



Синдром обструктивного апноэ сна при брадисистолических нарушениях ритма сердца и проводимости

Булавина И. А.¹, Вайсман Ю. Д.^{1,3}, Баймуканов А. М.¹, Юняева М. В.¹, Ильич И. Л.¹, Термосесов С. А.^{1,2}

В последние десятилетия возрос интерес к обструктивному апноэ сна (ОАС), особенно у пациентов с сочетанием ОАС и брадиаритмиями во сне. Во всем мире диагностика ОАС неуклонно растет. Все чаще клиницисты стали использовать CPAP-терапию при лечении брадиаритмий, возникающих во сне. Но в мировой практике нет однозначных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

Ключевые слова: брадиаритмии, обструктивное апноэ сна, электрокардиостимуляция, CPAP-терапия.

Отношения и деятельность. Грант Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Булавина И. А. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-6267-3724, Вайсман Ю. Д.* — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, аспирант Института персонализированной кардиологии НЦМУ "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-5994-4984, Баймуканов А. М. — к. м. н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-

0003-0438-8981, Юняева М. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0009-0003-3726-734X, Ильич И. Л. — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4169-1066, Термосесов С. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2466-7865.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): judy50@mail.ru

AB — атриовентрикулярный, АВБ — атриовентрикулярная блокада, БрА — брадиаритмии, ДСУ — дисфункция синусового узла, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, СУ — синусовый узел, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 09.09.2023

Рецензия получена 02.10.2023

Принята к публикации 09.01.2024



Для цитирования: Булавина И. А., Вайсман Ю. Д., Баймуканов А. М., Юняева М. В., Ильич И. Л., Термосесов С. А. Синдром обструктивного апноэ сна при брадисистолических нарушениях ритма сердца и проводимости. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5604. doi:10.15829/1560-4071-2024-5604. EDN CRGLQS

Obstructive sleep apnea in bradyarrhythmias

Bulavina I. A.¹, Vaisman Yu. D.^{1,3}, Baimukanov A. M.¹, Yunyaeva M. V.¹, Ilyich I. L.¹, Termosesov S. A.^{1,2}

In recent decades, there has been increased interest in obstructive sleep apnea (OSA), especially in patients with a combination of OSA and sleep bradyarrhythmias. Worldwide, the diagnosis of OSA is steadily increasing. Increasingly, clinicians have begun to use CPAP therapy to treat sleep-related bradyarrhythmias. But in world practice there are no unambiguous guidelines for the management of this group of patients.

Keywords: bradyarrhythmias, obstructive sleep apnea, cardiac pacing, CPAP therapy.

Relationships and Activities. Grant from the Moscow Government for the implementation of a research and practice medical project № 0702-2.

¹Buyanov City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Bulavina I. A. ORCID: 0000-0002-6267-3724, Vaisman Yu. D.* ORCID: 0000-0002-5994-4984, Baimukanov A. M. ORCID: 0000-0003-0438-8981, Yunyaeva M. V. ORCID: 0009-0003-3726-734X, Ilyich I. L. ORCID: 0000-0003-4169-1066, Termosesov S. A. ORCID: 0000-0003-2466-7865.

*Corresponding author: judy50@mail.ru

Received: 09.09.2023 **Revision Received:** 02.10.2023 **Accepted:** 09.01.2024

For citation: Bulavina I. A., Vaisman Yu. D., Baimukanov A. M., Yunyaeva M. V., Ilyich I. L., Termosesov S. A. Obstructive sleep apnea in bradyarrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5604. doi:10.15829/1560-4071-2024-5604. EDN CRGLQS

Термин брадиаритмии (БрА) объединяет разнородную группу нарушений ритма сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов. Они

включают в себя два симптомокомплекса: дисфункцию синусового узла (ДСУ) и атриовентрикулярные блокады (АВБ). Согласно клиническим рекомендациям по БрА от 2020г, распространенность ДСУ не может быть оценена адекватно из-за невозможности

Ключевые моменты

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) имеет социально-экономическую значимость, в виду поздней диагностики и финансовых затрат на лечение данного заболевания.
- ОАС связано с высоким риском сердечно-сосудистой смертности, а также рядом сердечно-сосудистых и обменных заболеваний.
- В настоящий момент в Российской Федерации нет однозначных клинических рекомендаций, которые бы позволяли клиницистам воздерживаться от имплантации кардиостимулятора при эффективном лечении ОАС.

