

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Балабанович Т. И. (TatiBo1@yandex.ru), Шишко В. И. (vshyshko@mail.ru)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Актуальной проблемой современной кардиологии в последние годы стало изучение взаимосвязи фибрилляции предсердий (ФП) и синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Распространенность СОАГС среди пациентов с ФП в белорусской популяции изучена недостаточно, но, по зарубежным литературным данным, может достигать 40-50%. События СОАГС приводят к развитию нарушений гемодинамики, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сердца и сосудов, что является субстратом для инициации ФП, ее сохранения и прогрессирования. Результаты исследований, изучающие причинно-следственную взаимосвязь СОАГС и ФП малоизучены и противоречивы, что и определяет актуальность данного обзора литературы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, ИАГ, факторы риска, СИПАП-терапия.

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу широко распространенных аритмий, имеет тенденцию к дальнейшему росту заболеваемости. Согласно данным эпидемиологических исследований, ее частота в общей популяции составляет 1-2%, а с возрастом «натиск» заболевания увеличивается и составляет в 60-70 лет – 4%, в 70-80 лет – 8% и около 14% – в возрасте 90 лет и старше [2, 27]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится [2, 11, 18, 35].

ФП принадлежит ныне первостепенное значение среди всех аритмий. Одновременно с ростом заболеваемости ФП утяжеляется ее клиническое течение: «молодеет» средний возраст начала аритмии, пациенты чаще госпитализируются по поводу рецидивов ФП, увеличивается объем терапии для успешной кардиоверсии, возрастают затраты на лечение; частота осложнений ФП, ведущих к длительной и стойкой нетрудоспособности, а иногда и к смерти, достаточна велика. В связи с громадным людским, медицинским и экономическим уроном, который наносит ФП обществу, ее относят к важным медико-социальным проблемам внутренней медицины.

Увеличение числа случаев ФП способствует расширению и углублению познаний в вопросах этиопатогенеза этого заболевания. Колоссальное количество клинических и экспериментальных работ освещают отдельные механизмы развития ФП. В настоящее время является актуальным разработка и внедрение в практику методов выявления предикторов возникновения, рецидивирования и хронизации аритмии с целью своевременного воздействия на возможные факторы риска и выбора определенной стратегии, а также возможности прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий у конкретного пациента.

В 75% случаев причина ФП известна и, как правило, обусловлена АГ, ИБС или сердечной недостаточностью. Среди экстракардиальных причин: патология щитовидной железы, дисба-

ланс регуляторных влияний отделов вегетативной нервной системы (ВНС), электролитные нарушения, в первую очередь гипокалиемия, вирусные инфекции, прием алкоголя, и др. Однако почти в четверти процентов случаев (особенно в субпопуляции пациентов молодого и среднего возраста) ФП носит идиопатический характер, когда в процессе рутинной диагностики не представляется возможным четко идентифицировать какие-либо этиологические факторы аритмии. В последние годы среди причин развития ФП все чаще рассматривают синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [17, 39]. Ученые давно обратили внимание на важную роль СОАГС в патогенезе ФП, однако конкретные механизмы, несущие главную ответственность за указанные нарушения, остаются нерасшифрованными. Проблема взаимоотношения ФП и СОАГС тесно сопряжена, активно обсуждается в литературе и не разрешена до настоящего времени.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Апноэ определяют как дыхательную паузу во сне в виде отсутствия или значительного (более чем на 70% от исходного) уменьшения воздушного потока на уровне рта и носа длительностью не менее 10 секунд. Гипопноэ представляет собой уменьшение ороназального воздушного потока или амплитуды торакоабдоминальных дыхательных движений более чем на 30% по сравнению с исходными длительностью не менее 10 секунд, которое сопровождается снижением сатурации кислорода на 4% и более.

Нарушения дыхания во сне (НДС) известны с древних времен: в трудах Гиппократом можно встретить первое упоминание феномена апноэ во сне. В медицинской литературе НДС деталь-

но стали изучать лишь во второй половине XX века, когда при проведении записи электроэнцефалограммы и дыхания у пациентов с синдромом Пиквика были отмечены эпизоды остановок дыхания во время сна. В последующем выделение СОАГС в самостоятельную единицу произошло из вышеуказанной патологии.

Согласно Висконсинскому когортному исследованию сна, распространенность СОАГС составляет 10-12% в популяции; клинически значимые дыхательные расстройства отмечаются у 24% мужчин и 9% женщин в возрасте от 30 до 60 лет, 36% пациентов имеют сочетанную патологию [47]. Эпидемиология СОАГС в Республике Беларусь изучена недостаточно, хотя, по европейским данным, составляет около 5-7% среди взрослого населения, встречаясь в 4-6 раз чаще у мужчин, имеет тенденцию к увеличению с возрастом [3].

