

Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Е.А. Лазарь, А.Ф. Пинчук

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА КАК ФАКТОРА РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Синдрому обструктивного апноэ сна — независимому кардиоваскулярному фактору риска посвящена статья. Представлены современные данные о распространённости, патофизиологической основе, лечебно-диагностической тактике при наличии обструктивных эпизодов во время сна, а также их связи с ишемической болезнью сердца. Подробно освещены клинические проявления и прогноз пациентов, страдающих данной патологией.*

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, кардиоваскулярные факторы риска, ишемическая болезнь сердца.

**N.P. Mitkovskaya, E.A. Grigorenko, E.A. Lazar, A.F. Pinchuk**

### **CLINICAL CHARACTERISTICS OF OBSTRUCTIVE CLEEP APNEA AS A RISK FACTOR OF CORONARY HEART DISEASE**

*This review is devoted to obstructive sleep apnea, an independent cardiovascular risk factor. Article presents modern data on the prevalence, pathophysiology, treatment and diagnosis of this type of sleep disordered breathing and its relationship to coronary heart disease. There are clinical features and prognosis of patients with obstructive apnea/hypopnea sleep episodes.*

**Key words:** obstructive sleep apnea, cardiovascular risk factors, coronary heart disease.

Сон, являясь поистине уникальным физиологическим процессом, представляет собой особое генетически детерминированное состояние организма, служащее для его восстановления, сопровождающееся изменением работы большинства функциональных систем и характеризующееся закономерной последовательной сменой определённых полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.

#### **Историческая справка**

Вероятно, самое раннее из дошедших до нас упоминаний о человеке с нарушениями дыхания во время сна принадлежит древнеримскому учёному Элиану Клавдию. В одной из книг он рассказывает про Дионисия, правившего Гераклеей в эпоху Александра Македонского. Дионисий страдал столь выраженным ожирением, что даже дышал с трудом. Правитель боялся задохнуться во сне, поэтому приказал своим придворным медикам постоянно будить его уколами иглы [1].

Первое клиническое описание обструктивного апноэ во сне, по всей видимости, было сделано доктором W.H. Broadbent (1877 г.). Несмотря на то, что опубликованная им статья была посвящена дыханию Чейна-Стокса при геморрагических инсультах, автор указывал также на дыхательный феномен, который сегодня мы можем однозначно расценить как обструктивное апноэ сна. В дальнейшем в медицинской литературе периодически обсуждались пациенты, страдающие ожирением и дневной сонливостью, однако связь имеющейся симптоматики с нарушениями дыхания во время сна не была установлена. Наиболее известным в этой связи является случай хронической дыхательной недостаточности и дневной сонливости на фоне ожирения, описанный C.S. Burwell et al. в

1956 г. под названием «синдром Пиквика». Лишь около десяти лет спустя две независимые группы исследователей обнаружили у таких больных специфические вентиляционные нарушения во время сна, характеризующиеся повторными остановками дыхания, что и привело к формированию современной концепции обструктивного апноэ сна [1]. В 1968 г. A. Rechtschaffen и A. Kales впервые провели ночную множественную регистрацию биологических сигналов — полисомнографию, включающую запись электрокардиограммы, электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, определение сатурации кислорода, воздушного потока на уровне рта и носа, контроль дыхательных движений живота и грудной клетки.

#### **Классификация**

Группу нарушений дыхания во сне можно разделить на обструктивные, центральные и смешанные [14]. Как правило, наблюдается преобладание обструктивного или центрального компонентов, в связи с чем рационально выделять два соответствующих варианта дыхательных расстройств [14]. Согласно классификации Канадского торакального общества [6], группа нарушений дыхания во сне включает три автономных клинических синдрома: синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАС); синдром центрального апноэ-гипопноэ сна; синдром гиповентиляции во сне.

СОАС определяют как дыхательное расстройство, характеризующееся повторными эпизодами полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, сопровождающееся, как правило, на-

lichem храпа, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна, частыми пробуждениями и избыточной дневной сонливостью [14].

#### **Эпидемиология**

СОАС страдают около 24% мужчин и 9% женщин 30–60 лет [39]. В экспертном документе Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов указано, что проявления СОАС присутствуют у 15 миллионов взрослого населения страны [37]. Длительное время считалось, что СОАС характерен прежде всего для мужчин среднего возраста с избыточной массой тела. Однако рядом исследователей [38] было показано, что у пожилых пациентов обструктивные нарушения дыхания во время сна встречаются в среднем в 3 раза чаще.

