

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

В. Ростороцкая, кандидат медицинских наук,
А. Иванов, доктор медицинских наук,
И. Эльгардт, кандидат медицинских наук
 Тверской клинический кардиологический диспансер
E-mail: cardio69@inbox.ru

Выявлена связь между синдромом обструктивного апноэ сна и развитием осложнений при амбулаторной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, инфаркт миокарда, ожирение, холестерин, С-реактивный белок.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – состояние, характеризующееся развитием обструкции верхних дыхательных путей, одышки и ночной гипоксемии. Считается, что его распространенность при заболеваниях, связанных с атеросклерозом, достигает 50% [6], что СОАС способствует прогрессированию атеросклероза [5] и определяет ухудшение прогноза у таких больных [8]. Значение СОАС при острой коронарной патологии изучено меньше, чем при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). В единичных работах СОАС наблюдали у 35,6% больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) [4]. При этом он может ассоциироваться с более значимым поражением системы микроциркуляции в миокарде [11] и меньшим эффектом традиционных методов лечения, в том числе и ангиопластики [14], как и у больных с острым коронарным синдромом [15]. Однако нет четких данных о характере течения заболевания коронарных артерий при СОАС и факторах, указывающих на неблагоприятное сочетание ИМ и СОАС.

В исследование были включены 78 больных, в том числе 61 (90,8%) мужчина, в возрасте 52–73 лет (в среднем – 66,9±7,7 года), перенесших первый в жизни крупноочаговый острый ИМ. Наличие СОАС подтверждено результатами суточного кардиореспираторного мониторинга на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника» (фирма ИНКАРТ, С.-Петербург) с одновременным анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР) и расчетом среднесуточных и ночных значе-

ний временных параметров SDNN и pNN50 [2]. Изучали показатель «индекс апноэ–гипопноэ» (ИАГ) с помощью импедансной плетизмографии и насыщение крови кислородом (SaO₂) с использованием пальцевой оксиметрии. СОАС констатировали при ИАГ >10 эпизодов в час [12]. Выделяли легкую форму СОАС (ИАГ – 10–14 эпизодов в час), среднюю (ИАГ – 15–29 эпизодов в час) и тяжелую (ИАГ – 30 эпизодов в час) [7]. По данным оксиметрии крови анализировали средние и минимальные параметры насыщения крови кислородом (SaO₂) с расчетом индекса десатурации кислорода – частное от деления числа эпизодов падения SaO₂ более чем на 4% на время регистрации пульсограммы. При сопоставлении с исходными данными отдельно изучалась продолжительность снижения SaO₂ менее чем на 80 и 90%, что соотносили с длительностью проведения пульсоксиметрии [2].

Все полученные показатели вручную заносили в базу Excel 7.0 и обрабатывали с применением пакета статистических программ SSS 11.0 for Windows (Германия). Для сравнения 2 групп наблюдения использовали U-тест Манна–Уитни. При отсутствии параметрического распределения данные анализировали с помощью точного теста Фишера. Коэффициенты корреляции оценивались методом Стьюдента. В целях прогнозирования использовали многомерный логистический регрессионный анализ.

В зависимости от развития осложнений (постинфарктная стенокардия, клиника сердечной недостаточности, развитие повторного ИМ, необходимость регоспитализации) все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В основную (n=35) вошли больные с наличием осложнений.

Группу контроля составили 43 пациента с благоприятным течением заболевания. Клинические особенности (табл. 1) в сравниваемых группах существенно не различались. В обеих группах преобладали мужчины сопоставимого возраста. Однако ИАГ при развитии осложнений оказался достоверно выше, что сопровождалось существенно сниженным SaO₂ в ночные часы. Обращает на себя внимание высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) в обеих группах (табл. 2). Число пациентов с курением в анамнезе, артериальной гипертензией (АГ), ожирением или диабетом оказалось в группах сопоставимо, как и общее число ФР (3,19±1,03 против 3,05±1,05).

Таблица 1
Клинические особенности и амбулаторное лечение больных, перенесших ИМ (M±SD)

Показатель	Группа контроля (n=43)	Основная группа (n=35)	p
Возраст, годы	65,1±9,6	67,4±7,3	0,17
Мужской пол, n (%)	39 (90,7)	32 (91,4)	0,66
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,9±4,6	28,1±4,0	0,82
ИАГ	13,8±2,5	27,5±16,6	<0,001
Ночное SaO ₂ , %	89,3±3,2	81,8±4,0	<0,001
Прием препаратов, n (%):			
ИАПФ	40 (93)	33 (94,3)	0,82
β-блокаторы	33 (76)	25 (71,4)	0,59
триметазидин	30 (69,8)	25 (71,4)	0,87
продолжительные нитропрепараты	34 (79,1)	26 (74,3)	0,62

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

При анализе нарушений липидного обмена (см. табл. 2) уровень общего холестерина (ОХС) оказался достоверно выше в основной группе, а индекс атерогенности — у больных с ИМ при наличии СОАС, имевших осложненное течение заболевания. Зависимость развития осложнений от уровня триглицеридов (ТГ) не установлена. В то же время концентрация С-реактивного белка (С-РБ) в основной группе превышала таковую в группе контроля в 1,3 раза.