В последние десятилетия большой интерес приобрела проблема диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Клинические симптомы и признаки, наиболее подозрительные на наличие СОАГС, включают привычный, часто громкий храп, избыточную дневную сонливость в покое и/или при активной деятельности, ощущение эпизодов прекращения дыхания и удушья во время сна, усталость, а также артериальную гипертензию, учащение ночного мочеиспускания, снижение либидо, подавленное настроение, головные боли, нарушение концентрации внимания и эмоционально-личностные нарушения. Однако большинству людей, страдающих СОАГС (по данным T.Young и соавт., почти 93% женщин и 82% мужчин), не поставлен данный диагноз из-за отсутствия симптоматики при легкой степени СОАГС, распространенности его основного симптома – сонливости, из-за общего недостатка доступности к выполнению кардиореспираторного мониторинга или полисомнографии для постановки диагноза [47]. Критерием степени тяжести СОАГС является индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), характеризующий количество эпизодов нарушения дыхания за 1 час ночного сна. Как указано в современных рекомендациях, ИАГ при легкой степени тяжести СОАГС составляет от 5 до 15, при средней степени – от 15 до 30, при тяжелой степени – более 30.

В соответствии с общим мнением, СОАГС определен как мультифакториальное заболевание, в развитии которого имеют значение ожирение, пол, возраст, национальность, наследственная предрасположенность, черепно-лицевая патология, курение и другое. Роль генетических факторов в развитии СОАГС продолжает все более активно изучаться. Результаты научных работ по поиску генетических предикторов, обуславливающих предрасположенность к развитию СОАГС, весьма вариантны. По данным F. Lan и соавт. [31], в популяции Китая оказывают влияние на развитие СОАГС полиморфизм 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) гена белка переносчика серотонина и полиморфизм варибельных коли-

честв тандемных повторов 5-HTTVNTR, полиморфизм гена фактора некроза опухолей TNF- α 308 G/A. На протяжении последних лет накопилось много данных, подтверждающих, что система матриксных металлопротеиназ (MMPs) вовлечена в патогенез СОАГС. По данным Chao Cao и соавт., аллель -1562T гена MMP9 связан с повышенным риском развития СОАГС [15]. Некоторыми исследователями аллель эпсилон-4 гена APOE соотносится с СОАГС [1]. Следует отметить, что на примере белорусской популяции не проводилось подобных исследований.

Накопленные в последние годы данные, хотя и противоречивы в деталях, свидетельствуют о том, что СОАГС ассоциируется с повышенной летальностью. В то же время, по мнению многих авторов, высокий риск смертности у пациентов с СОАГС обусловлен не тяжестью самих нарушений дыхания во сне, а их влиянием на коморбидную патологию. Наиболее четко эта связь прослеживается в отношении смертности от ИБС, особенно у лиц мужского пола от 40 до 70 лет с тяжелой степенью СОАГС. По данным Американской ассоциации по изучению апноэ сна, на лечение среднетяжелых и тяжелых форм СОАГС ежегодно тратится от 65 до 165 млрд долларов – что больше, чем расходуется на лечение бронхиальной астмы, сердечной недостаточности, инсультов и артериальной гипертензии [3]. К тому же, осложненный храп в виде синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна является не только неприятным звуковым феноменом, но может представлять собой угрожаемое жизни состояние и значительную социальную проблему, став причиной многих автомобильных аварий и производственных травм.

Клиническая картина СОАГС тесно сопряжена с ассоциированными клиническими состояниями, которые могут возникать и/или усугубляться на фоне развития заболевания. В течение последних десятилетий стало очевидным, что СОАГС является распространенной причиной развития огромного числа сердечно-сосудистых заболеваний. Апноэ и гипопноэ сна у пациентов с СОАГС вызывают каскад патофизиологических событий, который приводит к острым и часто глубоким изменениям в вегетативной нервной системе, нейрогуморальной регуляции, а также может являться следствием органической и функциональной патологии сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза, метаболических нарушений в организме.

