

# КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Коновалова К.И., Яровая Е.Б., Федорова В.И., Литвин А.Ю.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

## CLINICO-PSYCHOLOGICAL SEVERITY MARKERS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Konovalova K., Yarovaya E., Fedorova V., Litvin A.

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** У больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией выявить клиничко-психологические факторы, определяющие степень тяжести апноэ.

**Материал и методы:** В исследование было включено 180 больных с синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести и артериальной гипертонией. Анализировались антропометрические данные, результаты полисомнографического и кардиореспираторного исследований, опросные шкалы личностной тревожности (шкала Спилбергера) и дневной сонливости (шкала Эпворта).

**Результаты:** Выявлен интегральный маркер, являющийся предиктором наличия синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени: сочетание повышенной личностной тревожности, выраженной дневной сонливости и ожирения второй степени и выше (индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>). Сочетание данных признаков выявлено у 25 (14%) из 180 пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести и АГ. Из них у 21 больного диагностирован синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени и отмечены более высокие значения индекса апноэ/гипопноэ, индекса десатурации, и более низкий уровень минимальной сатурации по сравнению с остальными обследованными из группы с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Отметим, что чувствительность введенного интегрального маркера при выявлении тяжелой степени СОАС составила 84% (при достаточно низкой специфичности 56%), что свидетельствует о высоком риске наличия СОАС тяжелой степени у пациентов с сочетанием указанных признаков.

**Заключение:** Сочетание индекса массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup> с выраженной тревожностью и выраженной дневной сонливостью у больного с артериальной гипертонией позволяет с высокой вероятностью заподозрить наличие синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертония, тревожность, сонливость, индекс апноэ/гипопноэ, минимальная сатурация

### SUMMARY

**Objective:** to identify the clinical and psychological factors that determine the severity of obstructive sleep apnea syndrome in patients with obstructive sleep apnea syndrome and hypertension.

**Materials and methods:** The study included 180 patients with obstructive sleep apnea of varying severity and hypertension. Anthropometric data, cardiorespiratory polysomnography studies, questionnaires on anxiety scales and daytime sleepiness were analyzed.

**Results:** 25 (14%) out of 84 patients with obstructive sleep apnea syndrome of varying severity and hypertension showed a combination of increased anxiety, sleepiness, and the second and higher degrees of obesity (body mass index over 35 kg/m<sup>2</sup>), 21 patients among them were diagnosed with severe obstructive sleep apnea syndrome. In addition, this group of 21 patients had a higher apnea/hypopnea index, higher desaturation index, lower level of the minimum oxygen saturation compared with other patients.

**Conclusion:** The combination of body mass index greater than 35 kg/m<sup>2</sup>, severe anxiety and severe daytime sleepiness in patients with arterial hypertension gives grounds for suspicion of the presence of severe obstructive sleep apnea syndrome, combined with a high apnea/hypopnea index, high desaturation index and low minimum saturation.

**Key words:** Obstructive sleep apnea, hypertension, anxiety, sleepiness, sleep apnea/hypopnea index, the minimum saturation

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

<b>Яровая Елена Борисовна</b>	профессор, доктор физико-математических наук, кафедра теории вероятностей, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Адрес: 19991, Ленинские Горы 1. Ведущий научный сотрудник ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.:
<b>Федорова Вера Ивановна</b>	д.м.н., врач невролог НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15 а. Тел.: 8-917-511-52-01, e-mail: fvi@list.ru
<b>Литвин Александр Юрьевич</b>	ведущий научный сотрудник, д.м.н., отдел гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8-916-674-26-74, e-mail: alelitvin@yandex.ru
<b>Ответственный за связь с редакцией: Коновалова Карина Ивановна</b>	аспирант отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8-985-865-04-90, e-mail: karina160@rambler.ru

### Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) характеризуется повторяющимися эпизодами нарушения дыхания во время сна, вызванными обструкцией верхних дыхательных путей (1). Впервые определение СОАС было предложено Guilleminaut С. и соавт. (1973). СОАС – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости (2).

