



Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии в связи с ее высокой распространенностью среди населения и большой смертностью. В свою очередь, нарушения дыхания во сне широко распространены у пациентов с ХСН и связаны как с прогрессированием основного заболевания, так и со снижением качества жизни. Впервые периодическое дыхание, как одна из форм нарушений дыхания во сне, было описано именно у пациентов с ХСН.

Дальнейшее изучение проблемы показало высокую распространенность и других типов дыхательных нарушений во сне среди пациентов с ХСН. В статье рассмотрена физиология контроля дыхания во сне у здорового человека и патофизиология нарушений дыхания во сне. Подробно обсуждаются механизмы развития центрального апноэ сна и его связь с ХСН. Кроме того, освещены механизмыотягщающего влияния обструктивного апноэ сна и ХСН.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Крупичка К. С.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-8711-7348, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения,

ORCID: 0000-0002-4982-628X, Мясников Р.П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kristinakupichka@gmail.com

ВДП — верхние дыхательные пути, ИГ — интермиттирующая гипоксия, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Рукопись получена 03.03.2021

Рецензия получена 20.03.2021

Принята к публикации 01.06.2021



Для цитирования: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4386. doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I

Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.

The problem of heart failure (HF) is one of the central problems in modern cardiology due to its high prevalence among the population and high mortality. In turn, sleep-related breathing disorders (SRBD) are widespread in patients with HF and are associated with both the progression of the underlying disease and a decrease in the quality of life. For the first time, periodic breathing, as one of the types of sleep breathing disorders, was described in patients with HF.

Further study of the issue showed a high prevalence of other types of SRBD among patients with HF. The article discusses the physiology of sleep breathing monitoring in a healthy person and the pathophysiology of SRBD. The pathogenesis of central sleep apnea and its relationship with HF are discussed in detail. In addition, the mechanisms of the adverse effect of obstructive sleep apnea and HF are highlighted.

Keywords: sleep-related breathing disorder, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, heart failure.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Relationships and Activities: none.

Krupichka K. S.* ORCID: 0000-0001-8711-7348, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kristinakupichka@gmail.com

Received: 03.03.2021 **Revision Received:** 20.03.2021 **Accepted:** 01.06.2021

For citation: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4386. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ключевых в современной кардиологии в связи с широкой распространенностью, прогрессирующим течением и неблагоприятным

прогнозом, нередко выступающей финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологиях. Около 64,3 млн человек во всем мире страдают сер-