Обзор научных публикаций показывает, что у пациентов с СОАГС чаще, чем в группе контроля, выявляют ночные нарушения ритма и проводимости (брадикардитми, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия) и проводимости (остановки синусового узла, синоатриальные, атриовентрикулярные блокады) сердца. При этом частота аритмий увеличивается с нарастанием тяжести СОАГС и степени сопутствующей гипоксемии. В последние годы активно изучается явление коморбидности СОАС и ФП. Основными общими факторами риска развития СОАС и ФП являются: возраст,

мужской пол, ожирение, артериальная гипертензия, застойная СН и ИБС. Среди зарубежных исследователей С. Guilleminault и соавт. первыми привели в научной литературе данные о высокой частоте встречаемости ФП у пациентов с СОАС; они обследовали 400 пациентов, страдающих СОАС, и выявили, что 8% из них имели ночные эпизоды пароксизмальной ФП, частота встречаемости которой в общей популяции составляет около 0,4-1% [19]. Исходя из научных данных, полученных в ходе специального исследования «The Sleep Heart Health Study» [45], следует, что у пациентов, имеющих нарушения дыхания во сне, шанс развития ФП в 4 раза выше, чем у лиц с нормальным дыханием; также исследование показало, что вероятность развития эпизода аритмии (ФП/ПНЖТ) в 18 раз выше после апноэ или гипопноэ сна, чем при нормальном дыхании. Вместе с тем, по данным А. S. Gami и соавт. отмечается, что ожирение и СОАС являются независимыми факторами риска развития ФП у пациентов в возрасте до 65 лет [30]. В исследовании R. Mehra и соавт. [26], которое включало более 2900 пожилых пациентов, тяжесть апноэ достоверно коррелировала с повышенной вероятностью возникновения фибрилляции предсердий и эктопических желудочковых ритмов. По данным V. Hoffstein и соавт., у пациентов с индексом апноэ/гипопноэ сна более 10/час частота встречаемости ФП составила 78% в сравнении с 42% случаев ФП у пациентов с ИАГ менее 10/час [20]. СОАС тесно связан с возникновением инсульта, а инсульт в свою очередь значительно повышает риск возникновения нарушений ритма сердца. Согласно данным М.Р. Mansukhaim и соавт. [44], пациенты с СОАС и ОНМК в анамнезе имеют больший процент риска развития ФП (50%), чем без ОНМК (10,8%). Распространенность СОАС значительно выше в группе пациентов с ФП (встречаемость между 32-49%, по данным Filip M. Szymanski, чем в общей популяции [29]. В отдельных работах отмечено, что у пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП СОАС выявляется почти в 80% случаев [30]. Частота встречаемости СОАС у пациентов с постоянной формой ФП, по данным В. Braga и соавт., выше (81,6%), чем в общей популяции (60,0%). Согласно данным D.Linz и соавт., СОАС у пациентов с ФП выявляется в 40-50% случаев [6].

Согласно Florent Lavergne и соавт., среди пациентов, страдающих ФП и СОАС без др. коморбидных патологий, интенсивность проявления ФП выше, чем в группе пациентов с ФП без СОАС (1,3% к 0,7%, соответственно) [7]. Результаты реестра ORBIT-AF показали, что 18,2% зарегистрированных пациентов с ФП имеют СОАС. Пациенты, страдающие ФП и СОАС, имели более тяжелое течение ФП (22%), чем пациенты с ФП без СОАС (16%). К тому же частота госпитализаций была больше среди пациентов с ФП и СОАС, а вот риск смерти значительно не различался в группах пациентов с ФП в сочетании с СОАС и ФП без СОАС [22].

Согласно современным представлениям, в основе возникновения ФП на фоне СОАС лежит несколько механизмов. Патогенетической основой СОАС является гипоксия, гиперкапния и гиперсимпатикотония. Интермиттирующая гипоксия и развитие окислительного стресса повреждают кардиомиоциты, что приводит к изменениям возбудимости и сократимости миокарда, значимым гемодинамическим нарушениям обоих желудочков.