По степени тяжести СОАС делится в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который представляет собой количество дыхательных нарушений за 1 час сна. Легкую степень тяжести СОАС определяет ИАГ от 5 до 14 соб./час, среднюю – ИАГ от 15 до 29 соб./час, а тяжелую – ИАГ более 30 соб./час. От степени тяжести СОАС напрямую зависит тактика лечения больного. Золотым стандартом лечения СОАС средней и тяжелой степени тяжести является СИПАП – терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure) (1). СИПАП – терапия впервые была предложена Sullivan и соавт. (1981) и опробована на 5 больных с СОАС (3). В ее основе лежит создание постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях с целью устранения эпизодов обструкции.

По результатам крупного многоэтапного исследования, выполненного Young и соавт., среди работающего населения в возрасте от 30 до 60 лет (в исследование вошло 1255 человек), распространенность СОАС в сочетании с дневной сонливостью составила 2% среди женщин и 4% среди мужчин (4). Davies и Stradling проанализировали 12 исследований по распространенности СОАС в западных странах, используя подходы, учитывающие методологические различия при обработке результатов, установив, что диагноз СОАС имеют от 1 до 5% мужчин (5).

Причиной развития СОАС является сужение просвета верхних дыхательных путей, вызываемое различными факторами (6). При помощи цефалометрической радиографии у больных с СОАС часто выявляют следующие анатомические особенности: ретрогнатия, анатомически узкие дыхательные пути, увеличение языка и мягкого неба, более низкое расположение подъязычной кости (7).

Наиболее часто при СОАС у взрослых отмечается присутствие избыточного веса или ожирения. При этом жиро-

вая ткань откладывается в латеральных парафарингеальных клетчаточных пространствах, инфильтрирует подслизистую основу стенок глотки и изменяет поперечное сечение просвета верхних дыхательных путей (8).

СОАС вносит значительный вклад в развитие таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (9,10), инфаркт миокарда (11), нарушения ритма и проводимости сердца (12,13,14).

Lugaresi и соавт. (1980) впервые была описана взаимосвязь между наличием храпа и артериальной гипертонией (АГ) (15). На сегодняшний день факт связи СОАС и АГ не вызывает никаких сомнений. В исследовании Sleep Heart Health Study, включавшем 6132 пациента старше 40 лет, наличие СОАС тяжелой степени повышало отношение шансов наличия АГ в 1,37 и 95%-доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов равен 1,03 – 1,83 (16). А в исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study, в которое было включено 1060 служащих в возрасте от 30 до 60 лет, отношение шансов наличия АГ при ИАГ=15 было в 1,8 раза выше, чем при ИАГ=0 (ДИ: 1,3 – 2,4) (17). Доказано, что наличие СОАС является независимым предиктором развития АГ (18).

Таким образом, больные с АГ заслуживают более пристального внимания врачей в связи с высокой вероятностью наличия у них СОАС. Целью нашей работы было выявление клинико-психологических факторов, позволяющих заподозрить у больных с АГ наличие СОАС тяжелой степени, а также определение связи между степенью тяжести СОАС и степенью АГ.

### Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: синдром обструктивного апноэ сна, (ИАГ $\geq$ 5 соб./час), артериальная гипертония, возраст от 30 до 65 лет, подписание информированного согласия. Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией в виде стенокардии напряжения III-IV функционального класса, сердечной недостаточности III-IV функционального класса (NYHA), гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, клинически значимых нарушений функции печени и почек. Также исключались больные, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку за предшествующие 6 месяцев, и больные, принимающие снотворные или психотропные лекарственные средства.

В исследование последовательно были включены 180 больных (128 мужчин и 52 женщины) с СОАС различной степени тяжести и АГ. Все больные проходили стационарное или амбулаторное обследование и лечение в отделе гипертонии ФГБУ РКНПК МЗ РФ с октября 2014 года по июль 2016 года.

Степень АГ определялась по данным предварительного клинико-инструментального стационарного и амбулаторного обследования больных.

