УДК 616.24-008.444:616.127-005.8-036.83

А.П. Иванов, В.В. Росторцкая

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ЕГО МЕСТО В РИСК-СТРАТИФИКАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ИХ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Кафедра терапии ФУВ ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России;
Тверской клинический кардиологический диспансер;
Медицинский центр при Спецстрое РФ (г. Москва)

Цель: изучить наиболее значимые факторы, участвующие в риск-стратификации у больных инфарктом миокарда (ИМ) с обструктивным апноэ сна (ОАС) при их амбулаторной реабилитации.

Материал и методы. В исследование включены 329 больных ИМ с ОАС, у 32 из которых при наблюдении в течение 1,12 ± 0,18 года выявлены осложнения заболевания. Всем обследованным проводилось анкетирование на основе Берлинского опросника и оценка дневной сонливости по Epworth Sleepiness Scale, а также кардио-респираторное мониторирование. Использована электро- и эхокардиография, велоэргометрия.

Результаты. Из всей совокупности признаков выделены наиболее информативные показатели, включавшие в себя наличие повторного ИМ, снижение фракции выброса левого желудочка, класс сердечной недостаточности II–III по NYHA, увеличение размера левого предсердия и невозможность достичь при ВЭМ нагрузку в 125 Вт. При этом наличие ОАС явилось значимым фактором риска только для мужчин старше 50 лет, утяжеление которого увеличивало частоту осложнений на 22%.

Выводы. Показано неблагоприятное прогностическое значение ОАС у больных с ИМ и важность его своевременной диагностики. Выявлена необходимость учета при риск-стратификации состояния не только желудочков сердца, но и предсердий, а также переносимость физических нагрузок.

Ключевые слова: *обструктивное апноэ сна, инфаркт миокарда, амбулаторная реабилитация, риск-стратификация.*

SYNDROME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ITS PLACE IN RISK-STRATIFICATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIUM INFARCTION UNDER THEIR OUTPATIENT REHABILITATION

A.P. Ivanov, V.V. Rostorotskaya

Tver State Medical Academy

The aim: to study the most significant factors which participate in risk-stratification in myocardium infarction (MI) patients with obstructive sleep apnea (OSA) under their outpatient rehabilitation.

Material and methods. 329 MI patients with OSA are included in investigation in 32 of whom in the follow up for 1,12 ± 0,18 years complications of the disease are detected. Among all patients surveyed a questionnaire was distributed which was based on Berlin questionnaire and evaluation of day-time sleepiness according to Epworth Sleepiness Scale as well as cardiorespiratory monitoring were carried out. Electro- and echo-cardiography and veloergometry (VEM) were used.

Results. Of all combined signs the most informative values were chosen which involved the presence of MI relapse, left ventricle output fraction decrease, heart failure of II–III class according to NYHA, left atrium size increase and impossibility to reach the load of 125 Vt in VEM. Hereat OSA presence was a significant risk factor only for males older 50 years, aggravation of which increased complications frequency by 22%.

Conclusions. Unfavorable prognostic significance of in MI patients and importance of its timely diagnosis have been shown. The need for taking into account in risk-stratification the condition not only of heart venticles but also of the atria as well as tolerance of exercise loads.

Key words: *obstructive sleep apnea, myocardium infarction, outpatient rehabilitation, risk-stratification.*

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – состояние, характеризующееся периодически возникающим во сне препятствием в верхних дыхательных путях, приводящим к развитию эпизодов гипоксии, нарушениям сна и чрезмерной дневной сонливости. Наличие ОАС признается значимым фактором риска развития и прогрессирования многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ) [1, 2], сердечную недостаточность (СН) [3], ишемические заболевания мозга [4], ишемическую болезнь сердца (ИБС) [5], метаболический синдром [6], сердечные аритмии [7]. В последние годы получены убедительные данные о связи ОАС с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью [8–10]. Однако диагностика ОАС в настоящее время осуществляется на недостаточно высоком уровне и до 70% таких случаев остаются нераспознанными, чем объясняется еще большее увеличение рисков данного состояния [11]. Для выявления ОАС предложены анкетные опросники, но все же «золотым

стандартом» признается полисомнография. В то же время возможность использовать последний способ не всегда доступна, и на практике часто применяется методика кардио-респираторного мониторирования.

Цель. Изучить наиболее значимые факторы, участвующие в риск-стратификации у больных ИМ с ОАС при их амбулаторной реабилитации.