#### **Актуальность проблемы**

В настоящее время СОАС всё чаще рассматривается как один из основных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Так, P. Peppard et al. (2000) [23], основываясь на результатах Висконсинского исследования сна, сообщают о повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СОАС в 3 раза, цереброваскулярных нарушений – в 4 раза по сравнению с общей популяцией. Подчеркивается большая частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта и сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, тогда как адекватное лечение СОАС сопровождается снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает положительное влияние, в частности, на течение артериальной гипертензии. Y. Peker et al. (2002) [21] продемонстрировано увеличение в 7,7 раза относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у мужчин среднего возраста, страдающих СОАС, по сравнению с контрольной группой. По данным T. Moore et al. (2001) [18], СОАС приводит к повышению на 70% относительного риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. D.J. Gottlieb et al. (2010) [10] показали корреляцию сердечно-сосудистого риска с индексом апноэ-гипопноэ (см. ниже) у мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. M.J. Thorpy et al. (1990) [35], проанализировав причины и время летальных исходов у пациентов с СОАС, установили, что в 71% случаев их смерть была обусловлена кардиоваскулярными причинами и почти у половины из них наступила в ночные часы. J.M. Marin. et al. (2005) [17] показали, что при наличии тяжёлого СОАС вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводящих к смертельному исходу, возрастает в 3 раза, тогда как при адекватном лечении обструктивных нарушений дыхания во сне риск становится аналогичным таковому в группе здоровых лиц. В одном из крупнейших исследований Sleep Heart Health Study продемонстрировано увеличение за 8,2 года относительного

риска смертности от всех причин при тяжёлом СОАС в 1,5 раза по сравнению со смертностью пациентов без СОАС [24]. Кроме того, в данном исследовании представлены убедительные доказательства того, что СОАС является независимым фактором риска ИБС, которая встречается в 1,4 раза чаще у пациентов с нарушениями дыхания во сне в сравнении с пациентами, не имеющих проявлений СОАС. Ряд проведённых эпидемиологических исследований показал, в частности, тесную связь СОАС и инфаркта миокарда. Более того, выяснилось, что постинфарктные изменения могут предрасполагать к развитию СОАС или усугублять тяжесть его течения [22]. Пятилетнее исследование, проведённое Y. Peker et al. (2000) [21], показало, что смертность (38%) у пациентов с ИБС в сочетании с СОАС значительно превышает таковую у пациентов без нарушений дыхания во время сна (9%).

#### **Механизмы возникновения и предрасполагающие факторы**

Обструктивное апноэ является результатом полного спадения верхних дыхательных путей продолжительностью 10 сек и более, ведущего к прекращению воздушного потока, направленных на осуществление вдоха. Обструктивное гипопноэ имеет место при частичном коллапсе верхних дыхательных путей продолжительностью 10 сек и более, обуславливающим редукцию, но не полное прекращение тока воздуха, при сохраняющихся дыхательных усилиях [14]. Эпизоды гипопноэ при этом должны отвечать одному из следующих критериев:

- снижение не менее, чем на 50%, интенсивности воздушного потока по отношению к базовому уровню (при этом базовый уровень определяется как средняя амплитуда стабильного дыхания и оксигенации в течение 2-х минут, предшествовавших эпизоду апноэ/гипопноэ, или как средняя амплитуда трёх наибольших дыхательных циклов в течение 2-х минут, предшествовавших эпизоду апноэ/гипопноэ у пациентов с нестабильным дыханием);

- снижение амплитуды дыхания, не отвечающее вышеуказанным критериям, но ассоциирующееся с десатурацией кислорода, достигающей 4% и более, или приводящее к пробуждению [6].