Key messages

- Obstructive sleep apnea (OSA) has socio-economic significance due to late diagnosis and financial costs of its treatment.
- OSA is associated with a high risk of cardiovascular mortality, as well as a range of cardiovascular and metabolic diseases.
- In Russia, there are no clear guidelines that would allow clinicians to refrain from implanting a pacemaker in the effective treatment of OSA.

учета бессимптомных случаев и трудности диагностики патологической брадикардии в популяционных исследованиях [1].

АВБ чаще всего связана с идиопатическим фиброзом проводящей системы, причина фиброза остается неизвестной [2].

ДСУ чаще всего связана с возрастным прогрессирующим дегенеративным фиброзом ткани синусового узла (СУ) и окружающего предсердного миокарда [3-5]. Это может привести к патологии формирования и распространения импульса и может быть связано с различными синдромами брадикардии или паузами.

Данные, собранные в больших когортных исследованиях, показывают, что ДСУ чаще всего встречается у людей в возрасте 70 или 80 лет [6-8]. В этих исследованиях было обнаружено, что ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, пороки клапанов сердца, цереброваскулярные заболевания и фибрилляция предсердий являются общими для них коморбидными состояниями. Заболевания СУ и атриовентрикулярного (АВ) узла клинически проявляются сходно с внешними/вторичными процессами, которые могут повредить СУ, АВ-узел или ткани проводящей системы. Множественные патофизиологические процессы в проводящей системе сердца, связанные, например, с ишемией или инфарктом миокарда, инфильтративными заболеваниями, поражением коллагеновых сосудов, хирургической травмой, а также эндокринные нарушения, вегетативные эффекты, нервно-мышечные расстройства, обструктивное апноэ сна (ОАС), — по отдельности или в комплексе, могут поставить под угрозу возникновение и распространение импульса в клетках проводящей системы [9-12].

В 1965г Jung R и Kuhlo W в Германии и Gastaut H, Tassinari C, Duron B во Франции независимо друг от друга описали дыхательные нарушения при полиграфической записи во сне, а также дневную сонливость

"пиквических" пациентов, что стало началом к проведению исследований в области нарушения дыхания во сне [13, 14]. Согласно современному определению, ОАС — это дыхательная пауза во время сна, характеризующаяся отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью ≥ 10 сек на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [15].

Степень тяжести ОАС оценивают на основании индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), получаемого при исследованиях сна, который представляет собой среднее количество эпизодов (остановок дыхания во сне) за 1 час сна или за 1 час исследования.

Существует классификация, позволяющая ранжировать ОАС по степени тяжести в зависимости от количества остановок дыхания во сне за 1 час сна или за 1 час исследования.

Если у пациента от 5 до 14 эпизодов в час при проведении исследования сна, то у пациента определяется легкая степень тяжести апноэ, от 15 до 30 эпизодов за час — средняя степень, ≥ 30 эпизодов за час — тяжелая степень [15].

Во всем мире >900 млн взрослого населения в возрасте от 30 до 69 лет могут иметь ОАС, у 500 млн из которых апноэ сна от умеренной до тяжелой степени [16].

Говоря о социально-экономической значимости проблемы, бремя не выявленного ОАС в США в 2015г оценено в 149,6 млрд долларов, а предполагаемая стоимость диагностики и лечения составляет 12,4 млрд долларов [16].

Одним из способов лечения ОАС является СРАП-терапия (Continuous Positive Airway Pressure), которая была предложена и внедрена в клиническую практику в 1981г австралийским врачом, профессором Колином Салливаном. При использовании СРАП-аппарата подается постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую или лицевую маску, и, таким образом, обструкции дыхательных путей в течение всей ночи не происходит.