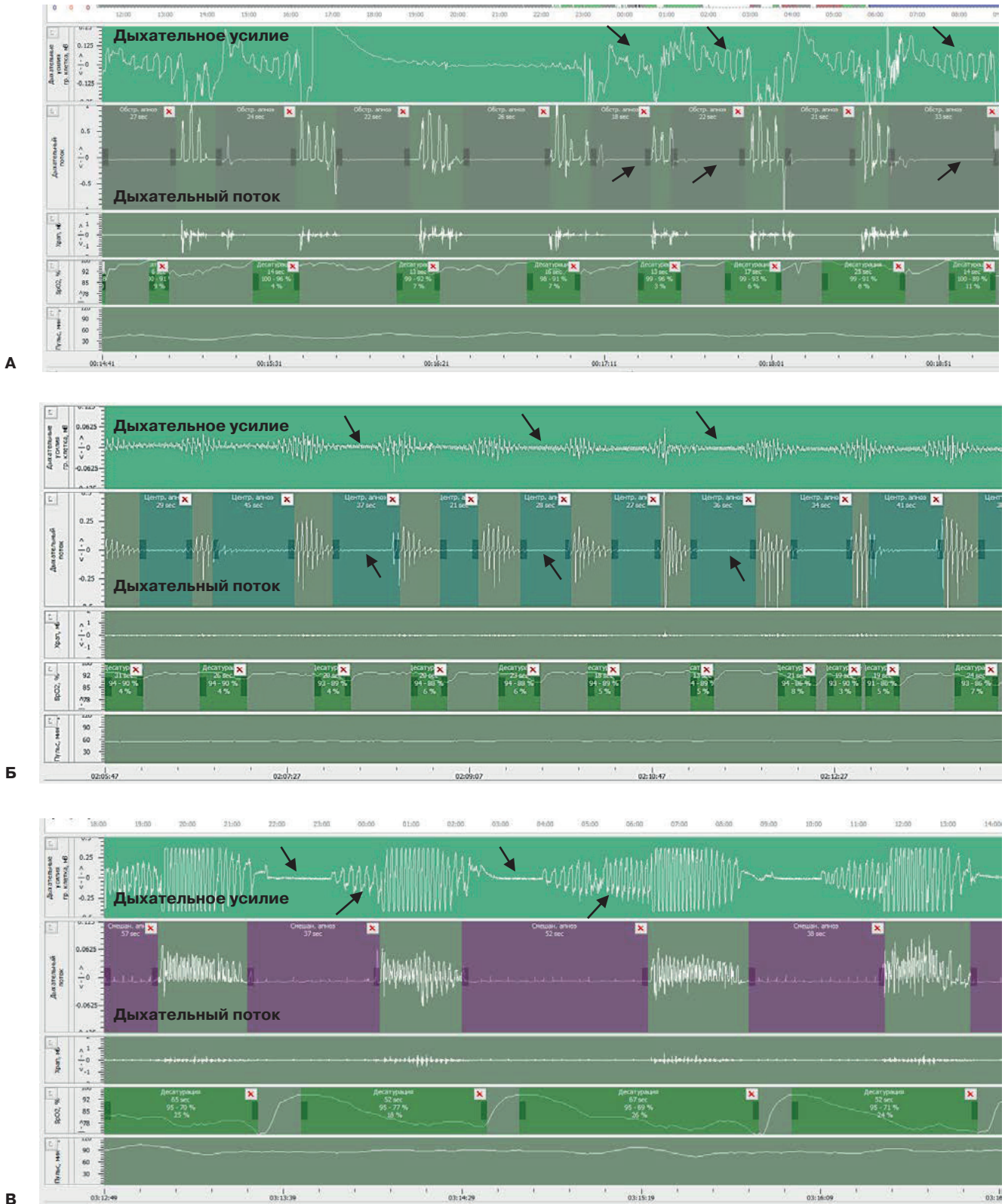


Рис. 1. Сравнение основных типов апноэ сна у больных с ХСН.

Примечание: А — Обструктивное апноэ сна. На рисунке показаны эпизоды прерывания дыхательного потока при сохраненных дыхательных усилиях — обструктивное апноэ сна (указано стрелками). **Б** — Центральное апноэ сна (дыхание Чейна-Стокса). На рисунке отсутствие дыхательного потока сопровождается отсутствием дыхательного усилия — центральное апноэ сна (указано стрелками). **В** — Смешанное апноэ сна. На рисунке дыхательное событие характеризуется признаками 2 типов апноэ — центрального и обструктивного. Начало события — это центральное апноэ (нет дыхательного потока и дыхательного усилия) (указано стрелками), а окончание — обструктивное апноэ (возникает дыхательное усилие при сохраняющемся апноэ) (указано стрелками).

Таблица 1

Классификация тяжести нарушений дыхания во сне

Индекс апноэ/гипопноэ, эп/ч	Характеристика
<5	Отсутствие болезни
5-14	Легкая степень
15-29	Средняя степень
30 и более	Тяжелая степень

дечной недостаточностью (СН) [1]. В развитых странах распространенность СН обычно оценивается в 1-2% от общей численности взрослого населения [2]. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность данной патологии в общей популяции составляет 7%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [3]. При этом в Российской Федерации наблюдается значительное увеличение числа больных ХСН за последние годы (с 4,9% до 8,5%) [4].

Впервые нарушения дыхания, ассоциированные с ХСН, были описаны тремя врачами Cheyne J [5] и Stokes W [6] и Hunter J еще в XVII-XIX вв. Впоследствии такой тип дыхания был назван по именам первых двух авторов (периодическое дыхание или дыхание Чейна-Стокса). Дальнейшие исследования показали, что нарушения дыхания данного типа у пациентов с ХСН встречаются не только в агональном периоде заболевания, но и во сне, тем самым обозначив еще одну проблему в курации этих пациентов. В последнее десятилетие и другие известные типы дыхательных расстройств во сне (обструктивное апноэ, храп, гиповентиляция) были описаны у пациентов с ХСН.

Обзор будет посвящен вопросам эпидемиологии, классификации и патогенеза часто встречающихся нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН.

Определение нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН

Нарушениями дыхания во сне, наиболее часто встречающимися у пациентов с ХСН, являются обструктивное апноэ сна (ОАС), центральное апноэ сна (ЦАС). Существует также вариант смешанного апноэ сна, которое представляет собой комбинацию двух предыдущих и может рассматриваться как переходная форма между ними.

Апноэ во сне определяется как снижение воздушного потока на 90% и более от базового объема дыхания, регистрирующееся продолжительностью не <10 сек. Гипопноэ регистрируется при уменьшении воздушного потока на 30% и более от базового объема дыхания при продолжительности не <10 сек. В обоих случаях дыхательные события сопровождаются падением сатурации кислорода в крови не менее чем на 3% от исходного уровня и/или краткосрочными активациями коры головного мозга (ЭЭГ-активациями). В случае ОАС дыхательные события характеризуются коллапсом верхних дыхательных путей (ВДП) с сохраненными дыхательными усилиями. Импульсы от центральной нервной системы продолжают поступать к дыхательным мышцам, нередко с парадоксальным движением грудной клетки и живота (дыхание против закрытых дыхательных путей) (рис. 1 А). В отличие от обструктивных дыхательных событий, ЦАС сопровождается выраженным уменьшением