В норме тонкий баланс между констрикторными и дилатационными силами определяет проходимость верхних дыхательных путей в период сна. Эпизоды обструкции могут появляться в тех случаях, если этот баланс смещается в сторону преобладания действия констрикторных сил. Наиболее выраженные обструктивные нарушения дыхания как правило ассоциированы с REM-фазой сна (от англ. rapid eye movement), для которой характерно максимальное расслабление скелетной мускулатуры в сочетании с активацией вегетативной нервной системы. Возникающие при этом респираторные события длительные и сопровождаются относи-

тельно более тяжёлой гипоксемией. Помимо этого, одним из ключевых факторов, ведущих к коллапсу верхних дыхательных путей, является избыточное экстралюминальное давление окружающих тканей, наблюдающееся главным образом при ожирении. Возрастающие дыхательные усилия, гипоксия и гиперкапния приводят к возникновению реакции активации. «Микропробуждение» позволяет повысить тонус фарингеальных мышц и восстановить проходимость верхних дыхательных путей. После нормализации пассажа воздуха сон углубляется, мышечный тонус вновь снижается и описанный процесс повторяется [1].

Как указывалось выше, СОАС чаще встречается среди мужчин. Полагают, что данная закономерность связана с влиянием половых гормонов. В пользу этого свидетельствует тот факт, что у женщин в менопаузе СОАС встречается почти так же часто, как у мужчин, а назначение заместительной гормональной терапии сопровождается уменьшением тяжести дыхательных расстройств во время сна. Применение же тестостерона у мужчин, напротив, может стать причиной возникновения или утяжеления СОАС [1].

СОАС нередко возникает на фоне различных заболеваний, приводящих к нарушению носового дыхания (аллергический ринит, полипозный риносинусит, искривление носовой перегородки). Направленное на преодоление возникшего препятствия дополнительное дыхательное усилие повышает отрицательное давления вдоха и способствует возникновению глоточного коллапса. Однако затруднённое дыхание через нос как единственная причина возникновения СОАС встречается достаточно редко. Чаще к фарингеальной обструкции во время сна могут приводить гипертрофия нёбного язычка, мягкого нёба, миндалин, парез голосовых складок. Интенсивные колебания стенок верхних дыхательных путей ведут к хронической микро-травматизации мягкотканых структур глотки, и в первую очередь – нёбного язычка и мягкого нёба. Развивающийся вследствие этого отёк приводит к дальнейшему сужению просвета верхних дыхательных путей, что в свою очередь способствует ещё большей их обструкции.

СОАС нередко возникает на фоне различных челюстно-лицевых аномалий, наиболее значимыми из которых являются в данном случае микро- и ретрогнатия. Возникновение обструктивных нарушений дыхания во время сна при этом связано с уменьшением передне-заднего размера глотки.

Среди факторов, способствующих возникновению СОАС, нередко встречается гипотироз. Считается, что появление обструктивных нарушений дыхания во время сна у пациентов со сниженной функцией щитовидной железы связано с увеличе-

нием размеров языка, микседематозной инфильтрацией стенок глотки, дисгормональной миопатией и нарушениями нейромышечного контроля за состоянием верхних дыхательных путей. Кроме того, СОАС является частым спутником и осложнением акромегалии, что обусловлено, по всей видимости, характерной для неё макроглоссией. Понижая тонус мышц верхних дыхательных путей, алкоголь, снотворные и седативные препараты, наркотические анальгетики и средства для наркоза могут приводить к утяжелению СОАС или к его появлению у предрасположенных лиц.

Курение или регулярный контакт с различными воздушными раздражителями могут способствовать возникновению или прогрессированию СОАС за счёт отёка слизистой оболочки глотки, приводящего к сужению просвета верхних дыхательных путей. Показано, что у курящих лиц СОАС встречается чаще по сравнению с некурящими [1].

#### **Клиническая картина**

Как указывалось выше, характерным признаком СОАС является храп, который перемежается короткими периодами тишины, соответствующими эпизодам апноэ. Исключение могут составлять некоторые пациенты, у которых неадекватная хирургическая коррекция привела к устранению звукового феномена при сохранении имеющихся дыхательных расстройств. Кроме того, пациенты с нейромышечными заболеваниями, поражающими мускулатуру грудной клетки и диафрагмы, кифосколиотической деформацией грудной клетки или выраженным ожирением в ряде случаев могут оказаться неспособными генерировать усилие вдоха, достаточное для того, чтобы вызвать звук храпа. В этом случае эквивалентом храпа может явиться шумное прерывистое дыхание.

У части пациентов выраженность храпа и, соответственно, обструкции верхних дыхательных путей зависит от положения тела, возрастая во время сна на спине и уменьшаясь на боку. Это явление связано с тем, что в положении на спине язык и мягкое нёбо смещаются кзади под действием силы тяжести, приводя к сужению просвета глотки.

