прекращение потока воздуха на вдохе в течение  $\geq 10$  с, в то время как термин “гипопноэ” относится к снижению потока воздуха на вдохе (по крайней мере на 30%) в течение 10 с или более с сопутствующим снижением насыщения крови кислородом или пробуждением от сна [5]. Механизм апноэ или гипопноэ может быть либо обструктивным, при котором происходит прекращение потока воздуха, несмотря на усилие вдоха из-за обструкции верхних дыхательных путей, либо центральным, при котором отсутствуют как поток воздуха, так и усилие вдоха. Термин “нарушение дыхания во сне” включает обструктивное, центральное и смешанное апноэ.

Обычно СОАС подозревается на основании следующих симптомов: дневная сонливость, утренняя головная боль, ухудшение памяти, нарушение концентрации внимания, ноктурия, снижение либидо и эректильная дисфункция. Затем заболевание подтверждается путем диагностического тестирования, которое может быть выполнено с помощью ночных лабораторных исследований: многоканальной полисомнографии или домашних тестов во сне, как, например, респираторный мониторинг. Для верификации диагноза необходимо, чтобы у пациента: 1) имелись жалобы на ночные нарушения дыхания (храп, фырканье, затрудненное дыхание или паузы в дыхании во время сна) или симптомы дневной сонливости или усталости, возникающие при достаточном времени сна и не объясняемые другими заболеваниями; 2) индекс апноэ–гипопноэ (ИАГ) был  $\geq 5$  эпизодов/ч. Также СОАС может быть диагностирован при отсутствии симптомов, если ИАГ составляет  $\geq 15$  эпизодов/ч.

Эмпирическая классификация СОАС по степени тяжести основана на значении ИАГ за 1 ч: от 5 до  $<15$  – легкая степень, от

15 до 30 – умеренная степень,  $>30$  – тяжелая степень [6].

К важным факторам риска СОАС относятся ожирение, черепно-лицевые или ротоглоточные анатомические аномалии, мужской пол и курение [7]. Во время сна наблюдается снижение тонуса мышц-расширителей, участвующих в поддержании проходимости дыхательных путей. В частности, расслабление подбородочно-язычной мышцы позволяет языку опуститься кзади в глотку, способствуя обструкции у людей с анатомическими факторами риска СОАС [8].

Ожирение также приводит к относительному сужению просвета дыхательных путей, увеличивая вероятность обструкции. В большинстве случаев можно предположить, что СОАС является следствием ожирения. Синдром обструктивного апноэ сна часто ассоциируется с признаками метаболического синдрома, включающими резистентность к инсулину, дислипидемию, артериальную гипертензию и центральное ожирение. Вероятно, связь СОАС с метаболическим синдромом и его сопутствующими эффектами на воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию объясняет высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у этой группы пациентов [9].

В то же время СОАС может возникать и у пациентов без избыточной массы тела и идентифицируемых анатомических аномалий, что указывает на важную роль в его развитии неанатомических факторов, таких, например, как нестабильность контроля дыхания и снижение порога пробуждения [10, 11]. Центральное апноэ возникает в результате временной неспособности центров контроля дыхания в мозговом веществе вызывать вдох [8].

### Механизмы возникновения нарушений ритма сердца у пациентов с СОАС

На развитие аритмий СОАС влияет напрямую или косвенно, посредством фор-

мирования других сердечно-сосудистых заболеваний, которые создают основной субстрат для развития аритмии [12–14]. К непосредственным этиопатогенетическим факторам, провоцирующим развитие аритмии, относятся острые физиологические изменения, возникающие вследствие коллапса дыхательных путей во время сна, в том числе гипоксемия и гиперкапния, изменения симпатического и парасимпатического тонуса и колебания грудного давления [15–17].

В основе аритмогенеза лежат изменения автоматизма миокарда, триггерной активности и реципрокных механизмов. Аномальный автоматизм контролируется множеством факторов, включая симпатический и парасимпатический тонус, кислотно-щелочное состояние и электролитные нарушения на мембранном и субмембранном уровнях [18]. Синдром обструктивного апноэ сна обуславливает повторяющиеся циклические изменения симпатического тонуса. Во время апноэ повышенный тонус блуждающего нерва вызывает брадикардию с последующей симпатической разрядкой в результате гипоксемии и гиперкапнии. Было продемонстрировано, что повышенный тонус блуждающего нерва укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий у свиней и приводит к более легкой индукции **фибрилляции предсердий (ФП)** [19]. Последующая симпатическая разрядка, в свою очередь, способствует увеличению образования аритмогенного очага из-за  $\beta$ -адренергической стимуляции [17, 20].