Полисомнографическое и кардиореспираторное исследование проводились аппаратами «SOMTE/Compumedics» и «Embla Flaga» (Австралия), «Инкарт/Кардиотехника-07» (Россия), а диагноз СОАС выставлялся при наличии ИАГ  $\geq 5$  соб./час. Индекс массы тела рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах квадратных. Далее всем больным были предложены для заполнения опросные шкалы личностной тревожности (опросник Спилбергера) и дневной сонливости (шкала Эпворта). Уровень тревожности считался высоким при наборе больным более 45 баллов по шкале Спилбергера, а уровень сонливости считался высоким при наборе более 10 баллов по шкале Эпворта.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v10. Для параметров, распределение которых было близко к нормальному распределению, приводятся среднее и стандартное отклонение. При существенном отклонении распределения параметров от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение средних в двух генеральных совокупностях, из которых извлечены группы, проводилось с помощью непарного критерия Стьюдента для равных дисперсий. Сравнение распределений исследуемых параметров в двух группах проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности 2x2 проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Уровень значимости для применяемых статистических критериев полагался равным 0,05. Для всех критериев р-значения приведены с точностью до третьей значащей цифры после запятой.

## Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил  $53,9 \pm 9,7$  года у мужчин и  $61,7 \pm 6,9$  года у женщин. Средний возраст мужчин и женщин статистически значимо различался ( $p=0,008$ ), что, вероятно, связано с увеличением частоты встречаемости СОАС у женщин в период постменопаузы (19). Как оказалось, среди 180 больных 90 человек имели СОАС тяжелой степени и 90 человек – СОАС легкой и средней степени. Среди всех больных ( $n=180$  человек), включенных в исследование, у 25 человек было выявлено сочетание ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (соответствует степени ожирения 2 и выше), выраженной дневной сонливости (по шкале сонливости Эпворта 10 баллов и выше) и высокого уровня личностной тревожности (более 47 баллов по шкале Спилберга). Возраст 25 больных (21 мужчина и 4 женщины) с сочетанием указанных признаков составил 53 [47;59] года, ИМТ – 39,7 [38,5;42,9] кг/м<sup>2</sup>, ИАГ – 54,8 [28;72] соб./час.. Чувствительность введенного интегрального маркера при выявлении тяжелой степени СОАС составила 84%, а специфичность – 56%, что свидетельствует о высоком риске наличия СОАС тяжелой степени у пациентов с сочетанием указанных признаков.

Примечательно, что 21 больной из 25 относился к группе

пациентов с тяжелой степенью СОАС. В связи с этим, группу больных с тяжелой степенью СОАС мы разделили на две подгруппы. В подгруппу №1 вошли больные с сочетанием трех вышеуказанных признаков ( $n=21$ ), а в подгруппу №2 – больные без сочетания этих признаков ( $n=69$ ). Дальнейшее сравнение двух подгрупп с использованием критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия в ИАГ, степени десатурации и минимальной сатурации. Подгруппа №1 имела более высокий показатель ИАГ по сравнению с подгруппой №2 (60,1 [33,5;65] и 46,6 [32,5;58,4] соб./час соотв.), более высокий индекс десатурации (56,8 [42,3;71,5] и 44,1 [30,8;53] соб./час соотв.) и более низкий уровень минимальной сатурации (66 [59;73] и 72,2 [68;79] % соотв.) (таб. 1).

Таблица 1. Сравнение подгруппы №1 и подгруппы №2

	ИАГ (событий/час)	Индекс десатурации (соб./час)	Минимальная сатурация (%)
Подгруппа №1	60,1 [33,5;65]	56,8 [42,3;71,5]	66 [59;73]
Подгруппа №2	46,6 [32,5;58,4]	44,1 [30,8;53]	72,2 [68;79]
p	0,012	0,027	0,009

\*p – значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Среди 180 больных, включенных в исследование, на пробную СИПАП – терапию согласились 114 (63,3%) человек, а 66 (36,7%) – отказались. Из 114 человек у 22 (19,3%) был выявлен интегральный маркер. После проведения пробной СИПАП – терапии из 114 больных 56 (49,1%) отказались от дальнейшего использования СИПАП – аппарата, а 58 (50,9%) больных продолжили лечение. Из 58 больных, продолживших СИПАП – терапию, 14 (24,1%) человек имели интегральный маркер. При оценке приверженности больных к СИПАП – терапии через 1 месяц лечения, установлено, что из 14 больных приверженными к терапии оказались 10 (71,4%) человек, то есть использовали аппарат более 4 часов за ночь, более 70% ночей (20). Таким образом, из 25 больных с наличием интегрального маркера на продолжение СИПАП – терапии согласились 14 (56%) человек, а приверженными к лечению оказались 10 (40%) человек.