Одним из наиболее распространённых симптомов СОАС является никтурия [1]. Сохраняющиеся во время обструктивного апноэ неэффективные попытки вдоха вызывают снижение внутригрудного давления, что способствует увеличению венозного возврата к сердцу и растяжению стенок правого предсердия. В результате повышается секреция предсердного натрийуретического фактора, стимулирующего экскрецию натрия и воды. Характерный для обструктивных эпизодов рост внутрибрюшного давления также может способствовать возникновению позыва к мочеиспусканию при пробуждении. Заслуживает внимания тот факт, что частое

мочеиспускание в течение ночи у мужчин с СОАС в ряде случаев ошибочно трактуется как проявление аденомы предстательной железы. При клинической оценке данного симптома следует иметь в виду, что для аденомы характерны частые позывы с затруднённым мочеиспусканием и отхождением небольшого количества мочи, тогда как при СОАС мочеиспускание обильное и свободное.

Повышение внутрибрюшного давления во время респираторных эпизодов может приводить к забросу желудочного содержимого в пищевод, приводя к появлению клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Однако наиболее характерными симптомами СОАС являются избыточная дневная сонливость, ощущение усталости и разбитости в течение всего дня. Грубая фрагментация сна, частые ночные эпизоды гипоксии, дневная сонливость могут приводить к ухудшению памяти, нарушению внимания и способности к концентрации. Помимо этого нередко возникают различные нарушения психоэмоциональной сферы, среди которых встречаются повышенная раздражительность, депрессия, избыточная тревожность.

#### **Патофизиологическая основа СОАС**

Как правило, при СОАС происходит от пяти до ста и более эпизодов апноэ или гипопноэ в час, каждый из которых приводит к временной гипоксии, что, в свою очередь, стимулирует хеморецепторы каротидного синуса, активизирует симпатические нервные волокна и способствует, в конечном счёте, повышению артериального давления. В результате, пациенты с СОАС в течение сна находятся в состоянии интермиттирующей гипоксии и циклически повторяющихся эпизодов повышения симпатического тонуса и системного давления.

Эндотелиальная дисфункция, являясь одним ключевых патологических звеньев СОАС, предшествует клинической манифестации широкого спектра сердечно-сосудистых нарушений, включая артериальную гипертензию. Уровни циркулирующего оксида азота (NO) у пациентов с СОАС снижены относительно базовых показателей и повышаются лишь после терапии с использованием CPAP-технологии (от англ. continuous positive airways pressure) (см. ниже) [12]. Важнейшую роль в появлении эндотелиальной дисфункции и вариабельности уровней NO играет оксидативный стресс. Потенциальный механизм возникновения оксидативного стресса при СОАС может быть сопряжён непосредственно с эпизодами интермиттирующей гипоксии, наподобие повреждения при ишемической реперфузии, либо запускаться посредством воспалительного ответа. Повышенный симпатический тонус и гиперкатехоламинемия как ключевые признаки СОАС могут быть также ассоци-

ированы с увеличением продукции активных форм кислорода. В конечном итоге, оксидативный стресс становится наиболее значимым фактором сердечно-сосудистой заболеваемости при СОАС [14].

Ряд исследователей указывает на то, что системное воспаление также может быть вовлечено в повышенную продукцию активных форм кислорода у пациентов с СОАС. Так, к примеру, Schulz et al. (2000) [28] сообщают о заметном увеличении выработки нейтрофильного супероксида при СОАС в сравнении с контрольной группой, что нивелируется при проведении CPAP-терапии. Кроме того, у пациентов с СОАС значительно повышены нейтрофильные хемокины, IL-8, гранулоцитарный хемотаксический протеин-2. В исследовании Htoo et al. (2006) [11] отмечено увеличение активности ядерного фактора карраВ (NF-карраВ) при СОАС по сравнению с контрольной группой. При этом CPAP-терапия снижает активность данного фактора до базовых уровней.