Важно рассмотреть связь между ОАС и брадикардией, а также оценить положительное влияние CPAP-терапии на брадикардию и нарушение АВ-проводимости. Целью нашего обзора являлась оценка опубликованных данных, касающихся пациентов, страдающих ОАС и имеющих БрА.

Методология исследования

В базе данных PubMed и КиберЛенинка был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: "cardiac pacing", "obstructive sleep apnea", "epidemiology", "cardiovascular diseases", "CPAP therapy", "risk factors". Включены результаты поиска с 1965 по 2023гг. Было отобрано 44 публикации, касающиеся эпидемиологии, факторов риска (ФР), патогенеза и лечебной тактики ведения пациентов с БрА во время сна. Мы нашли ограниченное количество больших рандомизированных исследований, рассматривающих постоянную эндокардиальную стимуляцию у пациентов с ОАС разной степени тяжести; использование приемов метаанализа оказалось невозможным. По рассматриваемой проблеме, исходя из данных литературы, возможно делать лишь предварительные заключения и выдвигать гипотезы.

Результаты

Патогенез брадикардии при ОАС

Непосредственные эффекты нарушения дыхания включают в себя колебания вегетативной нервной системы, повторяющуюся прерывистую гипоксию, изменения внутригрудного давления и заканчиваются реакцией пробуждения нейронов коры головного мозга — ЭЭГ-активацией [17]. Нарушения дыхания во сне в течение нескольких дней или недель (в эксперименте) приводят к повторяющимся прямым механическим воздействиям на сердце, что приводит к увеличению предсердий, повышению давления в левом желудочке и трансмитрального градиента, увеличению венозного возврата, а также к электрофизиологическим изменениям, включая снижение эффективного предсердного рефрактерного периода, динамическое удлинение интервала QT, раннюю постдеполяризацию, а также повышенное системное воспаление и окислительный стресс [18]. Длительные влияния остановок дыхания включают структурное ремоделирование сердца с данными, подтверждающими Са/кальмодулин-зависимое и протеинкиназа-II/(СаМКII)-зависимое фосфорилирование, дисрегуляцию коннексина, усиление фиброза и потенциальную роль метаболической дисрегуляции и секрета эпикардиального жира [19]. С увеличением воздействия на миокард эти патофизиологические эффекты, вызванные нарушением дыхания во сне, повышают вероятность возникновения нарушения ритма и проводимости сердца.

Выраженная брадикардия во время сна и АВБ разной степени тяжести часто наблюдаются при ОАС. Эти аритмии, скорее всего, объясняются реакцией блуждающего нерва, возникающей в ответ на эпизоды апноэ. Повышение тонуса блуждающего нерва вызывает замедление АВ-проводимости и брадикардию. В 1982г Zwillich C, et al. ввели понятие "рефлекс ныряльщика", обозначающий БрА во время сна, ассоциированную с эпизодами обструктивного апноэ, когда гипоксия вызывает брадикардию, а не тахикардию при отсутствии легочной вентиляции [20]. Показано, что длительная задержка дыхания сопровождается прогрессирующим уменьшением частоты сердечных сокращений и вазоконстрикцией во всех органах, за исключением головного мозга и сердца. Это позволяет уменьшить потребление кислорода и перераспределить системный кровоток для обеспечения наиболее важных органов. При этом отмечается сочетание брадикардии, вызванной увеличенной активностью парасимпатических нервов сердца, с периферической вазоконстрикцией, обусловленной усиленной симпатической активностью, что является исключением из правила механизма образования реципрокной активации симпатического и парасимпатического отделов нервной системы [21]. Возобновление вентиляции легких на максимальных показателях гипоксемии приводит к возникновению компенсаторной тахикардии и повышению симпатического тонуса (отражается как реакция ЭЭГ-активации при регистрации полисомнограммы) за счет восстановления дыхания [22].