В динамике последних лет активно изучаются в качестве субстрата организации ФП у пациентов с СОАС закономерности геометрической адаптации, структурно-функциональные и электрофизиологические перестройки правых и левых отделов сердца [5, 10, 12, 21, 24, 32, 42, 46]. Тщательные дыхательные усилия при окклюзии верхних дыхательных путей приводят к резкому снижению внутригрудного давления, что постепенно ведет к механическому растяжению левого предсердия и провоцирует локальную триггерную активность в области устьев легочных вен, создавая идеальные условия для ФП. В эксперименте на животных [28], отрицательное внутригрудное давление при окклюзии трахеи приводило к увеличению трансмурального градиента давления, что обуславливало постнагрузку и коррелировало с достоверным увеличением левого предсердия, способствовало укорочению рефрактерного периода и запуску механизма ре-ентри. Схожие изменения наблюдали M. Orban и соавт. при выполнении здоровыми лицами маневра Мюллера (при замкнутом надгортаннике доброволец имитировал форсированный вдох) [13]. Из источников зарубежных исследователей следует, что высокая степень гиперкапнии также влияет на электрофизиологию предсердий путем нарушения проводимости в виде удлинения волны предсердного импульса (р-волны), замедление скорости предсердной проводимости (связанных с дисрегуляцией коннексина, усилением фиброобразования) и времени восстановления синусового узла [9]. После возвращения к состоянию нормокапнии рефрактерность быстро возвращается к нормальному уровню, в то время как замедление проведения сохраняется. В экспериментах на животных электрофизиологические изменения вследствие гиперкапнии были ассоциированы с развитием ФП. Изменения функциональной активности ионных каналов под влиянием активированного блуждающего нерва приводят к укорочению длительности эффективного рефрактерного периода миокарда предсердий и длительности потенциала действия.

Как показывают клинические наблюдения, у пациентов с СОАС развивается диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ). Так, J. W. H. Fung и соавт. отметили в ходе исследования положительную корреляцию между степенью тяжести СОАС и выраженностью диастолической дисфункции [40]. H. Kraiczl и соавт. выявили взаимосвязь ночной десатурации и ДДЛЖ [23]. Подтвердив данные вышеуказанных исследователей, Otto и соавт. в свою очередь показали, что 82% пациента с СОАС имели при-

знаки ДД ЛЖ по отношению к 26% пациентов контрольной группы, страдающих ожирением без СОАГС [12].

Эпизодическое, но значительное повышение давления в легочной артерии происходит во время ночных эпизодов апноэ у пациентов с СОАГС, особенно во время REM-фазы сна. Распространенность легочной гипертензии ($P > 20$ мм рт. ст.) у пациентов с СОАГС составляет около 20%. СОАГС является важным фактором риска развития системной артериальной гипертензии. На экспериментальных животных моделях было показано, что стойкое повышение артериального давления приводит к нарушению проведения импульсов, укорочению рефрактерного периода, развитию гипертрофии кардиомиоцитов и миолиза, усилению синтеза предсердного коллагена и апоптоза, развитию ДД ЛЖ.

В настоящее время нет единого мнения в отношении закономерностей структурных, геометрических и функциональных изменений правых отделов сердца при сочетанной патологии ФП и СОАГС. Ранее существовало мнение, что условием развития правожелудочковой недостаточности у пациентов с СОАГС является наличие у них какого-либо сопутствующего хронического заболевания легких. Однако В. М. Sanner и соавт. с помощью радионуклидной вентрикулографии после поправки на функцию внешнего дыхания, возраст, ИМТ и давление в легочной артерии показал, что СОАГС независимо от других факторов ассоциирован со снижением фракции выброса правого желудочка. В то же время Р. Hanly и соавт. не выявили существенных различий в параметрах левого и правого желудочков, сравнивая группу пациентов с СОАГС и группу «храпунов» без СОАГС. Вместе с тем Nian-Wei Zhen и соавт. отмечают, что систолическая дисфункция и объем наполнения правого желудочка ухудшаются по мере прогрессирования СОАГС (находятся в обратной зависимости от ИАГ), и могут служить дополнительными критериями оценки тяжести данной патологии [4].

Вместе с тем СОАГС рассматривается как провоспалительное и профиброзное состояние при ФП. Согласно данным Т. Shinji (2009 г.), СОАГС-индуцированная гипоксия и оксидативный стресс активируют синтез воспалительных медиаторов в моноцитах. Pablo Ramos и соавт. в своих исследованиях по изучению СОАГС отметили, что интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с хроническим нарушением окислительно-восстановительного статуса, вызывает у мышей воспаление в миокарде, активирует процессы апоптотической гибели кардиомиоцитов и развитие интерстициального реактивного фиброза, приводящие к диастолической дисфункции и увеличению размеров левого предсердия [8]. Система матричных металлопротеиназ (ММПs) и ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМПs) играет важную роль в развитии и прогрессировании процессов фиброобразования и тканевого ремоделирования, а полиморфизмы генов-модификаторов, регулирующие

ее компоненты, могут влиять на клиническое течение ФП на фоне СОАГС. Эти протеиназы относятся к «индуцируемым» ферментам, синтез которых контролируется рядом факторов (в том числе окислительным стрессом, фактором некроза опухолей-альфа, интерлейкином-1,6 и др.). Исследование Li-Pang Chuang и соавт. показало, что концентрации и активность ММП9 значительно выше у пациентов с тяжелой степенью СОАГС. И концентрация ММП9 также коррелировала с мРНК экспрессией ММП9 в моноцитах. СПАП-терапия снижает степень тяжести СОАГС и уровень ММП9 в крови.