Материал и методы

В условиях Тверского клинического кардиологического диспансера и медицинского центра при Спецстрое РФ обследовано 329 больных, перенесших в 2008–2010 годах острый инфаркт миокарда (ИМ), у которых при амбулаторной реабилитации были при кардио-респираторном мониторировании зафиксированы эпизоды ОАС. Критерием включения являлись возраст старше 30 лет, стабильное течение ССЗ, не требовавших в ближайший 1 год до обследования госпитализации. В исследование не включались лица с выраженным ожирением, имевшие индекс массы тела (ИМТ) выше 40 кг/м^2, обструктивные заболевания легких, патологию со стороны ЛОР-органов.

У всех включенных в исследование пациентов анализировали достижение ими за время наблюдения комбинированной конечной точки, за которую принимали развитие повторного ИМ или острого коронарного синдрома, необходимость регоспитализации из-за прогрессирования СН или функционального класса стабильной стенокардии, а также проведения интервенционных методов лечения. ИМ с зубцом Q перенесли 296 (90%) больных, повторный ИМ имели 46 (14%) пациентов. У 224 (68%) больных ИМ развился на фоне имевшейся АГ. У 26 (8%) пациентов ранее диагностирован диабет 2-го типа. Аневризма левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 26 (8%) больных. Клиническую картину СН II–III ФК NYHA имел 41 (12,7%) пациент, при этом у 115 (12,7%) была диагностирована систолическая дисфункция ЛЖ со снижением фракции выброса (ФВ) ниже 45%.

Все включенные в исследование пациенты находились на стандартном медикаментозном лечении и наблюдались амбулаторно на протяжении 1–3 лет (в среднем 1,12 ± 0,18 года). За это время осложнения выявлены у 32 (9,7%) больных, которые составили основную группу. У остальных 297 наблюдавшихся осложнения отсутствовали.

Диагностика ОАС проводилась на основе Берлинского опросника качества сна [12]. Дневную сонливость изучали с помощью анкетного опросника Epworth [13], состоящего из 8 вопросов, каждый из которых оценивали по трехбалльной системе. Сумму балов, определяемую как индекс Epworth Sleepiness Scale (ESS), оценивали как индекс дневной сонливости (ИДС). Значимым считали его уровень в 11 баллов и выше [13].

Объективизация ОАС осуществлялась кардио-респираторным мониторированием с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ, г. Санкт-Петербург). Мониторирование дыхания проводилось методом реоплетизмографии. Параллельно в ночные часы регистрировалось насыщение крови кислородом (SaO_2) методом пальцевой пульсоксиметрии. В последнем случае рассчитывались уровни минимального и среднего SaO_2. В качестве основного признака рассчитывался индекс апноэ-гипопноэ сна (ИАГ), значимым считали его уровень выше 5 в час [14]. В зависимости от значений ИАГ выделяли умеренно выраженное ОАС (ИАГ 5–15 в час), средней степени выраженности (15–30 в час) и тяжелую форму (ИАГ более 30 в час) [15].

Всем включенным в исследование пациентам измерялись антропометрические показатели: вес, рост, окружность талии. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = Вес (кг) / Рост (м)^2. Одновременно измерялось систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД). Анализ ЧСС проводили по ЭКГ в 12 стандартных отведениях, при этом вычисляли показатель длительности интервала QT с его последующей коррекцией по формуле Байес (QTc). Проводилась стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) согласно протоколу Американского общества кардиологов [16], при которой изучались линейные размеры левого желудочка (ЛЖ) – его конечный систолический и диастолический размеры (КСР; КДР) с послеующим переводом в объемные показатели (КСО; КДО), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и рассчитывались масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ с использованием формул Teicholz [16]. Размер левого предсердия (ЛП) определяли в парастернальной продольной позиции. Дополнительно рассчитывали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/S (г/м^2), где S – площадь поверхности тела. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММ ЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин.

Переносимость физических нагрузок оценивали по данным велоэргометрии, проводимой на фоне полной отмены медикаментозных препаратов. Во внимание принимали невозможность достичь пациентами нагрузки в 125 Вт.

Статистическую обработку получаемых в исследовании результатов осуществляли с помощью программы «Microsoft Exsel 7.0» с применением прилагаемого пакета. Результаты представлены в виде M ± SD (где M – среднее выборки; SD – дисперсия выборки). Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ «Statistica 5.3» с применением U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферони. Для выявления предикторов осложненного течения заболевания применяли критерий χ^2 Пирсона и регрессионный анализ пропорционального риска Кокса. Для многофакторного анализа использовали метод логистической регрессии, позволявший выявлять переменные, которые были независимо связаны с ОАС. Значимость p считали достоверной при его уровне <0,05. Для оценки связей между параметрами использовался критерий корреляции Спирмена.