или полным прекращением дыхательного усилия (рис. 1 Б). Смешанное апноэ представляет комбинацию, начинающуюся центральным апноэ, а затем переходящую в обструктивное событие (рис. 1 В). Тяжесть болезни определяется не по абсолютному количеству дыхательных событий за время сна ввиду ее высокой вариабельности от ночи к ночи, а по количеству событий за час сна. Эта характеристика называется “индекс апноэ/ гипопноэ”. Она унифицирует проявления болезни у разных групп больных, различающихся по возрасту, полу и влиянию разных факторов риска (табл. 1). Если возникает ситуация, когда встречаются комбинации ОАС и ЦАС у одного и того же пациента (что часто наблюдается при ХСН), то основополагающим для диагноза является преобладание тех дыхательных событий, которые встречаются более чем 50% от общего количества.

Эпидемиология нарушений дыхания во сне у больных с ХСН

В отличие от общей популяции (данные когортных и наблюдательных исследований), среди пациентов с ХСН распространенность всех типов нарушения дыхания во сне умеренной и тяжелой степени (клинически значимой) колеблется от 37 до 81% [7-9]. Обструктивные и центральные расстройства дыхания во сне значительно возрастают у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), достигая 61-96% [10, 11]. Также степень тяжести ЦАС значительно увеличивается при декомпенсации СН [9].

Нормальная регуляция дыхания во сне

Чтобы перейти к анализу причин возникновения апноэ сна у пациентов с ХСН необходимо рассмотреть, какие физиологические звенья регулируют дыхание во сне у здорового человека. Известно, что при нормальном бодрствовании вентиляция определяется двумя основными механизмами — метаболическими процессами и поведенческими влияниями, которые модулируют центральные паттерны дыхательных импульсов в продолговатом мозге (дыхательный центр) в зависимости от жизненных потребностей [12]. Коровые компоненты дыхательного контроля включаются при бодрствовании и определяют дыхательный ритм в ответ как на волевые, так и поведен-

ческие влияния [12]. Волевой контроль дыхания во время бодрствования способен удерживать парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) в широком диапазоне вплоть до значительной гипокапнии [13]. Это свидетельствует о второстепенной роли метаболического контроля в дневное время [14].

С началом сна у здорового человека на смену поведенческого контроля приходят метаболические потребности организма [15]. Осуществляется этот процесс через периферические и центральные хеморецепторы и механорецепторы. Периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных тельцах обеих сонных артерий и дуге аорты, являются элементами первичного звена, отвечающего за контроль парциального давления газов крови [16]. Уменьшение значения O_2 вызывает увеличение афферентной активности от каротидных телец сонной артерии и приводит к повышению минутной вентиляции [17]. Величина изменения минутной вентиляции O_2 называется гипоксической хемочувствительностью. Еще в большей степени каротидные тельца сонных артерий и дуги аорты реагируют на концентрацию CO_2 , чем на концентрацию O_2 [18]. В контроле вентиляции в ответ на изменение PaCO_2 главенствующая роль принадлежит центральным хеморецепторам, при активации которых усиливается импульсация, направленная к ядрам дыхательного центра, тем самым регулируя минутную вентиляцию легких и кислотно-щелочное равновесие [19]. Система контроля основана на принципе отрицательной обратной связи [20], при котором любые изменения концентрации CO_2 в области центральных хеморецепторов приводят к вентиляционному ответу, нейтрализующему эти изменения.

Система регуляции вентиляции во сне состоит из 3 компонентов: (1) эффективность, с которой CO_2 удаляется из легких, она зависит от состояния паренхимы легких и дыхательных мышц (англ. термин “plant gain”, исполняющая часть); (2) реакция изменения вентиляции на изменения PaCO_2 , которая отражает хемочувствительность (англ. термин “controller gain”, контролирующая часть); (3) “циркуляторная задержка”, которая включает в себя время транспортировки CO_2 от легких до центральных хеморецепторов дыхательного центра. Степень стабильности системы характеризуется понятием “усиление замкнутого контура или петли” (англ. термин “loop gain”, в дальнейшем будет употребляться термин “усиление петли”). Это специальная техническая характеристика, отражающая отношение ответа (например, урежение вентиляции вплоть до появления апноэ) к величине самого нарушения (например, снижение PaCO_2). Обычно это отношение характеризуют как высокий коэффициент усиления петли (отношение >1) или низкий коэффициент усиления петли (отношение ≤ 1). При низком коэффициенте усиления петли лю-