Гипоксическое состояние при СОАГС активирует специфический транскрипционный фактор HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor-гипоксией индуцированный фактор), ряд эффектов которого в виде профибротических сигналов воздействуют на баланс протеиназно-ингибиторной системы. HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, β -субъединица которого экспрессируется постоянно, α -субъединица регулируется кислородом. У пациентов с тяжелой гипоксемией при СОАГС увеличение HIF-1 α повышало экспрессию генов, которые стимулируют эритропоэз (гены эритропоэтина), ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов VEGF). Кроме того, была показана роль HIF-1 α в регуляции экспрессии генов, участвующих в клеточной пролиферации и усилении продукции гранулоцитов, моноцитов, макрофагов, доказывая способность потенцировать воспалительную реакцию. Чрезмерная экспрессия HIF-1 α приводит к повышению активности ядерного фактора NF- κ B, что также способствует системному воспалению [16, 43]. Можно предположить, что вышеперечисленные взаимодействия вносят значимую лепту в потенциальные механизмы возникновения и поддержания ФП при СОАГС.

На данный момент известно, что чередование событий апноэ/гипопноэ сна при СОАГС усиливают симпатический тонус вегетативной нервной системы и провоцируют воспалительную реакцию в организме с повышением циркулирующих специфических маркеров в крови.

«Золотым» стандартом лечения СОАГС является лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях («СИПАП»-терапия, от англ. «CPAP» – continuous positive airway pressure). В доступных литературных источниках встречаются данные, что терапия продолжительным положительным давлением воздушного потока значительно снижает риск рецидивирования ФП у пациентов на фоне СОАГС путем устранения системной гипоксемии и нормализации индекса апноэ/гипопноэ сна, подавления оксидативного стресса и системного воспаления. Пациенты с СОАГС, не получающие CPAP-терапию, имеют более высокий риск рецидива ФП после фармакологической и электрической кардиоверсии или абляции [37]. В исследовании М. Р. Szymanski показано, что после абляции риск рецидива ФП у пациентов с СОАГС выше (65.2%), чем у пациентов с ФП без СОАГС (45.6%) [33]. СОАГС в большом

проценте случаев обуславливает резистентность пациентов, страдающих ФП, к антиаритмической терапии. Пациенты с низким ответом на антиаритмическую терапию чаще страдают СОАГС тяжелой степени (52%), чем среднетяжелой (23%) [36, 41]. Адекватное лечение СОАГС при его выявлении приводит к существенному антиаритмическому эффекту [39].

Выводы

1. ФП и СОАГС имеют многофакторный, полиэтиологический характер, однако причинно-следственные взаимоотношения между ними противоречивы и малоизучены. События СОАГС приводят к развитию нарушений гемодинамики, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и др., и тем самым провоцируют ремоделирование сердца и сосудов, что является субстратом для инициации ФП, сохранения

аритмии и ее прогрессирования. Патогенетические механизмы, лежащие в основе обоих заболеваний, способствуют развитию синдрома взаимного отягощения, что должно учитываться при выборе тактики ведения пациентов с такими заболеваниями.

2. Большая распространенность, быстрый рост заболеваемости и высокий риск осложнений ФП на фоне СОАГС обуславливают необходимость поиска новых гемодинамических критериев и биохимических маркеров с целью объективизации индивидуального риска наступления неблагоприятных клинических исходов у таких пациентов.

3. Для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов важна ранняя диагностика нарушений дыхания во время сна у пациентов с ФП, развитие стратегий их контроля и лечения.

Литература

1. Обструктивное апноэ сна и внезапная смерть / Л. А. Бокерия [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 15–25.
2. Филатов, А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.
3. Шамшева, Д. С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы / Д. С. Шамшева // *Лечебное дело*. – 2014. – № 1. – С. 4–16.
4. A novel method for sensitive determination of subclinical right ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea / N. W. Zhou [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2016. – Vol. 10 – P. 1–9.
5. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke / M. Arzt [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 11. – P. 1447–1451.
6. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications / D. Linz [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P. 87–94.
7. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing / F. Lavergne [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, iss. 12. – P. 575–584.
8. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells / P. Ramos [et al.] // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15, iss. 1. – P. 54.
9. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model / Y. K. Iwasaki [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, iss. 19. – P. 2013–2023.
10. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation / H. Dimitri [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, iss. 3. – P. 321–327.
11. Bajpai, A. Epidemiology and economic burden of atrial fibrillation / A. Bajpai, I. Savelieva // *Cardiovasc. Dis. (US)*. – 2007. – Vol. 4. – P. 14–17.
12. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea / M. E. Otto [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 9. – P. 1298–1302.
13. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in