Для определения наиболее значимых для прогноза показателей использовался регрессионный анализ пропорционального риска Кокса, учитывающий время наступления осложнений заболевания. Вначале проводился однофакторный анализ с учетом возраста, пола, а также их взаимодействия. Затем был выполнен многофакторный анализ с использованием пошагового подхода. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с исходом, включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение

При однофакторном анализе было получено 34 признака, связанных с риском развития осложнений, основные из которых указаны в табл. 1 (факторы, по которым между группами имеются достоверные различия). Благодаря пошаговому методу Кокса из общей совокупности признаков были выделены те, которые наилучшим образом прогнозировали риск осложненного течения постинфарктного периода. Ими оказались следующие показатели: повторный ИМ, сниженная ФВ ЛЖ (менее 45%), ХСН II–III ФК NYHA и диаметр левого предсердия, превышающий 4 см (табл. 1).

Для выявления информативности полученных признаков проведен математический анализ с определением отношения шансов (ОШ) с помощью таблиц сопряжения по критерию χ^2 Пирсона. Результаты приведены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, наиболее информативными показателями риска развития осложнений у больных, перенесших ИМ при наличии ОАС, явился диаметр левого предсердия, снижение ФВ менее 45% и имевшиеся клинические проявления ХСН II–III ФК по классификации NYHA.

Одновременно с этим обращает на себя внимание, что снижение ФВ ниже 45% достоверно коррелировало с увеличением ФК ХСН ($\chi^2 = 2,74$; $p < 0,01$), тогда как невозможность достичь нагрузку при велоэргометрии в 125 Вт имела значимую связь преимущественно с утяжелением стабильной стенокардии ($\chi^2 = 1,99$; $p < 0,01$).

Представляет интерес сопоставление выраженности ОАС, оцененной по уровню ИАГ. Так, после подстройки в многофакторный анализ величины ИАГ выявлено, что ОАС явилась значимым фактором риска развития осложнений только у мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 50 лет (отношение рангов (ОР) = 1,10 [95%-й ДИ 1,00–1,21]) и увеличение прослеживалось при ИАГ начиная с 10 в час и выше, но не наблюдалось у женщин независимо от возраста. Наряду с этим среди мужчин 40–60 лет, имевших ИАГ более 30 в час, вероятность развития осложнений в постинфарктном периоде была на 22% выше, чем имевших ИАГ < 15 в час (ОР = 1,12 [95% ДИ 1,09–11,17]).

Из данных литературы известно, что риск возникновения ОАС при ИБС преобладает у мужчин. В то же время в отсутствие острой коронарной патологии этот риск оказывается существенно выше у мужчин среднего возраста [17, 18]. В отношении лиц, перенесших ИМ, данные литературы весьма малочисленны. В частности, сообщается об увеличении у них риска развития рестенозов после проведенной в остром периоде ИМ ангиопластики [19] или об увеличении неблагоприятных исходов, вплоть до увеличения сердечно-сосудистой смертности [20]. Однако основное внимание исследователей привлекает снижение сократительной способности миокарда, и

Таблица 1

Основные клинико-инструментальные показатели больных, перенесших инфаркт миокарда с эпизодами ОАС в зависимости от развития осложнений за время наблюдения

Показатель у больных до текущей госпитализации	Частота выявления, %	
	с осложнениями, n = 32	без осложнений, n = 297
Инфаркт миокарда повторный	50*	14
Стенокардия выше II ФК в анамнезе	48	18
Артериальная гипертензия в анамнезе	87	65
Сахарный диабет 2-го типа	6	8
ЧСС более 70 уд/мин в покое	45	44
Невозможность достижения нагрузки 125 Вт при велоэргометрии	16*	6
ХСН II–III ФК NYHA	36*	7
Хроническая аневризма ЛЖ	24*	11
ФВ ЛЖ < 45%	36*	11
Диаметр левого предсердия > 4 см	31*	5

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с лицами, не имевшими осложнений за время наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Информативность изучаемых клинико-инструментальных показателей у больных, перенесших ИМ с ОАС

Показатель	ОШ, усл. ед.	95% доверительный интервал (ДИ)	p
Диаметр левого предсердия более 4 см	18,33	3,62–92,82	0,0001
ФВ ЛЖ менее 45%	9,18	1,17–58,44	0,001
ХСН II–III ФК NYHA	2,96	0,68–29,42	0,012
Стенокардия выше выше II ФК в анамнезе	2,81	0,54–41,96	0,261
Повторный ИМ в анамнезе	2,77	0,70–11,04	0,272
Хроническая аневризма ЛЖ	2,69	0,51–15,44	0,521
Невозможность достижения нагрузки 125 Вт при велоэргометрии	2,47	0,68–11,42	0,577