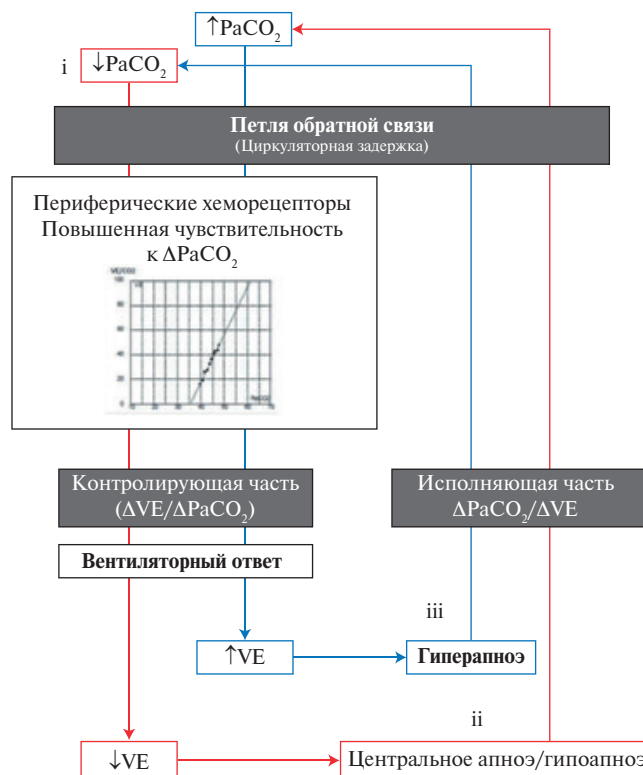


Рис. 2. Упрощенная схема системы контроля дыхания во сне.

Сокращения: PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа, ΔVE — минутная вентиляция легких, $\Delta \text{VE}/\Delta \text{PaCO}_2$ — контролирующая часть — изменение минутной вентиляции в ответ на изменение PaCO_2 , $\Delta \text{PaCO}_2/\Delta \text{VE}$ — исполняющая часть — реакция газов крови на изменение минутной вентиляции (эффективность удаления CO_2 из легких).

бые изменения в контуре дыхательного центра, хеморецепторов и легких во сне незначительны и обеспечивают такой уровень колебания уровня CO_2 , который может быстро прийти к норме [21]. Высокий коэффициент усиления петли потенцирует нестабильность вентиляционного контроля и приводит к возникновению апноэ центрального характера. На величину коэффициента усиления петли наиболее выражено влияют контролирующая и исполняющая части. “Циркуляторная задержка” влияет в меньшей степени, но ее надо учитывать у пациентов с ХСН. Схематично эти взаимоотношения представлены на рисунке 2.

Необходимо выделить еще два механизма, косвенно влияющих на регуляцию дыхания во сне. Это процесс перехода от бодрствования ко сну с появлением порога апноэ, а также исходное состояние ВДП. При начале процесса сна метаболические механизмы регулирования дыхания становятся доминирующими. Базовая частота дыхания и общая хемочувствительность снижаются, что ведет к увеличению значения PaCO_2 во сне в диапазоне 3-8 мм рт.ст. по сравнению с уровнем бодрствования [22]. Известно также, что начало сна сопровождается появлением такого пока-

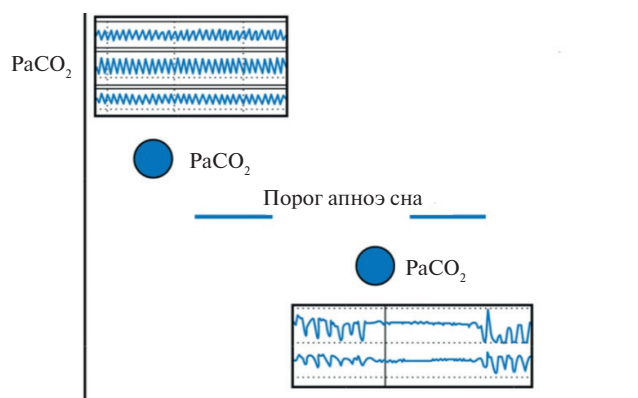


Рис. 3. Представление о пороге апноэ во время сна.
Сокращение: PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа.

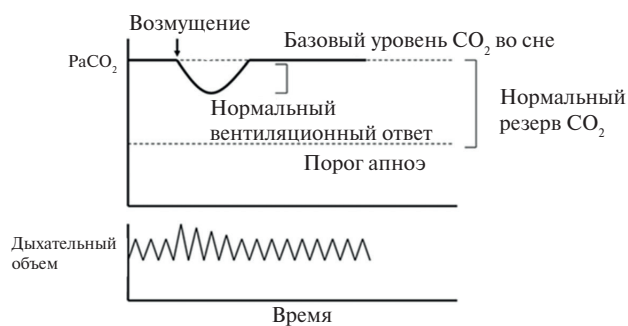
зателя, как порог апноэ. Это уровень PaCO₂, ниже которого работа дыхательного центра временно прекращается. Этот механизм предназначен для дальнейшей стабилизации и поддержания кислотно-щелочного равновесия в пределах нормальных значений [23] (рис. 3). Если уровень PaCO₂ во сне превышает уровень порога апноэ, дыхание является регулярным (верхний график). Центральное апноэ во сне появляется, если уровень PaCO₂ становится ниже порога апноэ (нижний график). Порог апноэ во время сна в норме регистрируется ниже уровня PaCO₂ [13]. На короткий период (переход от бодрствования ко сну) уровень PaCO₂ может стать равным и даже ниже по отношению к порогу апноэ. Результатом этого является появление единичных центральных апноэ даже у здоровых людей при засыпании или при перемене положения тела с пробуждением среди сна.

