

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Гончаров А.П., Волов Н.А.* , Шайдюк О.Ю.

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Несмотря на высокие темпы развития современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается лидером среди причин смертности населения как в России, так и в мире в целом: по данным отчета ВОЗ за 2009 г., смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России составляет 645 на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ, ишемическая болезнь сердца возглавляет список причин смертности среди населения мира, составляя 12,2%, несмотря на то, что за последние 20 лет смертность от ИБС снизилась на 47% [9]. При этом, роль таких высокотехнологических методов диагностики и лечения ИБС как диагностическая коронарография с последующей реваскуляризацией, не велика. Основную роль в снижении смертности от ИБС сыграла борьба с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ее вклад составил 2/3 от общей смертности от ИБС [15]. К сожалению, положительной динамики смертности от ИБС удалось достичь только благодаря значительному снижению летальности от острого инфаркта миокарда. В то же время поступление пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, с диагнозом нестабильная стенокардия, вырос примерно на 40%. Более того, в странах с развивающейся экономикой в ближайшие годы ожидается значительный рост числа таких пациентов. Современная терапия ИБС, отказ от курения, здоровое питание, физическая активность позволяют добиться значительных успехов в лечении этих пациентов, однако все наши усилия на сегодняшний день не позволяют остановиться на этом. Внимание врачей сосредоточено на выявлении новых факторов риска ИБС и методов их коррекции. Среди них в последнее время все большее внимание получает синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС).

На сегодняшний день проведен ряд популяционных исследований среди различных географических регионов и этнических групп. Эти исследования показали чрезвычайно высокую распространенность СОАС, а также тесную связь СОАС и ожирения. Само же по себе ожирение является широко известным фактором риска развития ряда патологических состояний — таких, как СОАС, ИБС, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, метаболический синдром. Поскольку за последние 20 лет снизилось количество курящих и возросло число пациентов с лишним весом, несколько изменился и патогенез ИБС. Рост числа пациентов с лишним весом приобрел эпидемический характер, борьба с которым является одним

из приоритетных направлений в отечественном и мировом здравоохранении.

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) — это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, обратимым снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1] и является наиболее распространенным нарушением дыхания во время сна. Несмотря на достаточно широкую распространенность СОАС в популяции, заболевание остается мало диагностируемым — более 80% случаев с СОАС средней и тяжелой степени остаются не выявленными, соответственно не проводится адекватное лечение, что приводит к ухудшению качества жизни таких пациентов, повышению риска развития у них инсулинорезистентности, заболеваний сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии. В РФ врачи плохо информированы о СОАС, кроме того, неудовлетворительная материально-техническая база ЛПУ не позволяет проводить диагностику и лечение этого заболевания на современном уровне. За последние несколько лет ситуация изменилась, чему способствует появление доступных приборов для скрининга пациентов с СОАС и снижение цен на аппараты СИПАП-терапии (СИПАП-continuous positive airway pressure — один из основных методов лечения СОАС).

Учитывая данные мировой литературы о влиянии СОАС на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, нами была проведена работа по изучению СОАС у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК). Данная группа пациентов была выбрана как наиболее уязвимая категория больных с ИБС. Предполагалось, что влияние факторов риска будет наиболее заметно у пациентов этой группы.

Цель работы: определить влияние синдрома обструктивного ночного апноэ на клиническое течение стенокардии напряжения IV ФК.

С учетом цели работы, были сформулированы следующие задачи:

1. Определить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на клиническое течение заболевания. Провести ретроспективную оценку частоты коронарных событий в течение 1 года после выписки.