Определенные особенности имели и показатели мониторинга ЭКГ с учетом суточной ВСР, значения которых приведены в табл. 3. Как следует из приведенных показателей, не выявлено достоверных данных о влиянии СОАС на частоту сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от наличия осложнений ИМ. Не обнаружено также и изменения показателей средней ЧСС. В то же время при

анализе ВСР отмечено увеличение активности симпатической нервной системы в основной группе, преимущественно — в ночные часы, что проявлялось значимым повышением ночью показателя SDNN. Что же касается показателя активности парасимпатической нервной системы (рNN50), то он также оказался выше в основной группе, причем как в дневные, так и в ночные часы.

Полученные данные о влиянии СОАС на ЧСС, ВСР и риск развития осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в целом соответствуют данным зарубежной и отечественной литературы [3]. Апноэ приводит к гипоксемии и иногда к гиперкапнии, тяжесть которых зависит от исходного уровня сатурации и длительности периода апноэ. В этот момент происходит активация парасимпатической нервной системы, что приводит к развитию брадикардии и способствует снижению потребления сердцем кислорода.

В ряде опубликованных ранее работ подчеркивается преобладание симпатикотонии у пациентов с СОАС. Наши же данные свидетельствуют об активации как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. При этом последняя оказывается более активной на протяжении всех суток, тогда как активность симпатической нервной системы выше в ночные часы. Эти данные также приводятся в литературе [1], однако не связаны с острой коронарной патологией и касаются лишь аритмогенных механизмов развития осложнений ССЗ.

В одной из немногих публикаций [8] сообщается о связи СОАС с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий (например, необходимость проведения реваскуляризации миокарда или развития повторных ИМ). При этом ангиопластика часто ассоциируется у больных с СОАС с риском развития рестенозов, что объясняется наличием воспалительного процесса [13]. Повышение уровня С-РБ рассматривается как маркер неблагоприятного течения заболевания [10], однако на сегодня нет единого мнения о влиянии нарушений дыхания во время сна на уровень С-РБ в крови. Часть исследователей считают, что существует прямая связь между ним и ИАГ [3]. Другие склоняются к мнению, что прямой связи между тяжестью СОАС и уровнем С-РБ нет, и изменения связаны с изменением ИМТ, а уровень С-РБ коррелирует не с ИАГ, а непосредственно с массой тела [9].

При однофакторном анализе в основной группе нами установлена связь SDNN с ИАГ ишемии ($r=0,51$; $p=0,04$) и уровнем SaO_2 ($r=0,47$; $p=0,03$). Корреляция рNN50 с аналогичными показателями составила

Сердечно-сосудистый профиль рисков

Таблица 2

Показатель	Группа контроля (n=43)	Основная группа (n=35)	p
АД, мм рт. ст.: систолическое диастолическое	133±17 78±11	135±15 77±10	0,51 0,64
Гиперлипидемия, n (%)	35 (81,3)	27 (77)	0,64
Дислипидемия, n (%)	40 (93)	34 (97)	0,82
Курение текущее/в анамнезе, n (%)	3 (6,9)/22 (51,1)	5 (14,2)/21 (60)	
Диабет в анамнезе, n (%)	8 (18,6)	8 (22,8)	0,64
Семейный анамнез по ИБС, n (%)	17 (39,5)	15 (42,8)	0,96
Число ФР у пациента	3,19±1,03	3,05±1,05	0,73
Лабораторные данные:			
ОХС, ммоль/л	4,70±0,22	5,32±0,20	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,75±0,27	3,17±0,17	0,72
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,06	0,99±0,05	0,67
индекс атерогенности, отн. ед	3,50±0,30	4,39±0,19	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,93±0,28	1,93±0,22	0,86
С-РБ	4,35±1,18	5,92±1,40	<0,05

Примечание. ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Показатели холтеровского мониторинга (M±SD)

Таблица 3

Показатель	Группа контроля (n=43)	Основная группа (n=35)	p
Минимальная ЧСС:			
день	50,33±1,68	45,75±3,32	
ночь	51,60±2,02	48,22±2,34	
Максимальная ЧСС:			
день	97,80±4,35	108,50±4,38	
ночь	100,00±4,31	107,56±5,17	
Средняя ЧСС:			
день	67,07±3,08	66,42±1,86	
ночь	68,60±2,69	70,33±1,88	
SDNN:			
день	100,10±8,86	112,25±9,39	
ночь	85,90±8,07	120,75±13,83	<0,001
рNN50:			
день	5,29±1,52	10,10±2,55	<0,05
ночь	7,90±1,97	21,83±5,30	<0,01

соответственно $r=0,464$ ($p=0,03$) и $r=0,462$ ($p=0,03$).