Сообщается также о повышении выработки фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – провоспалительного цитокина, играющего важную роль в активации нейтрофилов [36]. По данным Vgontzas et al. (1997) [36], для СОАС характерно увеличение уровня IL-6. При этом ключевым фактором, определяющим уровень TNF- $\alpha$ , признана степень нарушения дыхания во время сна. Уровень IL-6, в свою очередь, зависит преимущественно от индекса массы тела пациента и ночной гипоксии. Важна предполагаемая рядом исследователей непосредственная связь IL-6 и C-реактивного протеина (CRP) с СОАС, так как данные маркеры воспаления рассматриваются как факторы риска болезни системы кровообращения. Результаты исследования Shamsuzzaman et al. (2002) [29] указывают на то, что плазменный уровень CRP значительно выше у пациентов с СОАС в сравнении с сопоставимой по возрасту и индексу массы тела группой контроля. Путём мультивариантного анализа продемонстрирована независимая прочная ассоциация между уровнем CRP и тяжестью клинического течения СОАС. При этом лечение с помощью назальной CPAP-терапии приводит к значимому снижению уровней CRP и продукции IL-6.

Высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СОАС может быть также связан с коагуляционными нарушениями и избыточной активацией тромбоцитарного звена. Повышенные уровни циркулирующих факторов свёртывания обнаружены, в частности, в исследовании, проведённом Robinson et al. (2004) [26]. В данном случае CPAP-терапия должного эффекта не оказала. Имеются данные об увеличении уровня Д-димеров при СОАС и их корреляции с тяжестью ночной гипоксемии, что способствует склонности к гиперкоагуляции у пациентов с нарушениями дыхания во время сна и, как следствие, повышению у них сердечно-сосудистого риска [13]. Сообщается также об увеличении уровня фибриногена и вязкости крови у нелеченных пациентов с СОАС [32]. Наряду с этим существует мнение, согласно которому СОАС и повышен-

ная коагуляционная способность крови независимы друг от друга, при этом склонность к гиперкоагуляции, вероятно, обусловлена иными кардиоваскулярными факторами риска и не нормализуется в полной мере при использовании CPAP-терапии [26].

СОАС присутствует примерно у 40% пациентов с избыточной массой тела и у 70% при наличии ожирения. Более того, при проспективном наблюдении 690 жителей Висконсина было отмечено, что повышение массы тела на 10% приводит к увеличению риска возникновения СОАС в 6 раз. Имеются данные о существенном снижении артериального давления, уменьшении избыточной массы тела и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне эффективного лечения нарушений дыхания во время сна с использованием CPAP-терапии [1].

В ряде исследований продемонстрировано повышение частоты встречаемости инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе у пациентов с СОАС независимо от массы тела [12], а также усугубление инсулинорезистентности с увеличением индекса апноэ-гипопноэ сна [25]. Обнаружено также, что у пациентов с СОАС, не страдающих сахарным диабетом, уровень циркулирующих конечных продуктов гликирования коррелирует с тяжестью интермиттирующей гипоксии во время сна [34].

Продуцируемый адипоцитами гормон лептин обладает плейотропными функциями при СОАС, не ограничивающимися его влиянием на метаболизм, но непосредственно связанными с вентиляционным контролем. Так, показано, что экспрессия гена человеческого лептина регулируется гипоксией [3]. СОАС, сопровождающийся у ряда пациентов гиперкапнией, также характеризуется более высокой степенью резистентности к лептину в сравнении с пациентами без гиперкапнии [30]. Ряд исследователей указывает на ассоциацию СОАС с гиперлептинемией, корректируемой CPAP-терапией [27].

В исследовании S. Lentini et al. (2006) [16] показано умеренное повышение активности КФК крови, устраняемое немедикаментозным лечением (CPAP). В то же время A.S. Gami et al. (2004) [9] выявили увеличение уровня тропонина Т, свидетельствующего о повреждении миокарда, у пациентов с выраженным ночным апноэ и ИБС не удалось. Тем не менее, подчёркивается достоверная и независимая связь между смертностью от сердечно-сосудистых причин в анамнезе и тяжестью синдрома ночного апноэ.

#### **СОАС как независимый фактор риска ИБС**

В исследовании G.M. Multu, I. Rubinstein (2000) [19], посвящённом СОАС, выявлены эпизоды ишемической депрессии сегмента ST при мониторинговании ЭКГ. Они были выражены у пациентов с двух- или многососудистым поражением коронарных артерий на фоне повторяющихся эпизодов апноэ и появлении тахикардии. При этом показано, что лечение с использованием методики CPAP редуцирует эпизоды депрессии сег-

мента ST как типичного электрокардиографического признака миокардиальной ишемии. Исследование J.M. Marin et al. (2005) [17] указывает на то, что риск ИБС при наличии СОАС тяжёлой степени, в случае его адекватного лечения с использованием CPAP, идентичен таковому у пациентов без проявлений СОАС.