Учитывая, что СОАС является независимым предиктором развития АГ (63-65), мы попытались оценить связь между степенью тяжести СОАС и степенью АГ. В связи с этим, все больные были разделены на две подгруппы. Подгруппа №1 – больные с АГ 1 степени и подгруппа №2 – больные с АГ 2 и 3 степени. Среди больных подгруппы №1 СОАС легкой степени выявлен у 24 (40%) больных, а СОАС средней и тяжелой степени – у 36 (60%) больных. В подгруппе №2 31 больной (25,9%) имел СОАС легкой степени, а 89 (74,1%) больных – СОАС средней и тяжелой степени (таб. 2). В этом случае, анализ таблицы сопряженности 2x2 с помощью одностороннего точного критерия Фишера позволил выявить статистически значимую связь между тяжестью СОАС и величиной степени АГ ( $p=0,039$ ).

Таблица 2. Таблица сопряженности 2x2 для степени тяжести СОАС и АГ

	СОАС легкой степени	СОАС средней и тяжелой степени
АГ 1 степени	24 (40%)	36 (60%)
АГ 2 и 3 степени	31 (25,9%)	89 (74,1%)

Таким образом, нами установлено, что с увеличением степени тяжести СОАС увеличивается и степень АГ, что не противоречит существующим литературным данным (21,22,23).

## Обсуждение

Известно, что избыточный вес предрасполагает к развитию СОАС. По некоторым данным, 40% людей с избыточным весом и ожирением имеют СОАС, а 70% больных с СОАС страдают ожирением (24). В исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study установлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10% ведет к увеличению ИАГ в среднем на 32% и в 6 раз увеличивает риск возникновения СОАС, как минимум, средней степени тяжести (ИАГ  $\geq 15$  соб./час) (17). В этом же исследовании продемонстрирована связь СОАС и АГ независимо от ожирения (25). Также больные с СОАС имеют более высокий уровень гормона грелина, стимулирующего аппетит, содержание которого достоверно снижается при эффективной СИПАП – терапии (26). Поэтому ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, входящий в состав выделенного нами интегрального показателя, подтверждает связь ожирения и СОАС. Выраженная дневная сонливость сама по себе вызывает снижение физической активности, что никак не способствует снижению массы тела.

Для оценки выраженности дневной сонливости во всем мире активно используют шкалу сонливости Эпворта. Однако, этот опросник носит субъективный характер и основывается исключительно на ощущениях больного. Высокие показатели дневной сонливости по этому опроснику, по данным литературы, ассоциированы с СОАС тяжелой степени (27) и являются предиктором высокой приверженности к СИПАП – терапии. А уменьшение дневной сонливости улучшает качество жизни больных и их партнеров (28).

Восприятие уменьшения симптомов СОАС и улучшение дневной активности на фоне СИПАП – терапии, как и восприятие побочных эффектов терапии, может носить субъективный характер и быть тесно связано с личностными характеристиками больного. Высокий уровень тревожности и депрессии очень часто наблюдается у больных с нелеченым СОАС средней и тяжелой степени. Имеются данные, что частота депрессивных и тревожных расстройств у больных с СОАС выше, чем у контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту (29,30).

Вместе с тем, страны, уделяющие большое внимание проблеме СОАС, уже подсчитали экономические потери от своевременно нелеченого СОАС. Американский отчет “Hidden Health Crisis Costing America Billions” за 2015 год показывает экономические последствия не диагностированного и нелеченого СОАС для налогоплательщиков, работодателей и больных (31). По результатам проведенных подсчетов установлено, что около 29,4 млн. человек (12%) взрослого населения страдает СОАС. Примерные затраты на диагностику и лечение СОАС в 2015 году составили 12,4 млн. долларов, из которых 50% суммы ушло на СИПАП – аппараты и внутриротовые приспособления, 43% – на хирургическое лечение и 7% – на диагностику заболевания. Кроме того, в отчете указана примерная цифра расходов по не диагностированному и нелеченому СОАС. В 2015 году эта цифра составила 149,6 млн. долларов: 86,9 млн. долларов потеряно за счет снижения продуктивности и отсутствия работающих по состоянию здоровья, 30 млн. – за счет развития коморбидных состояний (АГ, сахарный диабет, другие заболевания сердца и депрессия), 26,2 млн. – за

счет дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и 6,5 млн. в результате несчастных случаев на рабочем месте (32).