2. Оценить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на течение стенокардии напряжения по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Таблица 1

Показатели холтеровского мониторингирования ЭКГ

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Минимальная ЧСС	50,33±1,68	46,83±1,18	48,30±1,74	45,75±3,32
Минимальная ЧСС день	51,60±2,02	51,15±1,55	52,73±2,48	48,22±2,34
Минимальная ЧСС ночь	51,60±2,38	48,69±1,71	50,29±1,37	44,33±3,65
Максимальная ЧСС	97,80±4,35	96,57±4,23	105,05±3,66	108,50±4,38
Максимальная ЧСС день	100,00±4,31	93,38±2,74	103,53±4,22	107,56±5,17
Максимальная ЧСС ночь	91,00±3,44	87,15±3,37	93,14±4,19	99,11±5,74
Средняя ЧСС	67,07±3,08	60,87±1,80	68,10±2,27	66,42±1,86
Средняя ЧСС день	68,60±2,69	66,69±2,39	71,00±2,90	70,33±1,88
Средняя ЧСС ночь	63,00±2,92	60,28±2,13	63,93±2,27	63,89±1,93
Число НЖЭС/сут	195,90±118,11	347,00±279,09	230,50±89,43	810,70±673,02
Число ЖЭС/сут	10,64±4,78	322,33±255,62	170,94±118,62	68,80±33,96
SDNN день	100,10±8,86	91,31±7,03	95,27±4,47	112,25±9,39
SDNN ночь	85,90±8,07	94,92±6,18	95,00±6,92	120,75±13,83*
pNN50 день	5,29±1,52	10,59±3,64	3,71±1,00	10,10±2,55
pNN50 ночь	7,90±1,97	12,09±3,64	6,53±1,36	21,83±5,30

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны между группами 1 и 4.

3. Оценить вариабельность ритма сердца у больных стенокардией напряжения с и без синдрома обструктивного апноэ во сне.

4. Оценить степень влияния синдрома обструктивного апноэ во сне на некоторые биохимические показатели (уровень липидов и С-реактивного белка в крови).

Материал и методы

Исследование проведено на базе 2-го отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ГКБ №15 им О.М.Филатова г.Москвы.

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 30 до 70 лет, страдающие ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения IV ФК (по Канадской классификации), подписавшие форму информированного согласия. В исследование не включались: пациенты с некоторыми заболеваниями ЛОР-органов, дыхательной недостаточностью любой этиологии, застойной сердечной недостаточностью III – IV ФК (по классификации NYHA), пациенты

с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий, пациенты с нарушением внутрисердечной проводимости и блокадой ножек пучка Гиса, пациенты с АВ-блокадами 2–3 степеней, пациенты с имплантированным искусственным водителем ритма, пациенты с любой тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на исход заболевания.

Исследовано 72 пациента со стенокардией напряжения IV ФК в возрасте от 45 до 70 лет. Средний возраст составил $60,7 \pm 8,1$ лет. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: аспирин, препараты из группы β -адреноблокаторов, статинов, нитратов длительного действия, при необходимости — клопидогрель, ингибиторы АПФ.

Всем пациентам был проведен кардиореспираторный мониторинг аппаратом ApneaLink (ResMed, Германия) с последующим анализом в программе ApneaLink 6.01. Параллельно осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ с использованием холтеровского монитора Schiller MT-100 (Швейцария) с последующим анализом в программе Schiller MT-200



Рис. 1. Состав групп, распределение по индексу апноэ/гипопноэ.



Рис. 2. Доля ночной ишемии миокарда от общей.

Таблица 2

Динамика отклонений сегмента ST по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число эпизодов депрессии сегмента ST	1,64±0,73	4,56±1,12	5,18±1,84	8,60±3,07*
Число эпизодов депрессии сегмента ST день	1,30±0,60	3,85±0,78	3,93±1,20	4,56±2,62
Число эпизодов депрессии сегмента ST ночь	0,50±0,28	2,23±0,48	2,46±0,80	3,44±1,70
Общая продолжительность депрессии сегмента ST (мин)	34,82±18,15	118,00±36,86	100,82±64,85	51,10±18,64
Продолжительность депрессии сегмента ST день (мин)	31,30±23,78	102,46±23,78	67,13±41,68	29,22±12,74
Продолжительность депрессии сегмента ST ночь (мин)	7,00±4,46	57,38±17,87	50,50±28,49	27,56±9,57*
Максимальная амплитуда депрессии сегмента ST (мм)	0,86±0,32	1,28±0,21	0,85±0,18	1,52±0,33
Средняя амплитуда депрессии сегмента ST (мм)	0,48±0,21	0,69±0,14	0,48±0,11	0,81±0,19

Примечание: $p < 0,05$ – различия достоверны между группами 1 и 4.