прежде всего снижение ФВ ЛЖ [21]. На наш взгляд, оценка только состояния ЛЖ при ОАС не позволяет надежно характеризовать тяжесть состояния, тем более что значимость снижения ФВ в прогностическом плане оказалась существенно ниже, чем изолированное увеличение размеров левого предсердия (ОР соответственно 9,18 и 18,33; p – 0,001 и 0,0001). Вероятно, публикация предварительных результатов начатых крупномасштабных рандомизированных исследований [22] позволит более надежно взглянуть на проблему рисков у больных, имеющих ОАС. Тем не менее имеющиеся результаты демонстрируют важность своевременной диагностики нарушений дыхания во сне у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и необходимость обращать на них более пристальное внимание для улучшения качества лечения больных с сердечно-сосудистой патологией в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Литература

1. *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 (14): – p. 1829–1836.

2. *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 (19). – p. 1378–1384.

3. *Shahar E., Whitney C.W., Redline S. et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 163 (1). – p. 19–25.

4. *Dziewas R., Humpert M., Hopmann B. et al.* Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims // J. Neurol. – 2005. – V. 252 (11). – p 1394–1398.

5. *Sorajja D., Gami A.S., Somers V.K. et al.* Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. – Chest. – 2008. – V. 133 (4). – p. 927–933.

6. *Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A. et al.* Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome // Eur. Heart. J. – 2004. – V. 25 (9). – p. 735–741.

7. *Simantirakis E.N., Schiza S.I., Marketou M.E. et al.* Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder // Eur. Heart J. – 2004. – V. 25 (12). – p. 1070–1076.

8. *Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // Lancet. – 2005. – V. 365 (9464). – p. 1046–1053.

9. *Marshall N.S., Wong K.K., Liu P.Y. et al.* Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study // Sleep – 2008. – V. 31 (8). – p. 1079–1085.

10. *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. – V. 31 (8). – p. 1071–1078.

11. *Namen A.M., Dunagan D.P., Fleischer A. et al.* Increased physician-reported sleep apnea: the National Ambulatory Medical Care Survey // Chest. – 2002. – V. 121 (6). – p. 1741–1747.

12. *Srijithesh P.R., Shukla G., Srivsstsav A. et al.* Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients // J. Clin. Neurosci. – 2011. – V. 18 (3). – p. 340–343.

13. *Bausmer U., Gourveris H., Selivanova O. et al.* Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology // Eur. Arch. Otorinolaryngol. – 2010. – V. 267 (10). – p. 1645–1648.

14. *EEG* arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association // Sleep. – 1992. – V. 15 (2). – p. 173–184.

15. *Sleep-related* breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force // Sleep. – 1999. – V. 22 (5). – p. 667–689.

16. *Douglas P.S., Khandheria B., Stainback R.F. et al.* ACCF/ASE/ACEP/ ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. –V. 50 (2). – p. 187–204.

17. *Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B. et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study // Circulation. – 2010. – V. 22 (4). – p. 352–360.

18. *Peker Y., Hedner J., Norum J. et al.* Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 166 (2). – p. 159–165.

19. *Steiner S., Schueller P.O., Hennersdorf M.G. et al.* Impact of obstructive sleep apnea on the occurrence of restenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease // Respir. Res. – 2008. – V. 9. – p. 50.

20. *Yumino D., Tsurumi Y., Takagi A. et al.* Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome // Am. J. Cardiol. – 2007. – V. 99 (1). – p. 26–30.

21. *Nakashima H., Katayama T., Takagi C. et al.* Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart. J. – 2006. – V. 27 (19). – p. 2317–2322.

22. *Peker Y., Glantz H., Thunstrom E. et al.* Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea (RICCADSA) trial // Scand. Cardiovasc. J. – 2009. – V. 43 (1). – p. 24–31.

Иванов Александр Петрович (контактное лицо) – доктор мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПДО Тверской ГМА, научный руководитель Тверского клинического кардиологического диспансера. 170041, г. Тверь, Комсомольский проспект, 19, Тверской клинический кардиологический диспансер. Тел. (4822) 52-05-05; факс (4822) 52-84-21. E-mail: cardio69@inbox.ru.

Росторощая Вероника Владимировна – кандидат мед. наук, врач-кардиолог Медицинского центра при Спецстрое РФ (г. Москва).