Literatura

1. Obstruktivnoe apnoe sna i vnezapnaya smert / L. A. Bokeriya [i dr.] // *Annaly aritmologii*. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 15–25.
2. Filatov, A. G. Epidemiologiya i socialnaya znachimost fibrillyacii predserdij / A. G. Filatov, E. G. Tarashvili // *Annaly aritmologii*. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.
3. Shamsheva, D. S. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna: sovremennoe sostoyanie problemy / D. S. Shamsheva // *Lechebnoe delo*. – 2014. – № 1. – С. 4–16.
4. A novel method for sensitive determination of subclinical right ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea / N. W. Zhou [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2016. – Vol. 10 – P. 1–9.
5. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke / M. Arzt [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 11. – P. 1447–1451.
6. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications / D. Linz [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P. 87–94.
7. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing / F. Lavergne [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, iss. 12. – P. 575–584.
8. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells / P. Ramos [et al.] // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15, iss. 1. – P. 54.
9. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model / Y. K. Iwasaki [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, iss. 19. – P. 2013–2023.
10. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation / H. Dimitri [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, iss. 3. – P. 321–327.
11. Bajpai, A. Epidemiology and economic burden of atrial fibrillation / A. Bajpai, I. Savelieva // *Cardiovasc. Dis. (US)*. – 2007. – Vol. 4. – P. 14–17.
12. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea / M. E. Otto [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 9. – P. 1298–1302.
13. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy

healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure / M. Orban [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1557–1561.

14. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 / E. Ohga [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 179–184.

15. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea / C. Chao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. Vol. 5. – P. 8966.

16. Garvey, J. F. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation / J. F. Garvey, C. T. Taylor, W. T. McNicholas // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1195–1205.

17. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

18. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster [et al.] // *J. Europace.* – 2006. – Vol. 8. – P. 651–745.

19. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. J. Connolly, R. A. Winkle // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52. – P. 490–494.

20. Hoffstein, V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea / V. Hoffstein, S. Mateika // *Chest.* – 1994. – Vol. 106. – P. 466–471.

21. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model / D. H. Lau [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 9. – P. 1282–1290.

22. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / F. Holmqvist [et al.] // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 169, iss. 5. – P. 647–654.

23. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep / H. Kraiczi [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 4. – P. 1085–1091.

24. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index / E. Varol [et al.] // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 400–404.

25. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans / V. K. Somers [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 67, № 5. – P. 2095–2100.

26. Mehra, R. Obstructive Sleep Apnea as a Candidate Unifier in Atrial Fibrillation and Cryptogenic Stroke / R. Mehra, N. Foldvary-Schaefer // *Sleep.* – 2015. – Vol. 38, iss. 11. – P. 1669–1670.

27. Naccarelli, G. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. Naccarelli, H. Varker // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.

28. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation / D. Linz [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 1436–1443.

29. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population / F. M. Szymański [et al.] // *Kardiologia Polska.* – 2014. – Vol. 72, iss. 8. – P. 716–724.

30. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A. S. Gami. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* –

young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure / M. Orban [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1557–1561.

14. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 / E. Ohga [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 179–184.

15. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea / C. Chao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. Vol. 5. – P. 8966.

16. Garvey, J. F. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation / J. F. Garvey, C. T. Taylor, W. T. McNicholas // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1195–1205.

17. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

18. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster [et al.] // *J. Europace.* – 2006. – Vol. 8. – P. 651–745.

19. Guilleminault, C. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, S. J. Connolly, R. A. Winkle // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52. – P. 490–494.

20. Hoffstein, V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea / V. Hoffstein, S. Mateika // *Chest.* – 1994. – Vol. 106. – P. 466–471.

21. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model / D. H. Lau [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 9. – P. 1282–1290.

22. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation – results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / F. Holmqvist [et al.] // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 169, iss. 5. – P. 647–654.

23. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep / H. Kraiczi [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 4. – P. 1085–1091.

24. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index / E. Varol [et al.] // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 400–404.

25. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans / V. K. Somers [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 67, № 5. – P. 2095–2100.