ВДП во время сна склонны к повышению сопротивления вплоть до полного спадения из-за отрицательного трансмурального давления, создаваемого во время вдоха [24]. Этот механизм может быть отягощен увеличением механической нагрузки (например, ожирение), отеком тканей ВДП или анатомическими особенностями окружающих тканей [25]. Когда нервно-мышечные механизмы не способны компенсировать силы механической нагрузки, ВДП частично сужаются или полностью перекрываются, что может привести не только к типичному для этой ситуации ОАС, но также вызвать и ЦАС [26].

Патофизиология развития центрального апноэ сна

Разные типы ЦАС характеризуются специфическими патофизиологическими механизмами. Эти данные имеют важное практическое значение для выбора стратегии лечения. В основе патогенеза центрального апноэ при ХСН лежит нестабильность системы дыхательного контроля [27]. Известны два главных фактора, которые играют основную роль в нестабильности этой системы во сне: высокий ко-

А Нормальный коэффициент усиления петли (<1) и нормальный резерв CO₂



Б Высокий коэффициент усиления петли (>1) и недостаточный резерв CO₂

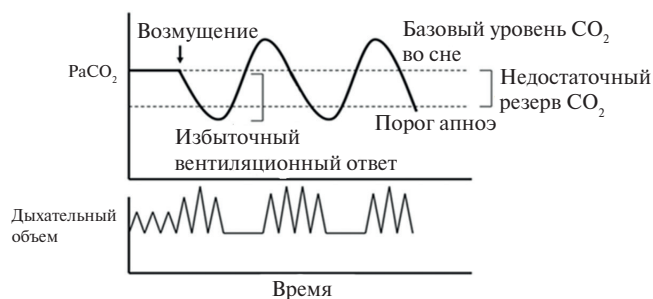


Рис. 4. Взаимосвязь коэффициента усиления петли и нестабильности дыхательного контроля.

Сокращение: PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа.

эффициент усиления петли и недостаточный резерв CO₂ — разница между значением PaCO₂ и порогом апноэ [23, 27, 28]. Также несколько второстепенных факторов могут играть определенную роль в формировании ЦАС.

Высокий коэффициент усиления петли. Регуляция дыхательного контура имеет контролирующую и исполняющую части. Усиление контролирующей части связано с хемочувствительностью (вентиляционный ответ на нарушение кислотно-щелочного равновесия) [29]. Усиление исполнительной части контура относится к изменению PaCO₂ в ответ на изменение минутной вентиляции [21, 28]. На эту часть контура влияют такие факторы, как базовый уровень CO₂ и объем легких [24, 29, 30].

Реакция дыхательного контура в ответ на стимул определяет его внутреннюю стабильность [23, 29]. Ситуация, когда ответ равен нарушению, отражает состояние равновесия контура (коэффициент усиления петли 1). Если коэффициент усиления петли <1, следующий за этим ответ (снижение PaCO₂ ввиду гипервентиляции) меньше, чем стимул (увеличение PaCO₂ после апноэ) и система сможет прийти к равновесию сама, стабилизировав концентрацию PaCO₂ (рис. 4 А). Если этот коэффициент больше единицы, то ответ (снижение PaCO₂ из-за гипервентиляции) будет больше, чем стимул (увеличение PaCO₂ после апноэ), что приводит к повторяющимся колебаниям

базового уровня PaCO_2 (рис. 4 Б). Когда эта нестабильность сочетается с недостаточным резервом CO_2 , состояние, вызванное гипокапнией, может привести к повторяющейся последовательности дыхательных пауз и гиперпноэ с последующим развитием гипокапнии. Чтобы ее нормализовать дыхательный центр урежает и даже полностью останавливает дыхание с развитием центрального апноэ сна. Задержка дыхания, обусловленная нестабильностью вентиляционного контроля, приводит не к нормализации PaCO_2 , а к увеличению его концентрации, в результате развивается гиперкапния, обратная отрицательная связь замыкается и вновь приводит к гиперпноэ.

Недостаточный резерв CO_2 . Второе условие, приводящее к развитию ЦАС — это недостаточный резерв CO_2 , состояние, при котором уровень CO_2 во время сна близок к порогу развития апноэ. Когда разница между этими двумя значениями достаточно велика, вероятность достижения порога апноэ и развития ЦАС минимальна [23]. По мере того, как резерв CO_2 уменьшается (например, при ХСН), для преодоления порога апноэ требуются меньшие колебания PaCO_2 [30]. Когда недостаточный резерв CO_2 сочетается с ситуацией, при которой возникают большие колебания в PaCO_2 (коэффициент усиления петли >1), возникает стойкая нестабильность дыхательного контроля, приводящая к появлению рецидивирующих ЦАС.