ФР и клиническая характеристика пациентов с БрА и синдром ОАС

Существуют основные ФР ОАС: мужской пол, пожилой возраст, ожирение, а также дополнительные: расово/этническая принадлежность, семейный анамнез и черепно-лицевой дисморфизм [23]. По данным Глобального междисциплинарного консорциума апноэ во сне (SAGIC) в клинических многоэтнических группах пациентов индекс массы тела (ИМТ) имел прямую значимую связь с увеличением тяжести ОАС ($p<0,0001$), такую же взаимосвязь с ОАС имел обхват талии ($p=0,002$) [24].

Еще более сильная корреляция существует между ОАС и увеличением окружности талии и размера шеи. Размеры шеи, предрасполагающие к ОАС, обычно 43 и 40 см у мужчин и женщин, соответственно. Похоже, что окружность шеи остается независимым предиктором ОАС даже после учета ИМТ и может даже обеспечивать более сильную корреляцию с некоторыми показателями тяжести заболевания, такими как минимальная SpO_2 и ИАГ у пациентов с ОАС, чем с ИМТ [25]. Врожденные черепно-лицевые анатомические аномалии развития могут сужать верхние дыхательные пути и представляют собой важные ФР ОАС. Также врожденные черепно-

лицевые аномалии развития могут объяснить возникновение тяжелого ОАС, несмотря на отсутствие ожирения. Дополнительные ФР включают заложенность носа в ночное время и курение [26].

ОАС ассоциируется с рядом сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, легочную гипертензию, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и повышенную сердечно-сосудистую смертность [26]. Примечательно, что ОАС имеет отрицательную обратную связь с гипертонической болезнью, в результате которой возникает замкнутый круг, т.е. эти два состояния взаимно ухудшают друг друга (например, ОАС→гипертензия→ухудшение ОАС) [26].

ОАС широко распространено и связано с неблагоприятными исходами у пациентов с сердечной недостаточностью [27].

Также стоит отметить, что ОАС связан с кальцификацией коронарных артерий, нестабильностью и уязвимостью бляшек и вызывает двукратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий или смерти [28].

Центральное ожирение связано с развитием как ОАС, так и метаболического синдрома, причем оба имеют сходные патофизиологические особенности (например, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию), также гипоксия жировой ткани, симпатическая активация, индукция адипоцитокинов и окислительный стресс могут способствовать развитию метаболических ФР [29].

Постоянная эндокардиальная стимуляция у пациентов с БрА при ОАС: что говорят клинические рекомендации?

У пациентов с БрА ОАС выявляют в 68% случаев. При этом в общей популяции АВБ и остановки СУ во сне выявляются у 10% пациентов с ОАС [30].

В 2007г Garrigue S, et al. включили в исследование 98 пациентов из кардиологических центров Франции, Великобритании и Бельгии, которым был имплантирован электрокардиостимулятор в связи с ДСУ и АВБ высокой степени. Результаты продемонстрировали, что у 59% пациентов с искусственным водителем ритма имеется ОАС. В соответствии с этим, вероятнее всего, у пациентов с имеющейся брадикардией и направляемых на имплантацию электрокардиостимулятора целесообразно исключать ОАС [31].

По данным Becker H, et al., АВБ и остановки СУ продолжительностью >2 сек были зарегистрированы у 7% пациентов с синдромом ОАС [32]. При этом по данным исследователей есть два четких показания для имплантации электрокардиостимулятора у пациентов с БрА во время сна: (1) наличие АВБ, несмотря на эффективную СРАР-терапию, и (2) плохое соблюдение режима СРАР-терапии.

СРАР-терапия, устраняя синдром ОАС, успешно устраняет и БрА в ночное время [33, 34]. Можно предположить, что положительный эффект от использования СРАР-терапии у пациентов с ОАС и БрА во время сна может избавить пациента от имплантации искусственного водителя ритма [30, 35].