На моделях собак было продемонстрировано, что СОАС снижает предсердный эффективный рефрактерный период, тем самым делая предсердия более уязвимыми к спонтанной деполяризации и эктопии в периоды нарушений дыхания во сне. Триггерная активность относится к спонтанной деполяризации, которая способна преодолевать мембранный потенциал, необходимый для запуска потенциала действия. Эти отдельные экстрасистолы могут провоци-

ровать тахикардию как в предсердиях, так и в желудочках [21].

### **Фибрилляция предсердий у пациентов с апноэ сна**

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее распространенных тахисистолических нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в РФ за последние 8 лет увеличилась на 44% и составляет 2536 случаев на 100 тыс. населения [22]. У 50–80% пациентов с ФП диагностируется СОАС, и, в свою очередь, распространенность ФП выше у пациентов с СОАС ( $n = 228$ ; ИАГ  $\geq 30$  эпизодов/ч) по сравнению с контрольной группой ( $n = 338$ ; ИАГ  $\leq 5$  эпизодов/ч) (4,8 против 0,9%) [23–26]. Фибрилляция предсердий и СОАС имеют много общих факторов риска, таких как пожилой возраст, ожирение и артериальная гипертензия, которые могут повышать сердечно-сосудистый риск.

По данным A.S. Gami et al., СОАС чаще наблюдается у больных с ФП, перенесших кардиоверсию, чем у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (49 против 32%; скорректированное отношение шансов 2,19; 95% **доверительный интервал (ДИ)** 1,40–3,42). Полученный результат может вызывать сомнения, так как дизайн работы основывался на Берлинском опроснике и только небольшой части пациентов была выполнена полисомнография для валидации результатов анкетирования [25]. Напротив, в проспективной работе I.H. Stevenson et al. всем участникам было проведено исследование сна. Всего в исследование было включено 90 пациентов среднего возраста с ФП и 45 пациентов контрольной группы. Пациенты двух групп статистически значимо различались только по размеру левого предсердия ( $4,14 \pm 0,55$  и  $3,86 \pm 0,50$  см;  $p = 0,01$ ) и окружности шеи ( $42,5 \pm 3,8$  и  $41,3 \pm 3,8$  см;  $p = 0,05$ ). Распространенность СОАС (ИАГ  $> 15$  эпизодов/ч) была выше в группе ФП по сравнению с контрольной группой (62 против 38%;  $p = 0,01$ ). Учитывая относительно нормаль-

ное телосложение участников (**индекс массы тела (ИМТ)** 26–28 кг/м<sup>2</sup>), такая высокая распространенность СОАС была неожиданной [23].

Отдельно следует рассмотреть риск возникновения ФП у пациентов с СОАС. В большой когорте пациентов клиники сна (66% мужчин; средний возраст 49 лет; ИМТ 33 кг/м<sup>2</sup>; средний период наблюдения 4,7 года) у пациентов с СОАС (ИАГ  $\geq 5$  эпизодов/ч) риск возникновения ФП был в 2 раза выше, чем у больных без СОАС. У лиц в возрасте  $< 65$  лет независимыми предикторами возникновения ФП были возраст, мужской пол, ишемическая болезнь сердца, ИМТ и снижение насыщения крови кислородом ночью. При этом только сердечная недостаточность, а не ожирение и СОАС являлась предиктором развития ФП у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет. В многофакторном анализе среди показателей СОАС только разница между насыщением крови кислородом в дневное и ночное время была ассоциирована с возникновением ФП в возрастной группе  $< 65$  лет (**отношение рисков (ОР)** 3,29; 95% ДИ 1,35–8,04). Однако ИАГ не был значимым фактором в этом исследовании. В связи с этим полученных данных может быть недостаточно для установления взаимосвязи СОАС и впервые возникшей ФП [27].

В лечении ФП важным является длительное удержание синусового ритма после кардиоверсии, абляции субстрата аритмии или на фоне проведения антиаритмической терапии. В качестве одного из возможных способов профилактики рецидивирования ФП у пациентов с СОАС рассматривается применение СРАР-терапии (СРАР – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)). Проспективный анализ R. Kanagala et al. включал 43 пациента с верифицированным диагнозом СОАС [28]. Данные об использовании СРАР-терапии и рецидивах ФП были получены в отношении 39 пациентов с СОАС. Из них 27 пациентов не получали СРАР-терапию (n = 25)

или применяли СРАР ненадлежащим образом (n = 2). В контрольную группу вошло 79 отобранных случайным образом больных после кардиоверсии, у которых ранее не проводилось исследований сна. Рецидив ФП через 12 мес был зафиксирован у 82% пациентов, не получавших СРАР-терапию, что выше, чем в группе пациентов с проводимым лечением СОАС (у 42%; p = 0,013) и в контрольной группе (у 53%; p = 0,009). Из 25 пациентов с СОАС, которые не получали СРАР-терапию, ночное снижение насыщения крови кислородом было более выраженным у пациентов с рецидивом ФП (n = 20), чем у пациентов без рецидива (n = 5; p = 0,034). По результатам исследования авторы сделали следующие выводы:

1) пациенты с нелеченым СОАС имеют более высокий риск рецидива ФП после успешной кардиоверсии, чем пациенты без известного СОАС;

2) соответствующее лечение СОАС с помощью СРАР было связано со значительным снижением частоты рецидивов аритмии, что, по-видимому, не зависит от возраста, ИМТ, артериальной гипертензии или сахарного диабета;

3) данные также свидетельствуют о том, что основным фактором, определяющим вероятность рецидива, является то, получают ли пациенты надлежащее лечение СОАС.

Аналогичная ситуация наблюдается и у пациентов с СОАС, которым было проведено интервенционное лечение ФП. В метаанализе C.Y. Ng et al., включающем 6 обсервационных исследований (~4000 пациентов), было продемонстрировано, что у пациентов с СОАС, диагностированным по данным полисомнографии и результатам Берлинского опросника, риск рецидива ФП после катетерной абляции был на 40% выше, чем у пациентов без СОАС (ОР 1,40; 95% ДИ 1,16–1,68) [29].

С целью подтверждения гипотезы об эффективности СРАР-терапии для удержания синусового ритма после абляции было выполнено небольшое исследование A.S. Fein

et al. У пациентов с СОАС и ФП, перенесших изоляцию легочных вен ( $n = 62$ ), лечение с помощью СРАР было ассоциировано с более высокой частотой сохранения синусового ритма через 12 мес (71,9% против 36,7% без СРАР;  $p = 0,01$ ) и аналогичной таковой у пациентов без СОАС (66,7%;  $p = 0,94$ ) [30].

Также важно отметить влияние степени тяжести СОАС на эффективность лечения пациентов с симптоматической ФП с использованием **антиаритмической терапии** (ААТ), которое изучалось в исследовании K. Monahan et al. Всем участникам ( $n = 62$ ; 21 женщина; средний возраст  $62 \pm 15$  лет) была проведена ночная полисомнография. Контроль ритма был проспективно определен как успешный, если пациент оставался на той же ААТ в течение  $\geq 6$  мес с уменьшением выраженности симптомов ФП на  $\geq 75\%$ . У тех, кто не отвечал на ААТ, чаще наблюдалась тяжелая форма СОАС (52% против 23% с легкой формой;  $p < 0,05$ ); те, у кого отмечалось тяжелое течение СОАС, хуже отвечали на ААТ, чем участники с более легким СОАС (39 против 70%;  $p = 0,02$ ) [31].

### Заключение

На фоне старения населения планеты нарушения ритма сердца выходят на лидирующие позиции в структуре заболевае-

мости. Фибрилляция предсердий одна из самых распространенных и хорошо изученных, но в то же время плохо контролируемых аритмий. В свою очередь, апноэ сна по-прежнему остается малоизученной проблемой, о наличии которой большинство пациентов с нарушением ритма сердца не подозревают. На сегодняшний день очевидно, что наличие СОАС увеличивает вероятность развития и прогрессирования ФП. Данный обзор убедительно свидетельствует о том, что наличие нераспознанного и нелеченого СОАС препятствует успеху контроля ритма у пациентов с ФП. В ближайшей перспективе требуется получить подтверждение, действительно ли лечение СОАС, в частности с применением СРАР, улучшает эффективность терапии ФП. Кроме того, остается актуальным изучение лечения пациентов с ФП и СОАС на нескольких уровнях, а именно при использовании сочетания СРАР-терапии и модификации факторов риска (снижение массы тела и т.д.) с выполнением интервенционного лечения ФП и применением ААТ.

**Дополнительная информация.** Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Sleep Apnea in Patients with Atrial Fibrillation

A.M. Baymukanov, I.A. Bulavina, G.A. Petrova, I.L. Ilyich, and S.A. Termosov

Sleep apnea is characterized by significant morbidity and is associated with huge health care costs, which can be explained to some extent by the increased burden of cardiovascular diseases, including heart arrhythmias. The relevance of sleep-related breathing disorders is increasing against the rising incidence of atrial fibrillation (AF). Early diagnosis and treatment of sleep apnea can affect the incidence and prognosis of patients with AF. This article reviews the basic pathogenic concept of sleep apnea and its close relationship with AF, and the results of studies on the effectiveness of electrical cardioversion, interventional, and drug treatment of AF in patients with both treated and untreated apnea.

*Key words:* sleep apnea, obstructive sleep apnea syndrome, heart arrhythmia, atrial fibrillation, rhythm control.