Экономические потери в связи с СОАС внушительны, несмотря на то, что в США диагностика и лечение этой патологии оплачиваются по страховке или по специальным страховым программам. На этом фоне остается только предполагать экономические последствия для РФ в связи с СОАС и коморбидными состояниями, развивающимися на его фоне.

По данным одного из исследований, в США СОАС средней и тяжелой степени не диагностируется более чем у 80% больных (33). Связано это с тем, что больные с СОАС не всегда могут активно предъявить врачу жалобы на нарушение дыхания во сне или на наличие других симптомов СОАС. Зачастую, на диагностике и лечении данного заболевания настаивают родственники пациента, а причинами обращения к врачу являются громкий прерывистый храп и продолжительные остановки дыхания во сне.

С этой точки зрения, как для врача общей практики, так и для узкого специалиста, важно выявлять больных с высокой прогностической вероятностью наличия тяжелой степени СОАС. В нашем исследовании больные с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, выраженной дневной сонливостью и высоким уровнем тревожности не только попали в группу тяжелых больных, но и имели в этой группе самые высокие показатели ИАГ и индекса десатурации, а также продемонстрировали самые низкие значения сатурации за время сна. Логично, что именно этим больным тяжелее всего дается повседневная активность, и именно они требуют скорейшей инициации СИПАП – терапии. Тем более, что 56% больных с интегральным маркером были мотивированы на продолжение СИПАП – терапии.

С практической точки зрения, основываясь на результатах нашей работы, мы можем рекомендовать больным с АГ (особенно со степенью 2 и 3) и ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, даже при отсутствии жалоб на храп и указаний на остановки дыхания во сне, заполнять опросники сонливости и тревожности. При высоком уровне сонливости (более 10 баллов по шкале Эпворта) и тревожности (более 45 баллов по шкале Спилберга) у таких больных целесообразно проведение кардиореспираторного мониторинга, так как при диагностике СОАС тяжелой степени тяжести требуется немедленное начало СИПАП – терапии (1). Выявленный в нашей работе интегральный маркер ранее в литературе описан не был, в связи с этим, требуется дальнейшее его изучение, а также определение других предикторов СОАС средней и тяжелой степени. Подобные маркеры тяжести СОАС, наряду с такими скрининговыми методами, как ночная компьютерная пульсоксиметрия (34) и валидизированные опросники (35), позволяют выявлять, дообследовать и лечить больных с высокими рисками сердечно-сосудистых заболеваний (36).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Guilleminaut C., Eldridge F., Dement W.C. *Insomnia with sleep apnea: a new syndrome*. *Science*. 1973. V.181. P.856-858.
3. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. (1981): *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. *Lancet* 1(8225):862-865.
4. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. (1993): *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. *N Engl J Med* 328(17):1230-1235.
5. Davies R.J., Stradling J.R.: *The epidemiology of sleep apnoea*. *Thorax*. 1996 Aug; 51(Suppl 2): S65-S70.
6. Remmers J.E., DeGroot W.J., Sauerland E.K., Anch A.M. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. *J Appl Physiol* 1978; 44(8):931-8
7. Schwab R.J., Goldbert A.N. *Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques*. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31(6):931-68.
8. Pahkala R., Seppä J., Ikonen A., Smirnov G., Tuomilehto H. *The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea*. *Sleep Breath*. 2014 May; 18(2):275-82.
9. T. Mooe, T. Rabben, U. Wiklund, K.A. Franklin, and P. Eriksson, "Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease," *Chest*, vol. 109, no. 3, pp. 659-663, 1996.
10. Marin J.M., Corrizo 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; 365:1046-53.
11. Lee C.H., Khoo S.M., Tai B.C., Chong E.Y., Lau C., Than Y., Shi D.X., Lee L.C., Kailasam A., Low A.F., Teo S.G., Tan H.C. *Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion*. *Chest*. 2009 Jun; 135(6):1488-95.
12. Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., Kanagala R., Gard J.J., Davison D.E., Malouf J.F., Ammash N.M., Friedman P.A., Somers V.K. *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation*. 2004; 110: 364-367.
13. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E., et al. *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173: 910-6.
14. Литвин А.Ю., Чазова И.Е. *Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения*. *Российский кардиологический журнал № 1-2006 г., стр. 75-87 / Litvin A.Yu., Chazova I.E. The syndrome of obstructive sleep apnea and related cardiovascular complications*. *Russian Cardiological Journal No. 1-2006, pp. 75-87*.
15. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Piana C. *Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances*. *Sleep*. 1980; 3(3-4):221-224.
16. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., et al. *Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283:1829-1836
17. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.
18. Stradling J.R., Crosby J.H., *Relation between systemic hypertension and sleep hypoxaemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice*. *Br. Med. J.* 1990. V. 300. P. 75-78.
19. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A. *Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-5.
20. Sanders M.H., Gruendl C.A., Roger R.M. (1986): *Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea*. *Chest* 90(3):330-333.
21. F. Javier Nieto, T. B. Young, B. K. Lind et al., "Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study," *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 14, pp. 1829-1836, 2000.
22. A. S. M. Shamsuzzaman, B. J. Gersh, and V. K. Somers, "Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease," *Journal of the American Medical Association*, vol. 290, no. 14, pp. 1906-1914, 2003.
23. Lavie P., Herer P., and Hoffstein V., "Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study," *British Medical Journal*, vol. 320, no. 7233, pp. 479-482, 2000.
24. Parati G., Lombardi C., Narkiewicz K. (2007): *Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology and relation to cardiovascular risk*. *Am J Physiol Regul Interg Com Physiol* 293(4): R1671-R1683.
25. Young T., Peppard P., Palta M. et al. *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension*. *Arch. Intern. Med*. 1977. V.157.P.1746-1752.
26. Harsch I.A., Konturek P.C., Koebnick C., Kuehnlein P.P., Fuchs F.S., Pour Schahin S., West G.H., Lohman T., Ficker J.H. (2003): *Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment*. *Eur Respir J* 22(2):251-257.
27. Rakan M. Haddad, Sultan K. AISureehein, Ghaith Abu Alsamen, Majid Alzboon, Abdullah Al Hazeem (2015): *Evaluation of Epworth Sleepiness Scale as a screening method for Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *MEJSR V. 8, issue 2. P. 3-6*.
28. Weaver, T., Maislin, G., Dinges, D., Bloxham, T., George, C., Greenberg, H., et al. (2007). *Relationships between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning*. *Sleep*, 30(6), 711-719.