Продемонстрировано повышение при СОАС частоты встречаемости и распространённости коронарного артериального кальция, маркера субклинической ИБС [31].

U. Koehler et al. (1999) [15] проанализировали циркадный ритм развития инфаркта миокарда 89 больных. Среди пациентов, у которых инфаркт развился во время сна, преимущественно в предутренние часы, индекс апноэ-гипопноэ был выше по сравнению с пациентами, инфаркт у которых развился уже после пробуждения (20,3/час против 7,3/час при  $p < 0.05$ ).

У пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, СОАС ассоциирован с рестенозом и сосудистым ремоделированием. Кроме того, после перкутанной интервенции при СОАС повышен риск возникновения неблагоприятных сердечных событий, среди которых – сердечная смерть [40]. Пациенты с СОАС демонстрируют к тому же худшие показатели фракции выброса левого желудочка и локальной подвижности стенки сердца в зоне инфаркта после интервенционных вмешательств [20].

Установлена связь ночного апноэ и внезапной смерти. A.S. Gami et al. (2005) [8] были ретроспективно изучены данные 112 пациентов, умерших внезапно в период с 1987 по 2003 годы, которым за некоторое время до смерти проводилось полисомнографическое исследование. Обнаружено, что в период от 00 до 6 часов среди больных с ночным апноэ умерли 46%, тогда как в общей популяции на этот интервал приходится 16% смертей ( $p < 0.001$ ). При этом индекс апноэ-гипопноэ у них был выше, чем у умерших в иное время суток. Данный показатель коррелировал с относительным риском внезапной смерти, который для больных ночным апноэ составил 2,57 к общей популяции.

В целом, повышение симпатического тонуса и артериального давления, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспалительные реакции, метаболическая дисрегуляция являются ключевыми патогенетическими механизмами, обуславливающими тесную взаимосвязь СОАС и ИБС. Клинические наблюдения показывают, что коррекция СОАС существенно замедляет прогрессирование заболевания и достоверно снижает риск смерти от ИБС [1]. Ночные эпизоды стенокардии и немой ишемии миокарда, связанные с нарушениями дыхания во сне, у пациентов с ИБС, как правило, возникают на фоне выраженной гипоксемии и могут не предотвращаться приёмом нитратов. При этом коррекция СОАС в данном случае оказывается единственным

методом лечения, позволяющим эффективно предупреждать ишемию миокарда во время сна.

Высокая частота встречаемости ИБС при СОАС у пациентов без клинически выраженных коронарных симптомов, а также протективный эффект CPAP-терапии были продемонстрированы в проспективном семилетнем исследовании Gothenburg Sleep Cohort [22]. Частота эпизодов ночной десатурации коррелировала с выраженностью поражения коронарного русла, свидетельствуя о значительном вкладе СОАС в развитие коронарного атеросклероза. Однако частота ночных ангиальных симптомов оказалась чрезвычайно малой у пациентов с СОАС, составив <1% среди 4000 обследованных с использованием полисомнографии и восьмиканального мониторинга ЭКГ.

Асимптомные изменения на ЭКГ, появляясь в течение сна, свидетельствуют о негативном влиянии СОАС на состояние сердца. В группе из 23 пациентов, страдающих СОАС и не имеющих указаний на ИБС, около трети участников исследования демонстрировали асимптомную депрессию сегмента ST в течение сна, при этом лишь один пациент имел положительный результат нагрузочного стресс-теста, что в определённой степени может указывать на низкую частоту встречаемости симптомной ИБС при СОАС [4]. Тем не менее, более чем у трети пациентов с СОАС и ангиографически подтверждённым поражением коронарного русла в течение сна регистрируются изменения сегмента ST, коррелирующие с тяжестью гипоксемии и степенью фрагментации сна.