1.81. Аппараты были синхронизированы по времени. В зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), пациенты были разделены на 4 группы (ИАГ 0-4, 5-14, 15-29, ≥ 30), что соответствует принятой клинической классификации СОАС. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

Процесс исследования пациентов занимал около суток: утром собирался подробный анамнез пациента, проводился его осмотр, после чего устанавливался аппарат для холтеровского мониторинга ЭКГ. Вечером того же дня, перед сном, на пациента устанавливался аппарат для проведения кардиореспираторного мониторинга. Утром следующего дня с пациентов снимались оба аппарата, после чего, натошак, проводился забор крови для оценки липидного обмена и уровня С-реактивного белка. Через год после проведения описанных процедур производился телефонный звонок пациенту для сбора информации о наличии коронарных событий у него за прошедшее время. Коронарным событием считались: вызов скорой медицинской помощи и/или госпитализация по поводу острого коронарного синдрома.

При анализе холтеровского мониторинга оценивались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС): минимальная, максимальная, средняя; число эпизодов, длительность и амплитуда депрессии сегмента ST; нарушения ритма: наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), желудочко-

вая экстрасистолия (ЖЭС); показатели вариабельности сердечного ритма: SDNN, pNN50. Все изучаемые показатели были разделены на дневные (с 07:00 до 22:00) и ночные (остальное время).

Кроме того, у всех пациентов оценивались следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды, аполипопротеин A₁ (АпоA₁), аполипопротеин В (АпоВ), рассчитывался индекс атерогенности и отношение АпоВ/АпоA₁. Также оценивались значения С-реактивного протеина.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета Статистика – приложение Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

В полученной выборке практически 80% пациентов имели расстройство дыхания во сне различной степени тяжести (рис. 1). Уже после разделения пациентов на группы, в соответствии с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне, было отмечено, что с ростом индекса апноэ/гипопноэ у пациентов достоверно увеличивается число приступов стенокардии. Кроме того, увеличивается длительность приступов стенокардии в ночное время и число приемов пациентами пероральных нитратов короткого действия. Пациенты с СОАС средней и тяжелой степени чаще отмечают ощущение перебоев в работе сердца в ночное время. Жалобы пациентов нашли подтверждение по данным холтеровского мониторинга ЭКГ.

Не получено достоверных данных о влиянии СОАС на частоту сердечных сокращений, однако отмечается тенденция к уменьшению минимальной ЧСС и росту максимальной ЧСС параллельно с ростом степени СОАС. При этом не выявлено изменения средней ЧСС (табл. 1).

При анализе вариабельности сердечного ритма была отмечена тенденция к нарастанию активности симпатической системы пропорционально увеличению ИАГ в дневное время и ее достоверный рост

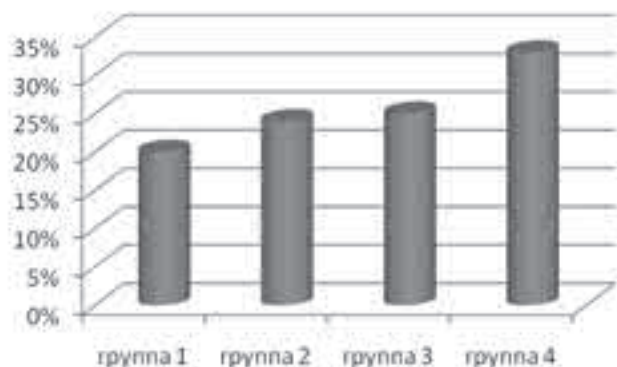


Рис. 3. Коронарные события в течение 1 года.