Было также показано, что за счет устранения гипоксии в ночное время, а также активации парасимпатической системы, СРАР-терапия может устранять БрА во время сна [36].

Yajima Y, et al. в своей статье рассмотрели клинический случай пациента среднего возраста с расслаивающейся аневризмой грудного отдела аорты. При проведении суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру зарегистрированы остановка СУ до 11 сек и АВБ высокой степени градации; при проведении полисомнографического исследования зарегистрирован ИАГ 114,6 в час, начата СРАР-терапия. Средний интервал R-R до СРАР-терапии составлял 773 мс (стандартное отклонение — 178 мс), после одного месяца наблюдалось уменьшение распределения интервалов R-R (средний интервал R-R: 887 мс, стандартное отклонение: 113 мс). Также после СРАР-терапии не регистрировалась БрА (остановка СУ и АВБ) [37].

Похожий клинический случай пациентки среднего возраста с ОАС тяжелой степени (ИАГ 101,5 в час) и транзиторной АВБ 2 степени 2 типа в ночные и утренние часы представили Щёколов В.В. и др. [38]. Незамедлительно была начата СРАР-терапия, при контрольном суточном мониторинге электрокардиограммы по Холтеру нарушения проводимости сердца зарегистрированы не были.

На настоящий момент абсолютными показаниями для имплантации кардиостимулятора при отсутствии обратимых причин являются [1, 39, 40]:

1. Синдром слабости СУ с наличием пауз >3 сек, сопровождающихся пресинкопальными или синкопальными эпизодами, или бессимптомными паузами >6 сек;

2. АВБ 2 степени 2 типа, далеко зашедшая АВБ и АВБ 3 степени.

Американская кардиологическая Ассоциация и Общество сердечного ритма США предоставили клинические рекомендации по оценке и ведению пациентов с брадикардией и нарушением проводимости сердца [40]. Пациентам, имеющим связанную со сном брадикардию или нарушение проводимости и документально подтвержденное обструктивное апноэ во сне, рекомендуется лечение, направленное на разрешение ОАС (например, СРАР-терапию и снижение массы тела) (класс и уровень рекомендаций IB-NR (на основании нерандомизированных исследований)) [40-43]. В одном из этих исследований пациенты в течение 54 ± 10 мес. получали непрерывную терапию с положительным давлением в дыхательных

путях (уровень комплаентности 58%). Ни у одного из 17 участников без кардиостимуляторов за это время не была зарегистрирована БрА во время сна [41]. Также согласно данным рекомендациям следует наблюдать за данной группой пациентов, находящихся на СРАР-терапии, при отсутствии эффективности терапии рекомендован комплексный подход для решения вопроса об имплантации кардиостимулятора [40].

В 2021г Европейское общество кардиологов выпустило рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии, в которых делается упор на диагностику ОАС, причем класс и уровень рекомендаций достаточно высокий (IC) [39]. У пациентов с известным или подозреваемым ОАС и симптомными БрА, не связанными со сном, необходима более комплексная оценка рисков и определения преимуществ СРАР-терапии перед имплантацией электрокардиостимулятора.

Известно, что СРАР-терапия облегчает симптомы, связанные с ОАС, и улучшает сердечно-сосудистые исходы [44]. Соответствующее лечение уменьшает количество эпизодов брадикардии на 72-89%, и у пациентов маловероятно развитие симптомной брадикардии при длительном наблюдении [41]. Если диагноз ОАС подтвержден и лечение апноэ во сне с помощью СРАР-терапии и снижения веса эффективно уменьшает выраженность БрА, возникающих во время сна, следует избегать постоянной электрокардиостимуляции. Однако окончательных общепринятых показаний по поводу имплантации

кардиостимулятора у данной группы пациентов нет, т.к. крупные рандомизированные исследования в настоящий момент отсутствуют.