Исходя из этих данных, в основе классификации развития ЦАС можно использовать зависимость от уровня CO_2 (гиперкапния или гипокапния/нормокапния), регистрирующегося во время бодрствования и сна [20, 27]. Более низкое значение PaCO_2 при бодрствовании приблизит пациента к порогу апноэ в начале сна, что приведет к недостаточному резерву CO_2 и развитию ЦАС. Также долгосрочная интермиттирующая гипоксия (ИГ) может привести к значимому увеличению минутной вентиляции и тем самым снизить уровень CO_2 [31]. Таким образом, периодические гипоксические эпизоды могут привести к постепенному снижению резерва CO_2 с дальнейшей дестабилизацией вентиляции и развитием ЦАС [32].

Другие факторы, способствующие формированию ЦАС при ХСН. К этим факторам относится задержка циркуляции газов крови, которая отражает разницу в PaCO_2 или парциального давления кислорода (PaO_2) в легких и в центральных сосудах (аорта, сонные артерии, артерии мозга) [28]. Низкий сердечный выброс при ХСН приводит к более продолжительному времени циркуляции и, следовательно, к росту коэффициента усиления петли [28].

Также к повышению коэффициента усиления петли могут привести повышение гиперкапнической и/или гипоксической хемочувствительности [33]. Предполагается существование механизма, при ко-

тором ИГ при ХСН может привести к увеличению влияния контролирующей части дыхательного контура и вызвать рост нестабильности дыхания с дальнейшим ростом количества ЦАС [34].

Потенциальным фактором усиления регулятора дыхания может быть снижение нормальной мозговой сосудистой реактивности при ХСН с последующим развитием нестабильности дыхания [27, 35]. Сужение ВДП (отеки при ХСН) может привести к увеличению частоты и глубины вентиляции, приводящему к гипокапнии и последующему развитию центрального апноэ [36]. При ХСН скопление жидкости в легких приводит к снижению вентиляторного ответа. Есть данные, что увеличение объема легких (уменьшение количества жидкости в легких при лечении) может снижать вентиляторную нестабильность [37].

Реакция ЭЭГ-активации (или т.н. микропробуждения) является ответной реакцией мозга на нарушения дыхания во сне. При ЦАС, обусловленном ХСН, микропробуждение происходит на самом пике гиперпноэ (в отличие от ОАС), что повышает вентиляционную реактивность дыхательного центра и способствует дальнейшему увеличению частоты и объема вентиляции, следовательно, возникновению или ухудшению имеющейся гипокапнии [37].

Таким образом, дополнительные факторы, влияющие на формирование ЦАС при наличии ХСН, могут способствовать закреплению порочного круга, приводящего к центральному апноэ сна (гиперпноэ и следующей за ним задержки дыхания).

Влияние центрального апноэ сна на течение ХСН

Как упоминалось ранее, ЦАС обычно диагностируется у трети пациентов со стабильной ХСН с промежуточной и низкой ФВ [38]. Известные и часто упоминаемые в научных публикациях факторы риска развития ЦАС у таких пациентов — это мужской пол, возраст старше 60 лет, частые госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, функциональный класс ХСН, значение ФВ ЛЖ и сопутствующая фибрилляция предсердий [39].

ЦАС негативно влияет на прогноз пациентов, имеющих низкую ФВ ЛЖ. Об этом свидетельствуют следующие факты. Среди основных патогенетических звеньев ЦАС, влияющих на увеличение смертности, гипоксемия играет решающую роль, поскольку она способствует гиперсимпатикотонии, которая, в свою очередь, в результате ряда негативных структурно-функциональных изменений миокарда способствует прогрессированию снижения сократительной функции и определяет неблагоприятный клинический прогноз [7]. У пациентов с сочетанием ХСН и ЦАС увеличивается риск возникновения жизнеугрожающих аритмий. ЦАС могут способствовать развитию злокачественных желудочковых эктопий

[40] и независимо связаны с повышением аритмологической смертности [9].

Дыхание Чейна-Стокса — это частный случай центрального апноэ при ХСН. Возникновению дыхания Чейна-Стокса способствуют 3 фактора, связанные с развитием ХСН: сниженный сердечный выброс (циркуляторная задержка), гиперсимпатикотония и застой жидкости в легких [41]. У пациентов с ХСН многие параметры внутрисердечной гемодинамики прямо коррелируют с тяжестью ЦАС, включая размер левого предсердия [42], конечно-диастолический объем ЛЖ, давление заклинивания в легочных капиллярах [43], а также низкий конечный уровень CO_2 во время пробуждения и физических нагрузок [40].

Как уже упоминалось, сниженный минутный объем кровотока у пациентов с систолической ХСН увеличивает дыхательную нестабильность системы во сне [44]. Проявлением этого является увеличение продолжительности цикла ЦАС при ХСН (в среднем достигает 60–90 сек) по сравнению с формами ЦАС, обусловленными другими причинами (применение лекарственных средств, высокогорье и т.д.) [41].