Таблица 3

Показатели липидного обмена и С-реактивного белка

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общий холестерин	4,70±0,22	5,03±0,20	5,17±0,33	5,32±0,20*
Холестерин ЛПНП	2,75±0,27	2,95±0,19	3,11±0,24	3,17±0,17
Холестерин ЛПВП	1,09±0,06	1,11±0,05	1,10±0,04	0,99±0,05
Холестерин ЛПОНП	0,86±0,14	0,78±0,08	1,03±0,14	1,09±0,20
Индекс атерогенности	3,50±0,30	3,59±0,25	3,85±0,35	4,39±0,19*
Триглицериды	1,93±0,28	2,07±0,30	2,20±0,31	1,93±0,22
Аполипопротеин A ₁	1,38±0,01	1,37±0,01	1,25±0,02	1,06±0,05**
Аполипопротеин В	0,99±0,07	1,17±0,04	1,17±0,06	1,24±0,05**
С-реактивный белок	5,92±1,40	3,41±0,72	5,10±1,11	4,35±1,18

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различия достоверны между группами 1 и 4.

ночью. Что же касается показателей активности парасимпатической нервной системы, то они также растут от первой группы к четвертой.

У пациентов с СОАС отмечено большее число НЖЭС за сутки, и чем выше степень СОАС, тем большее число НЖЭС в сутки было зарегистрировано. Однако различия между группами были недостоверны. По значению ЖЭС между группами достоверного различия также получено не было. При анализе распределения ЖЭС и НЖЭС в течение суток было выявлено достоверное увеличение числа эпизодов нарушения ритма среди пациентов с СОАС из группы 4, по сравнению с пациентами из группы 1 (табл.1).

Полученные данные по влиянию СОАС на ЧСС и вариабельность сердечного ритма в целом соответствуют данным зарубежной и отечественной литературы [4].

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 является защитным механизмом, служащим для снижения потребления сердцем кислорода.

Эпизоды брадикардии могут сопровождаться развитием внутрисердечных блокад и остановками синусового узла. Предполагается, что фаза быстрого сна может быть одним из патогенетических факторов, способствующих мощной парасимпатической стимуляции, провоцирующей развитие сердечных блокад во время сна. Гипоксически-гиперкапнический стимул в сочетании с резким повышением внутригрудного давления индуцирует частичное пробуждение мозга и восстановление дыхания. Реакция ЭЭГ-активации является фактором, вызывающим высокий “всплеск” симпатической активности, которая возвращается к исходному или сниженному уровню через 1-2 с после восстановления дыхания. Как известно, неблагоприятные

эффекты гиперактивности симпатико-адреналовой системы заключаются в увеличении потребности миокарда в кислороде, уменьшении сердечного выброса вследствие артериолярной и коронарной вазоконстрикции, аритмогенном действии катехоламинов. В результате в вентилиционную фазу в течение нескольких секунд отмечается стремительное увеличение ЧСС, при этом часто регистрируются пароксизмальные нарушения ритма сердца и появляются эктопические очаги автоматической активности миокарда. В исследованиях были выявлены избыточные продукция и экскреция адреналина и норадреналина при СОАС во время не только сна, но и бодрствования. Дополнительным аргументом в пользу влияния СОАС на вегетативный баланс являются работы, в которых была отмечена нормализация метаболизма катехоламинов на фоне эффективной терапии СОАС [3].

В ряде опубликованных ранее работ подчеркивается преобладание симпатикотонии у пациентов с СОАС, данные же нашей работы свидетельствуют об активации как симпатической, так и парасимпатической нервных систем. Эти данные также присутствуют в литературе [2,3], однако встречаются значительно реже. И.М.Воронин и А.М.Белов объясняют это принципом “акцентированного антагонизма”, когда аритмогенное влияние одного из отделов автономной нервной системы оказывает максимально неблагоприятный эффект при повышенной активности другого отдела [2].