Многофакторный корреляционный анализ позволил установить связь ИАГ с ИМТ ($r=0,53$; $p=0,01$), концентрацией ОХС ($r=0,49$; $p=0,03$) и уровнем С-РБ ($r=0,57$; $p=0,01$). В основной группе проведен пошаговый множественный регрессионный линейный анализ с учетом пола, возраста, ИМТ, сердечно-сосудистых ФР (диабет, АГ, гипер- или дислипидемия) и развитием осложнений ИМ. ИАГ >15 и ночное $SaO_2 <85\%$ были существенными ФР развития осложнений у больных с СОАС, перенесших ИМ, при их наблюдении в течение 1 года.

Таким образом, СОАС средней или тяжелой степени может являться предиктором возможных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ИМ и находящихся под амбулаторным наблюдением в течение 1-го года от начала заболевания.

Литература

1. Ерошина Е. В., Сидоренко Б. А. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца // Кардиология. – 2006; 10: 44–50.
2. Тихоненко В. М., Апарина И. В. Возможности холтеровского мониторинга в оценке связи нарушений ритма и проводимости с эпизодами апноэ // Вест. аритмологии. – 2009; 55: 49–55.
3. Chung S. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome // Sleep. – 2007; 30 (8): 997–10–01.
4. Gottlieb D., Yenokyan G., Newman A. et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure The Sleep Heart Health Study // Circulation. – 2010; 122: 352–360.
5. Hayashi M., Fujimoto K., Urushibata K. et al. Nocturnal Oxygen Desaturation Correlates With the Severity of Coronary Atherosclerosis in Coronary Artery Disease // Chest. – 2003; 124 (3): 936–941.
6. Herrscher T., Akre H., Overland B. et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function // J. Card. Fail. – 2011; 17 (5): 420–425.
7. Kuna S., Gurubhagavatula I., Greg Maislin G. et al. Noninferiority of Functional Outcome in Ambulatory Management of Obstructive Sleep Apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011; 183: 1238–1244.
8. Milleron O., Pilliere R., Foucher A. et al. Benefits of obstructive sleep apnea treatment in coronary artery disease: a long term follow-up study // Eur. Heart. J. – 2004; 25 (9): 728–734.
9. Ohayon M., Guilleminault C. Sleep-disordered breathing and C-reactive protein: a commentary // Sleep. – 2007; 30 (6): 679–680.
10. Shamsuzzaman A., Winnicki M., Lanfranchi P. et al. C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea // Circulation. – 2002; 105 (21): 2462–2464.
11. Steiner S., Schueller P., Schulze V. et al. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion // Chest. – 2010; 137 (3): 516–520.
12. Steiner S., Jax T., Evers S. et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // Cardiology. – 2005; 104: 92–96.
13. Toutouzas K., Colombo A., Stefanidis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions // Eur. Heart. J. – 2004; 25 (19): 1679–1687.
14. Weingarten T., Flores A., McKenzie J. et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients // Br. J. Anaesth. – 2011; 106 (1): 131–139.
15. 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; 99 (1): 26–30.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

V. Rostorotskaya, Candidate of Medical Sciences; **A. Ivanov**, MD;

I. Elgardt, Candidate of Medical Sciences

Tver Clinical Cardiology Dispensary

A relationship was found between the obstructive sleep apnea syndrome and the development of cardiovascular complications in postmyocardial infarction patients in the outpatient setting.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, myocardial infarction, obesity, cholesterol, C-reactive protein.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А. Гордиенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Барсуков¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Сердюков¹, **Е. Стариенко**²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

²Городская клиническая больница № 20, Санкт-Петербург

E-mail: serdukovdu@yandex.ru

Оценено влияние гипергомоцистеинемии на течение ишемической болезни сердца. Освещены особенности метаболизма гомоцистеина, механизмы его проатерогенного действия. Отражены особенности комплексной терапии при выявлении повышенной концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипергомоцистеинемия, предикторы коронарного атеросклероза.

Существует ряд общепризнанных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). К наиболее распространенным из них относятся мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия, курение, гиподинамия, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Однако эти факторы встречаются далеко не у всех пациентов с впервые выявленной ИБС, что требует особого внимания к таким новым предикторам коронарного атеросклероза, как гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Концепция «нелипидной» теории коронарного атеросклероза получила развитие в 1969 г., когда профессором Гарвардского университета К. McCully [10] впервые было доказано развитие коронарного атеросклероза и тромбозов у молодых людей в возрасте до 30 лет, страдавших гомоцистеинурией. За последнее десятилетие в международных многоцентровых рандомизированных исследованиях накоплен значительный материал, позволяющий считать ГГЦ независимым фактором риска развития атеросклеротического поражения коронарных, мозговых, периферических артерий, а также тромбозов [8, 11, 12].

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА В НОРМЕ

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, являющуюся промежуточным продуктом обмена метионина, который играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот, фосфатидилхолина, креатинина, нейротрансмиттеров. Концентрация гомоцистеина в плазме крови определяется 2 реакциями с образованием нетоксичных метаболитов: деметилированием с образованием цистеина и реметилированием с повторным синтезом метионина. Скорость 1-й реакции лимитируется активностью цистатион-β-синтазы и наличием кофактора витамина В₆, во 2-й ключевую роль играют метилтетрагидрофолатредуктаза, концентрация фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Деметилирование активно