Влияние ОАС на течение ХСН

В отличие от ЦАС, ОАС обычно не является прямым следствием ХСН. Однако у пациентов с ХСН наличие ОАС может значительно ускорить прогрессирование и ухудшить прогноз основного заболевания. Этому способствует ряд факторов.

Увеличение инспираторных усилий при коллапсе ВДП во время обструктивных нарушений дыхания порождает избыточное отрицательное внутригрудное давление, которое увеличивает как постнагрузку на ЛЖ (диастолическая дисфункция ЛЖ и сниженный выброс), так и преднагрузку (увеличенный венозный возврат), что вызывает объемную перегрузку правых камер сердца с парадоксальным смещением межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ во время диастолы и снижению наполнения ЛЖ. Все это приводит к снижению сердечного выброса [45].

Другим механизмом, возникающим во время ОАС, который может влиять на течение ХСН, является преувелистая гипоксемия во время дыхательного эпизода, которая может ухудшить кровоснабжение миокарда. У пациентов ХСН с сопутствующим гемодинамиче-

ски значимым поражением коронарных артерий это может также спровоцировать острую ишемию миокарда. Наряду со снижением сократительной функции ИГ напрямую или косвенно приводит к повышению давления в легочной артерии [46]. Нарушение газового состава крови и следующий за этим эпизод пробуждения (ЭЭГ-активация) вызывают увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, которое сопровождается резким повышением системного артериального давления [47] и может привести к некрозу кардиомиоцитов и формированию аритмического очага [48]. Подтверждением дисрегуляции вегетативной нервной системы является повышение уровня специфических маркеров: сывороточные катехоламины [49] и инвазивно измеренная мышечная симпатическая нервная активация [50].

Имеются данные о влиянии ОАС на развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза сосудов. Например, пациенты с ОАС имеют признаки окислительного стресса (экспрессия молекул адгезии на лейкоцитах и их способность генерировать реактивные виды кислорода) [51], эндотелиальной дисфункции сосудов с нарушением эндотелиальной вазодилатации [52] и ранние признаки атеросклероза сонных артерий независимо от известных факторов риска [53]. Другими изменениями, которые могут быть связаны с ОАС, являются увеличение концентрации циркулирующего С-реактивного белка и усиление агрегации тромбоцитов.

Заключение

СН остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН значительно превосходит таковую в общей популяции и ухудшает течение заболевания вне зависимости от типа апноэ, являясь предиктором неблагоприятного прогноза. Таким образом, становится очевидным необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение влияния нарушений дыхания во сне на течение ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342-56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- Smirnova E. A. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan region. *Russ J Cardiol*. 2010;(2):78-83. (In Russ.) Смирнова Е. А. изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в рязанской области. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(2):78-83.
- Fomin IV. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Reports*. 1818;2:216-22.
- Stokes W. The Diseases of the Heart and the Aorta. *Am J Med Sci*. 1854;28:169-74. doi:10.1097/00000441-185407000-00014.
- Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1695-703. doi:10.1093/eurheartj/ehv624.
- Herrscher TE, 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;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.

9. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:1463-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu522.
10. Macdonald M, Fang J, Pittman SD, et al. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:38-42. doi:10.5664/jcsm.27076.
11. Padeletti M, Green P, Mooney AM, et al. Sleep disordered breathing in patients with acutely decompensated heart failure. *Sleep Med*. 2009;10:353-60. doi:10.1016/j.sleep.2008.03.010.
12. Moosavi SH, Paydarfar D, Shea SA. Suprapontine control of breathing. In *Pharmacology and Pathophysiology of the Control of Breathing*. CRC Press. 2005. p. 71-102. ISBN: 9780824758905.
13. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55:813-22. doi:10.1152/jappl.1983.55.3.813.
14. Sasse SA, Berry RB, Nguyen TK, et al. Arterial blood gas changes during breath-holding from functional residual capacity. *Chest*. 1996;110:958-64. doi:10.1378/chest.110.4.958.
15. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:909-39. doi:10.1164/arrd.1978.118.5.909.
16. Passino C, Cacace E, Caratozzolo D, et al. Mechanics and Chemistry of Respiration in Health. *Breathless Hear.*, Springer International Publishing; 2017. p. 11-33. doi:10.1007/978-3-319-26354-0_2.
17. Kazemi H. Neurotransmitters in central respiratory control. *Respir Physiol*. 2000;122:111-21. doi:10.1016/S0034-5687(00)00153-5.
18. Honda Y, Watanabe S, Hashizume I, et al. Hypoxic chemosensitivity in asthmatic patients two decades after carotid body resection. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46:632-8. doi:10.1152/jappl.1979.46.4.632.
19. Pappenheimer JR, Fencl V, Heisey SRDH. Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Am J Physiol*. 1965;208:436-50. doi:10.1152/ajplegacy.1965.208.3.436.
20. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607. doi:10.1378/chest.06.2287.
21. Naughton MT. Loop Gain in Apnea: Gaining Control or Controlling the Gain? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:103-5. doi:10.1164/rccm.200909-1449ED.
22. Skatrud JB, Dempsey JA, Badr S, et al. Effect of airway impedance on CO2 retention and respiratory muscle during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 1988;65:1676-85. doi:10.1152/jappl.1988.65.4.1676.
23. Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: Causes and consequences. *Exp Physiol*. 2005;90:13-24. doi:10.1113/expphysiol.2004.028985.
24. Takashimaya N. Airway reflexes in humans. *Ward D Pharmacol Pathophysiol Control Breathing*. 2005;202:225-60.
25. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, et al. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol*. 2010;108:430-5. doi:10.1152/japplphysiol.00919.2009.
26. Fogel RB, Trinder J, White DP, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*. 2005;564:549-62. doi:10.1113/jphysiol.2005.083659.
27. Javaheri S. Central sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2010;31:235-48. doi:10.1016/j.ccm.2010.02.013.
28. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1363-70. doi:10.1164/rccm.200412-1631SO.
29. Edwards BA, Sands SA, Berger PJ. Postnatal maturation of breathing stability and loop gain: the role of carotid chemoreceptor development. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185:144-55. doi:10.1016/j.resp.2012.06.003.
30. Khan A, Qurashi M, Kwiatkowski K, et al. Measurement of the CO2 apneic threshold in newborn infants: Possible relevance for periodic breathing and apnea. *J Appl Physiol*. 2005;98:1171-6. doi:10.1152/japplphysiol.00574.2003.
31. Mateika JH, Sandhu KS. Experimental protocols and preparations to study respiratory long term facilitation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;176:1-11. doi:10.1016/j.resp.2011.01.007.
32. Mateika JH, Syed Z. Intermittent hypoxia, respiratory plasticity and sleep apnea in humans: Present knowledge and future investigations. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:289-300. doi:10.1016/j.resp.2013.04.010.
33. Nemati S, Edwards BA, Sands SA, et al. Model-based characterization of ventilatory stability using spontaneous breathing. *J Appl Physiol*. 2011;111:55-67. doi:10.1152/japplphysiol.01358.2010.
34. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: Physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol*. 2013;591:2245-57. doi:10.1113/jphysiol.2012.247759.
35. Denham S, Ward, Albert Dahan LT. Central chemoreceptors. *Pharmacol. Pathophysiol. Control Breath.*, Boca Raton, FL: Taylor & Francis. 2005;202:21-70. doi:10.3109/9780203027103.
36. Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol*. 2008;105:1389-405. doi:10.1152/japplphysiol.90408.2008.
37. Trinder J, Padula M, Berlowitz D, et al. Cardiac and respiratory activity at arousal from sleep under controlled ventilation conditions. *J Appl Physiol*. 2001;90:1455-63. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1455.
38. Arzt M, Woehrlé H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4:116-25. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014.
39. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology*. 2017;22:217-29. doi:10.1111/resp.12964.
40. Cundrie I, Somers VK, Johnson BD, et al. Exercise end-tidal CO2 predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest*. 2015;147:1566-73. doi:10.1378/chest.14-2114.
41. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, et al. Cheyne-stokes respiration in stroke: Relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1048-52. doi:10.1164/rccm.200411-1591OC.
42. Calvin AD, Somers VK, Johnson BD, et al. Left Atrial size, chemosensitivity, and central sleep apnea in heart failure. *Chest*. 2014;146:96-103. doi:10.1378/chest.13-0309.
43. Oldenburg O, Bitter T, Wiemer M, et al. Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2009;10:726-30. doi:10.1016/j.sleep.2008.08.004.
44. Bitter T, Özdemir B, Fox H, et al. Cycle length identifies obstructive sleep apnea and central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction. *Sleep Breath*. 2018;22:1093-100. doi:10.1007/s11325-018-1652-4.
45. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev*. 2013;22:333-52. doi:10.1183/09059180.00004513.
46. Kimura H, Ota H, Kimura Y, et al. Effects of Intermittent Hypoxia on Pulmonary Vascular and Systemic Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3101. doi:10.3390/ijerph16173101.
47. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126:1495-510. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813.
48. Morand J, Arnaud C, Pepin JL, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Sci Rep*. 2018;8:2997. doi:10.1038/s41598-018-21064-y.
49. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, et al. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8:243-54. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.14.
50. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension*. 2005;46:1327-32. doi:10.1161/01.HYP.0000193497.45200.66.
51. Pak VM, Grandner MA, Pack AI. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev*. 2014;18:25-34. doi:10.1016/j.smrv.2013.01.002.
52. Lui MMS, Lam DCL, Ip MSM. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder. *Respirology*. 2013;18:39-46. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02212.x.
53. Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, et al. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: New kid on the block! *Sleep Med Rev*. 2014;18:379-91. doi:10.1016/j.smrv.2014.01.004.