Согласно отечественным рекомендациям пациентам с брадикардией или нарушением проводимости в ночное время и документированным ОАС рекомендовано лечение апноэ сна [1]. Также рекомендован скрининг на синдром ОАС пациентам с соответствующей клинической картиной, которые находятся на постоянной кардиостимуляции или у которых рассматривается вопрос о ней [1]. Данные клинические рекомендации имеют невысокий уровень убедительности и низкий уровень достоверности. Это связано с тем, что отсутствуют большие рандомизированные исследования, которые бы имели высокое методологическое качество.

Заключение

В настоящий момент в мировой практике нет однозначных рекомендаций, которые бы позволяли клиницистам воздерживаться от имплантации кардиостимулятора при эффективном лечении ОАС. В связи с чем требуются большие рандомизированные исследования для того, чтобы определить уровень убедительности и достоверности клинических рекомендаций.

Отношения и деятельность. Грант Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

Литература/References

- Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. 2020 Clinical practice guidelines for bradyarrhythmias and conduction disorders. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4448. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
- Nelson WP. Diagnostic and Prognostic Implications of Surface Recordings from Patients with Atrioventricular Block. Card Electrophysiol Clin. 2016;8(1):25-35. doi:10.1016/j.ccep.2015.10.031.
- Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. Am Fam Physician. 2013;87(10):691-6.
- Sathnur N, Ebin E, Benditt DG. Sinus Node Dysfunction. Cardiol Clin. 2023;41(3):349-67. doi:10.1016/j.ccl.2023.03.013.
- Duan S, Du J. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation-Relationships, clinical phenotypes, new mechanisms, and treatment approaches. Ageing Res Rev. 2023;86:101890. doi:10.1016/j.arr.2023.101890.
- Virani SS, Alonso AI, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
- Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):531-8. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.056.
- Vaidya VR, Asirvatham R, Kowligi GN, et al. Trends in Cardiovascular Implantable Electronic Device Insertion Between 1988 and 2018 in Olmsted County. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(1):88-100. doi:10.1016/j.jacep.2021.06.006.
- Israel CW. Diagnose bradykarder Herzrhythmusstörungen [Bradyarrhythmias: diagnostics]. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(10):718-28. German. doi:10.1055/s-0042-103296.
- Tasseti L, Fumagalli C, Argiro AI, et al. Prevalence and predictors of bradyarrhythmias requiring permanent pacing in patients with Anderson-Fabry disease. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33(5):1072-8. doi:10.1111/jce.15409.
- Varvarousis D, Kallistratos M, Poulimenos L, et al. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(8):1371-8. doi:10.1111/jch.13989.
- Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Alcohol intake and bradyarrhythmia risk: a cohort study of 407 948 individuals. Europace. 2022;24(9):1469-74. doi:10.1093/europace/ euac007.
- Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. Progr Brain Res. 1965;18:140-59. doi:10.1016/s0079-6123(08)63590-6.
- Gastaut H, Tassinari CA, Duret B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. Brain Res. 1966;1(2):167-86. doi:10.1016/0006-8993(66)90117-x.
- Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AU, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effective pharmacotherapy. 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. 2018;(35):34-45.
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- Jeyaraj D, Halder SM, Wan X, et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. Nature. 2012;483(7387):96-9. doi:10.1038/nature10852.
- May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. Chest. 2017;151(1):225-41. doi:10.1016/j.chest.2016.09.014.
- Linz D, Nattel S, Kalman JM, et al. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):87-94. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.003.
- Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. J Clin Invest. 1982;69(6):1286-92. doi:10.1172/jci110568.
- Mohrman DE, Heller L. eds. Cardiovascular Physiology, 8e. McGraw Hill; 2014, p. 304.
- Konecny T, Khanna AD, Novak J, et al. Interatrial pressure gradients during simulated obstructive sleep apnea: a catheter-based study. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84(7):1138-45. doi:10.1002/ccd.25433.