26. Mehra, R. Obstructive Sleep Apnea as a Candidate Unifier in Atrial Fibrillation and Cryptogenic Stroke / R. Mehra, N. Foldvary-Schaefer // *Sleep.* – 2015. – Vol. 38, iss. 11. – P. 1669–1670.

27. Naccarelli, G. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. Naccarelli, H. Varker // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.

28. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation / D. Linz [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 1436–1443.

29. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population / F. M. Szymański [et al.] // *Kardiologia Polska.* – 2014. – Vol. 72, iss. 8. – P. 716–724.

30. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident

2007. – Vol. 49. – P. 565–571.

31. Obstructive sleep apnea syndrome susceptible genes in the Chinese population: a meta-analysis of 21 case-control studies / F. Lan [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, iss. 4. – P. 1441–1448.

32. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the ‘second factor’ / M. K. Stiles [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 14. – P. 1182–1191.

33. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations – a long-term prospective, cross-sectional cohort study / F. M. Szymanski [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, iss. 3. – P. 849–856.

34. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study / T. Young [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 380.3

35. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.

36. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter / K. Monahan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 369–372.

37. Relationship between diastolic ventricular dysfunction and subclinical sleep disordered breathing in atrial fibrillation ablation candidates / K. Kaitani [et al.] // *Heart Vessels.* – 2015. – Vol. 31, iss. 7. – P. 1140–1142.

38. Rey, S. Chronic intermittent hypoxia enhances cat chemosensory and ventilatory responses to hypoxia / S. Rey [et al.] // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 560, iss. 2. – P. 577–586.

39. Sandeep, K. G. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnoe / K. G. Sandeep, S. Adhishek // *World J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 5, iss. 6. – P. 157–163.

40. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction / J. W. H. Fung [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, № 2. – P. 422–429.

41. Severity of Obstructive Sleep Apnea Influences the Effect of Genotype on Response to Anti-Arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation / K. G. Sandeep [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 503–507.

42. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 659–666.

43. Taylor, C.T. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kB in hypoxic inflammation / C. T. Taylor // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 4055–4059.

44. The Association between Atrial Fibrillation and Stroke in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Population-Based Case-Control Study / M. P. Mansukhani [et al.] // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14, iss. 3. – P. 243–246.

45. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods / S. F. Quan [et al.] // *Sleep.* – 1997. – Vol. 20, iss. 12. – P. 1077–1085.

46. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V. K. Somers [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, №4. – P. 1897–1904.

47. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P. E. Peppard, D. J. Gottlieb // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1217–1239.

atrial fibrillation / A. S. Gami. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 565–571.

31. Obstructive sleep apnea syndrome susceptible genes in the Chinese population: a meta-analysis of 21 case-control studies / F. Lan [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, iss. 4. – P. 1441–1448.

32. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the ‘second factor’ / M. K. Stiles [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 14. – P. 1182–1191.

33. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations – a long-term prospective, cross-sectional cohort study / F. M. Szymanski [et al.] // *Sleep Breath.* – 2015. – Vol. 19, iss. 3. – P. 849–856.

34. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study / T. Young [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 380.3

35. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.

36. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter / K. Monahan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 369–372.

37. Relationship between diastolic ventricular dysfunction and subclinical sleep disordered breathing in atrial fibrillation ablation candidates / K. Kaitani [et al.] // *Heart Vessels.* – 2015. – Vol. 31, iss. 7. – P. 1140–1142.

38. Rey, S. Chronic intermittent hypoxia enhances cat chemosensory and ventilatory responses to hypoxia / S. Rey [et al.] // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 560, iss. 2. – P. 577–586.

39. Sandeep, K. G. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnoe / K. G. Sandeep, S. Adhishek // *World J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 5, iss. 6. – P. 157–163.

40. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction / J. W. H. Fung [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, № 2. – P. 422–429.

41. Severity of Obstructive Sleep Apnea Influences the Effect of Genotype on Response to Anti-Arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation / K. G. Sandeep [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 503–507.

42. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 659–666.

43. Taylor, C.T. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kB in hypoxic inflammation / C. T. Taylor // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 4055–4059.

44. The Association between Atrial Fibrillation and Stroke in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Population-Based Case-Control Study / M. P. Mansukhani [et al.] // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14, iss. 3. – P. 243–246.

45. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods / S. F. Quan [et al.] // *Sleep.* – 1997. – Vol. 20, iss. 12. – P. 1077–1085.

46. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V. K. Somers [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, №4. – P. 1897–1904.

47. Young, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective / T. Young, P. E. Peppard, D. J. Gottlieb // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1217–1239.