#### **Диагностические подходы**

В соответствии с диагностическими критериями Американской академии медицины сна, диагноз СОАС может быть установлен по критериям нижепредставленных групп А или В в сочетании с критерием С:

А. выраженная дневная сонливость, которая не может быть объяснена действием иных факторов;

В. по меньшей мере два из нижеперечисленных критериев, которые не могут быть объяснены действием иных факторов: выраженный ежедневный храп; ощущение затруднённого дыхания или удушья во время сна; неосвежающий сон; дневная усталость; трудность с концентрацией; никтурия;

С. полисомнографический критерий: сумма эпизодов апноэ и гипопноэ во время сна (индекс апноэ-гипопноэ)  $\geq 5$  в час [6].

Тяжесть течения СОАС характеризуют индекс апноэ-гипопноэ, а также выраженность дневной сонливости, иная возможная причина которой исключена [6]. В зависимости от значения индекса апноэ-гипопноэ выделяют три степени тяжести СОАС:

1. лёгкая: от 5 до 15 эпизодов апноэ или гипопноэ в час;
2. умеренная: от 15 до 30 эпизодов в час;
3. тяжёлая: 30 и более эпизодов в час.

С учётом выраженности дневной сонливости

тяжесть течения СОАС может быть оценена следующим образом [6]:

1. лёгкая степень: неконтролируемая сонливость и непроизвольные эпизоды засыпания появляются при выполнении действий, не требующих значительной концентрации внимания (просмотр телевизионных передач, чтение, езда в машине в качестве пассажира);

2. умеренная степень: неконтролируемая сонливость и непроизвольные эпизоды засыпания появляются при выполнении действий, требующих определённых затрат внимания (концерт, встреча, презентация);

3. тяжёлая степень: неконтролируемая сонливость и непроизвольные эпизоды засыпания появляются при выполнении действий, требующих активного внимания (употребление пищи, беседа, прогулка, езда за рулём).

#### **Принципы терапии СОАС**

При лечении СОАС первоочередной задачей является устранение факторов, способствующих или усугубляющих обструкцию верхних дыхательных путей во время сна. Так, в случае ожирения целесообразно рекомендовать пациенту снижение массы тела, способное существенно уменьшить тяжесть клинических проявлений СОАС. Пациенты должны быть информированы о необходимости ограничения употребления алкоголя, а также лекарственных средств, обладающих седативным или снотворным эффектом. Важную роль в комплексном лечении СОАС может сыграть контроль положения тела в постели во время сна (позиционная терапия). Следует отметить, что согласно рекомендациям Канадского торакального общества [6], применение таких фармакологических агентов, как, в частности, ингибиторы обратного захвата серотонина и прогестерон, не является эффективным.

Ключевую роль в лечении СОАС занимает предложенная в 1981 г. С.Е. Sulliva et al. CPAP-терапия (от англ. continuous positive airways pressure), заключающаяся в создании постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях. Альтернативой для пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами СОАС может выступать использование специальных внутриротовых приспособлений, препятствующих коллапсу верхних дыхательных путей на уровне глотки во время сна [6]. В случае если применение CPAP-терапии или других неинвазивных методик по каким-либо причинам медицинского или социального характера не представляется возможным, целесообразен переход к хирургическим методам коррекции, направленным на устранение анатомического субстрата ночных эпизодов обструкции верхних дыхательных путей. Так, положительный эффект могут иметь тонзиллэктомия, увулопалатофарингопластика, максилло-мандибулярная коррекция и ряд других методик.

В заключение важно подчеркнуть тот факт, что

СОАС, являясь независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии и негативным образом отражаясь на качестве и продолжительности жизни страдающих им пациентов, обладает неоспоримой медико-социальной значимостью. Существующие лечебно-диагностические подходы, к сожалению, не находят широкого применения в повседневной клинической практике. Указанные обстоятельства требуют повышения диагностической настороженности и осведомлённости в отношении СОАС, что в будущем поможет существенно улучшить качество жизни и прогноз пациентов с нарушениями дыхания во время сна.