При анализе отклонений сегмента ST относительно изолинии было выявлено, что у пациентов с СОАС достоверно чаще отмечается депрессия сегмента ST на ЭКГ, по сравнению с пациентами без СОАС. Рост числа эпизодов депрессии сегмента ST отмечается как в дневное, так и в ночное время. Однако общая продолжительность депрессии сегмента ST на ЭКГ не зависит от наличия у пациента СОАС (табл. 2). При анализе соотношения длительности депрессии сегмента ST в ночное время к общему времени депрессии сегмента ST обнаруживается,

что с ростом ИАГ растет доля ночной ишемии миокарда от общей (рис.2). Отмечена тенденция к нарастанию средней и максимальной амплитуды депрессии сегмента ST с увеличением ИАГ. Динамика отклонения ST-сегмента относительно изолинии также попала во внимание исследователей. Роль сна в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИБС в настоящее время далека от полного понимания. С одной стороны, сон может выполнять защитную роль, т. к. в это время происходит снижение АД, уменьшение ЧСС и потребности миокарда в кислороде, с другой — это неоднородное состояние и в фазу быстрого сна, когда происходит активация симпатической нервной системы, возможно развитие различных сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что комбинированное воздействие артериальной гипертензии, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна может, во-первых, способствовать развитию атеросклероза, и, во-вторых, утяжелять собственно течение ИБС. Роль сна, как вероятного пускового фактора ишемии миокарда, в настоящее время еще далека от полного понимания. Гемодинамические изменения во время сна могут потенциально воздействовать на баланс потребность — доставка кислорода к миокарду посредством уменьшения перфузионного давления в фазу медленного сна и увеличения потребности миокарда в кислороде через увеличение ЧСС и АД в фазу быстрого сна. Роль вегетативной модуляции тонуса коронарных артерий во время сна — своего рода “вегетативный стресс-тест”. Тем не менее в западной литературе тесная связь между СОАС и стенокардией не вызывает сомнения [5].

При анализе нарушений липидного обмена было выявлено, что уровень общего холестерина достоверно нарастал от 1 к 4 группе пациентов. Отмечена тенденция к увеличению липопротеидов низкой плотности у пациентов с СОАС. Достоверной разницы по уровням липопротеидов очень низкой и высокой плотности между группами получено не было. Индекс атерогенности достоверно увеличивается с ростом ИАГ. Также отмечено достоверное снижение уровня аполипопротеина A_1 и рост уровня аполипопротеина В от 1 к 4 группе. Следует отметить, что эти изменения происходили в рамках границ нормальных значений Апо A_1 и АпоВ. Однако отношение АпоВ/Апо A_1 , являющееся независимым предиктором развития коронарных событий, достоверно увеличивалось от 1 к 4 группе. При анализе уровня триглицеридов и С-реактивного белка достоверных отличий между группами получено не было (табл.3).

На сегодняшний день проведен ряд исследований на тему влияния СОАС на обмен липидов. В результате проведенных исследований выяснились следующие закономерности: частота приступов апноэ-гипопноэ связана со снижением уровня

холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови; СРАР-терапия приводила к повышению уровня ЛПВП приблизительно на 5,8 % за 6 месяцев лечения. Было также показано позитивное влияние СРАР-терапии на уровень триглицеридов крови (ТГ). Снижение уровня ТГ и увеличение уровня холестерина ЛПВП коррелировало с уменьшением индекса апноэ-гипопноэ [6]. Рост уровня аполипопротеина В соответственно с ростом ИАГ также находит подтверждение в литературе [14]. Крайне скудны данные о влиянии СОАС на уровень аполипопротеина A_1 , достоверно повышающемся с ростом ИАГ, по данным нашего исследования. Также немногочисленны и данные о влиянии СОАС на уровень апоВ [10].