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Balabanovich T. I., Shyshko V. I.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

In recent years studying relationships between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea/hypopnea (OSA) has been of great concern. The prevalence of sleep-disordered breathing like OSA in Belarusian population is still unknown, but some foreign studies suggest that OSA can affect 40-50% of patients with AF. The events of OSA can induce hemodynamic changes, oxygen-free-radical production, vascular endothelial dysfunction, structural remodeling of the heart and vessels, what has been considered to cause the development of a substrate for AF, to increase the AF recurrence and to worsen the outcomes of AF. The results of studying cause-and-effect relationships between OSA and AF have been incompletely studied and are controversial, what indicates the necessity for the given literature review.

Keywords: atrial fibrillation(AF), obstructive sleep apnea/hypopnea(OSA), AHI, risk factors, CPAP-therapy.

Поступила: 02.11.2016

Отрецензирована: 18.11.2016

НОВЫЕ ИЗДАНИЕ ПОСОБИЯ СОТРУДНИКОВ УО «ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

- Гарелик П. В., Дубровицк О. И., Мармыш Г. Г., Польшинский А. А., Цилиндзь И. Т., Довнар И. С. Основы общей хирургии : учеб. пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 419 с. – ISBN 978-985-558-680-8.

- Гутикова Л. В., Белуга В. Б., Гурин А. Л., Егорова Т. Ю., Савоневич Е. Л., Кажина М. В., Яговдик И. Н., Янушко Т. В., Кухарчик Ю. В., Милош Т. С., Хворик Н. В. Акушерство : пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 290 с. – ISBN 978-985-558-651-8.

- Гутикова Л. В., Белуга В. Б., Гурин А. Л., Егорова Т. Ю., Савоневич Е. Л., Кажина М. В., Яговдик И. Н., Янушко Т. В., Кухарчик Ю. В., Милош Т. С., Хворик Н. В. Гинекология : пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 230 с. – ISBN 978-985-558-652-5.

- Милош, Т. С., Гутикова Л. В. Детская гинекология : пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 151 с. – ISBN 978-985-558-656-3.

- Королева Е. Г. Избранные техники психотерапии : учеб.-метод. пособие. – Гродно, 2013. – 171 с. – ISBN 978-985-558-186-5.

- Хоров О. Г. Оториноларингология : курс лекций. – Гродно, 2013. – 109 с. – ISBN 978-985-558-199-5.

- Fiyas A. T., Yorsh I. R. General Clinical Hematology : study guide for students of higher educational institutions = Основы клинической гематологии : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / А. Т. Фиясь, И. Р. Ёрш. – Гродно, 2013. – 298 p. – ISBN 978-985-558-280-0.

- Ассанович М. А. Клиническая психодиагностика. Специализированные методики и опросники :

учеб. пособие для студентов. – Гродно, 2013. – 519 с. – ISBN 978-985-558-310-4.

- Никонова Л. В., Тишковский С. В., Давыдчик Э. В. Клиническая эндокринология : курс лекций. – Гродно, 2014. – 351 с. – ISBN 978-985-558-352-4.

- Максимович Н. Е., Троян Э. И., Лелевич А. В., Ходосовский М. Н. Патолофизиология системы крови и гемостаза : учеб.-метод. пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 298 с. – ISBN 978-985-558-607-5.

- Парамонова Н. С., Жемойтяк В. А., Хоха Р. Н., Мацюк Т. В., Волкова М. П., Лаишковская Т. А., Хлебовец Н. И. Вопросы преемственности и семиотики заболеваний детского возраста : пособие для студентов. – Гродно, 2016. – 509 с. – ISBN 978-985-558-527-6.

- Белазарович А. А. Тропическая дерматовенерология : учеб.-метод. пособие для студентов = Tropical dermatovenereology : manual for the Faculty of Foreign Students / А. А. Belasarovich. – Гродно, 2014. – 103 p. – ISBN 978-985-558-463-7.

- Наумов И. А., Зиматкина Т. И., Сивакова С. П., Синкевич Е. В. Радиационная медицина : пособие для студентов. – Гродно, 2014. – 215 с. – ISBN 978-985-558-468-2.

- Шейбак Л. Н. Геморрагические расстройства у новорожденных детей : пособие для студентов. – Гродно, 2015. – 75 с. – ISBN 978-985-558-524-5.

- Кежун Е. Н., Слободская Н. С. Диагностика и лечение терапевтических заболеваний на амбулаторном этапе : учеб.-метод. пособие. – Гродно, 2015. – 183 с. – ISBN 978-985-558-548-1.