23. Chen X, Wang R, Zee Ph, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38(6):877-88. doi:10.5665/sleep.4732.
24. Sutherland K, Keen BrT, Bittencourt L, et al.; SAGIC Investigators. A Global Comparison of Anatomic Risk Factors and Their Relationship to Obstructive Sleep Apnea Severity in Clinical Samples. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(4):629-39. doi:10.5664/jcsm.7730.
25. Wali SO, Abaalkhail B, Qassaslr AI, et al. The correlation between oxygen saturation indices and the standard obstructive sleep apnea severity. *Ann Thorac Med*. 2020;15(2):70-5. doi:10.4103/atm.ATM_215_19.
26. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. doi:10.1161/CIR.0000000000000988.
27. Mathew D, Kosuru Bh, Agarwal S, et al. Impact of sleep apnoea on 30 day hospital readmission rate and cost in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(4):2534-40. doi:10.1002/ehf2.14430.
28. Shah NA, Yaggi HKI, Concato J, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6. doi:10.1007/s11325-009-0298-7.
29. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VsY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.045.
30. Zorina AV, Kulagina AM, Kazarina AV, et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2017;22(4):177-81. (In Russ.) Зорина А. В., Кулагина А. М., Казарина А. В. и др. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):177-81. doi:10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181.
31. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706.
32. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):215-8. doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812557.
33. Belenkov YuN, Palman AD. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Arrhythmias. Effective pharmacotherapy. 2015;(53):56-63. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Пальман А. Д. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения сердечного ритма. Эффективная фармакотерапия. 2015;(53):56-63.
34. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(2):156-66. doi:10.1001/jama.2017.7967.
35. Bairambekov ESh, Pevzner AV, Litvin AYU, et al. Atrial fibrillation and prolonged nocturnal cardiac arrests in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. Successful correction of disorders by CPAP therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(9):84-9. (In Russ.) Байрамбеков Э. Ш., Певзнер А. В., Литвин А. Ю. и др. Фибрилляция предсердий и длительные ночные "остановки" сердца у больного с синдромом обструктивного апноэ во сне. Успешная коррекция нарушений при применении СИПАП-терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):84-9. doi:10.17116/terarkh201688984-89.
36. Xie C, Zhu R, Tian Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. doi:10.1136/bmjopen-2016-013983.
37. Yajima Y, Koyama T, Kobayashi M, et al. Continuous Positive Airway Pressure Therapy Improves Heterogeneity of R-R intervals in a Patient with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Intern Med*. 2019;58(9):1279-82. doi:10.2169/internalmedicine.1837-18.
38. Shchekotov VV, Jankina TI, Luchnikova EA. Risk reduction of cardiovascular risk in a patient with both heart rhythm and conduction disorders and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome by CPAP therapy. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(3):250-3. (In Russ.) Щёкотов В. В., Янкина Т. И., Лучникова Е. А. Снижение уровня риска сердечно-сосудистых осложнений при CPAP-терапии у пациентки с нарушениями ритма и проводимости сердца на фоне синдрома обструктивного апноэ сна. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(3):250-3. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-3-250-253.
39. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MBr, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-20. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
40. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):e51-e156. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.044.
41. Izzi Fr, Placidi F, Liguori CI, et al. Does continuous positive airway pressure treatment affect autonomic nervous system in patients with severe obstructive sleep apnea? *Sleep Med*. 2018;42:68-72. doi:10.1016/j.sleep.2017.09.029.
42. Filchenko Ir, Bochkarev M, Kandinsky A, et al. Continuous positive airway pressure therapy restores bradyarrhythmia with 10-second asystole in hypertensive obese patient with obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm Case Rep*. 2020;6(6):300-3. doi:10.1016/j.hrcr.2020.02.005.
43. Daccarett M, Segerson NM, Hamdan Ab, et al. Relation of daytime bradyarrhythmias with high risk features of sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2008;101(8):1147-50. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.068.
44. Saito K, Okada Y, Torimoto K, et al. Blood glucose dynamics during sleep in patients with obstructive sleep apnea and normal glucose tolerance: effects of CPAP therapy. *Sleep Breath*. 2022;26(2):771-81. doi:10.1007/s11325-021-02442-9.