29. Amir Sharafkhaneh, Nilgun Giray, Peter Richardson, Terry Young, Max Hirshkowitz. *Association of Psychiatric Disorders and Sleep Apnea in a Large Cohort Sleep*, Vol. 28, No. 11, 2005 P.1405-1411.
30. Reynolds C.F., III, Kupfer D.J., Mceachran A.B., Taska L.S., Sewitch De, Coble P.A. *Depressive psychopathology in male sleep apneics*. *J Clin. Psychiatry* 1984;45:287-90.
31. Frost & Sullivan. *Hidden health crisis costing America billions. Underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016. Available from: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>.
32. Nathaniel F. Watson. *Health Care Savings: The Economic Value of Diagnostic and Therapeutic Care for Obstructive Sleep Apnea*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 12, No. 8, 2016
33. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. *Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women*. *Sleep* 1997;9:705-6.
34. Аксенова А.В., Елфимова Е.М., П.В. Галицин, Гориева Ш.Б., Бугаев Т.Д., Михайлова О.О., Рогоза А.Н., И.Е. Чазова. *Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. Том 11, № 4, 2014 г, стр. 26-30* / Aksenova AV, Elfimova EM, P.V. Galitsin, Gorieva Sh.B., Bugaev TD, Mikhaylova OO, Rogoza AN, I.E. Chazov. *The value of computer pulse oximetry in the practice of a cardiologist. Systemic hypertension. Volume 11, No. 4, 2014 g, pp. 26-30*.
35. Bomi Kim, Eun Mi Lee, Yoo-Sam Chung, Woo-Sung Kim, and Sang-Ahm Lee. *The Utility of Three Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea in a Sleep Clinic Setting*. *Yonsei Med J* Volume 56 Number 3 May 2015.
36. Ken Monahan and Susan Redline. *Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease*. *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov; 26(6): 541–547.