На сегодняшний день нет единого мнения о влиянии нарушений дыхания во время сна на уровень С-реактивного белка в крови. Часть исследователей считает, что существует прямая связь между ИАГ и уровнем С-реактивного белка в крови, что подтверждается снижением уровня последнего при проведении СРАР-терапии [8]. Другие склоняются к мнению, что прямой связи между тяжестью СОАС и уровнем СРР нет, а изменение происходит за счет изменения индекса массы тела (ИМТ). Т.е. тяжесть СОАС находится в прямой связи с ИМТ, а уровень С-реактивного белка коррелирует не с ИАГ, а непосредственно с ИМТ [13].

В завершение исследования проводилась ретроспективная оценка частоты наступления коронарных событий для включенных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что с ростом индекса апноэ/гипопноэ у больных со стенокардией напряжения IV ФК растет частота коронарных событий в течение 1 года (график). Полученные данные согласуются с таковыми недавно завершеного исследования SHHS (Sleep Heart Health Study), согласно которому наличие у пациента синдрома обструктивного апноэ во сне тяжелой степени повышает риск смерти на 40% по сравнению с пациентами без СОАС [7].

Выводы

1. Синдром обструктивного апноэ во сне — широко распространенное заболевание, имеющее множество точек приложения в организме пациента, что усугубляет течение основного заболевания и достоверно приводит к увеличению как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Проведенное нами исследование показало негативное влияние на клиническое течение стенокардии напряжения IV ФК.
3. Наличие у пациента со стенокардией напряжения СОАС увеличивает число коронарных событий в течение 1 года.

Литература

1. Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Легейда И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. Учебное пособие для врачей. Москва 2007 г. с.7.
2. Воронин И.М., Белов А.М. Математический анализ сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ и гипопноэ во время сна// Вестник аритмологии, №20, 2000г.
3. Ерошина Е. В., Сидоренко Б. А. Синдром обструктивной апноэ сна и нарушения ритма сердца// Кардиология — 2006. — Том 46, № 10. — С. 44-50.
4. Жук В.С., Баранова Ю.В., Алексеева Н.С. и др. Вегетативная регуляция сердечного ритма у пациентов с синдромом сонного апноэ// Вестник аритмологии №35, приложение с, 2004г.
5. Ahmed, A.H., et al., Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions// Exp Clin Cardiol, 2007. 12(4): p. 189-96.
6. Borgel, J., et al., Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels// Eur Respir J, 2006. 27(1): p. 121-7.
7. Caroline Cassels. Sleep-Disordered Breathing Strongly Linked to Increased Risk for Mortality. Medscape Medical News © 2009 Medscape, LLC. August 20, 2009 (UPDATED August 21, 2009).
8. Chung, S., et al., Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome// Sleep, 2007. 30(8): p. 997-1001.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000// N Engl J Med. 2007;356:2388–98.
10. Jamie C. Lam MBB, Sidney C. et al. The University of Hong Kong, Hong Kong, preeffect of obstructive sleep apnea on lipid profile in Chinese subjects chest / 128 / 4 / october, 2005 supplement.
11. Kim, H.C. et al., CpG island methylation in familial colorectal cancer patients not fulfilling the Amsterdam criteria// J Korean Med Sci, 2008. 23(2): p. 270-7.
12. Lavie, P., et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors// Sleep, 1995. 18(3): p. 149-57.
13. Ohayon, M.M., C. Guilleminault, Sleep-disordered breathing and C-reactive protein: a commentary// Sleep, 2007. 30(6): p. 679; discussion 680.
14. Savransky, V., et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis// Am J Respir Crit Care Med, 2007. 175(12): p. 1290-7.
15. Simon Capewell, DSc, Martin O'Flaherty, MD. Trends in cardiovascular disease: Are we winning the war? //CMAJ. 2009 June 23; 180(13): 1285–1286.

Поступила 23/09-2009