### Литература

1. Пальман, А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней / А.Д. Пальман; под ред. А.И. Синопальникова. – М., 2007. – 77 с.
2. Чазова, И.Е., Мычка, В.Б. Метаболический синдром // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 587-590.
3. Ambrosini, G., Nath, A.K., Sierra-Honigmann, M.R. et al. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 // *J. Biol. Chem.* – 2002. – № 277(37). – P. 34601-34609.
4. Béguin, P.C., Joyeux-Faure, M., Godin-Ribuot, D. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia // *J. Appl. Physiol.* – № 99. – P. 1064-1069.
5. Bliwise, D.L. Normal aging / D.L. Bliwise // *Principles and practice of sleep medicine* / M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds.). – 4th ed. – Philadelphia: W. B. Saunders Company. – P. 26-42.
6. Fleetham, J., Ayas N., Bradley D. et al. Canadian thoracic society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults // *Can. Respir. J.* – 2006. – Vol. 13, № 7. – P. 387-392.
7. Fletcher, E.C., Bao, G., Li, R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – P. 309-314.
8. Gami, A.S., Howard, D.E., Olson, E.J. et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – № 352(12). – P. 1206-1214.
9. Gami, A.S., Svatikova, A., Wolk, R. et al. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea // *Chest*. – 2004. – № 125(6). – P. 2097-2100.
10. Gottlieb, D.J., Yenokyan, G., Newman, A.B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study // *Circulation*. – 2010. – № 122. – P. 352–360.
11. Htoo, A.K., Greenberg, H., Tongia, S. et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation // *Sleep Breath*. – 2006. – № 10(1). – P. 43-50.
12. Ip, M.S., Lam, B., Chan, L.Y. et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 162(6). – P. 2166-2171.
13. Känel, R., Loreda, J.S., Powell, F.L. et al. Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2005. – № 33(4). – P. 369-377.
14. Khayat, R. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / R. Khayat, B. Patt, D. Hayes Jr. // *Heart Fail Rev.* – 2009. – № 14 (3). – P. 143–153.
15. Koehler, U., Trautmann, M., Trautmann, R. et al. Does sleep apnea increase the risk of myocardial infarct during sleep? // *Z. Kardiol.* – 1999. – № 88(6). – P. 410-417.
16. Lentini, S., Manka, R., Scholtyssek, S. et al. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? // *Chest*. – 2006. – № 129(1). – P. 88-94.
17. Marin, J., Carrizo, S., Vicente, E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 1046–1053.
18. Moore, T., Franklin, K.A., Holmstrom, K. et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 1910–1913.
19. Mutlu, G.M., Rubinstein, I. Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia // *Chest*. – 2000. – № 117(6). – P. 1534-1535.
20. Nakashima, H., Katayama, T., Takagi C. et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27(19). – P. 2317-2322.
21. Pecker, Y., Hedner, J., Norum, J. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – № 166. – P. 159–165.
22. Peker, Y., Carlson, J., Hedner, J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up // *Eur. Respir. J.* – 2006. – № 28(3). – P. 596-602.
23. Peppard, P., Young, T., Palta, M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing // *JAMA*. – 2000. – № 282. – P. 3015–3021.
24. Punjabi, N.M., Caffo, B.S., Goodwin, J.L. et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study // *PLoS Medicine* [Electronic resource]. – 2009. – Mode of access: <http://www.plosmedicine.org>. – Date of access: 25.10.2012.
25. Punjabi, N.M., Sorkin, J.D., Katznel, L.I. et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – № 165(5). – P. 677-682.
26. Robinson, G.V., Pepperell, J.C., Segal, H.C. et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials // *Thorax*. – 2004. – № 59. – P. 777–782.
27. Sanner, B.M., Kollhosser, P., Buechner, N. et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea // *Eur. Respir. J.* – 2004. – № 23(4). – P. 601-604.
28. Schulz, R., Schmidt, D., Blum, A. et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy // *Thorax*. – 2000. – № 55. – P. 1046–1051.
29. Shamsuzzaman, A.S., Winnicki, M., Lanfranchi, P. et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea // *Circulation*. – 2002. – № 105(21). – P. 2462-2464.
30. Shimura, R., Tatsumi, K., Nakamura, A. et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest*. – 2005. – № 127(2). – P. 543-549.
31. Sorajja, D., Gami, A.S., Somers, V.K. et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease // *Chest*. – 2008. – № 133(4). – P. 927-933.
32. Steiner, S., Jax, T., Evers, S. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // *Cardiology*. – 2005. – № 104(2). – P. 92-96.
33. Sullivan, C.E., Issa, F.G., Berthon-Jones, M. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet*. – 1981. – № 1(8225). – P. 862-865.
34. Tan, K.C., Chow, W.S., Lam, J.C. et al. Advanced glycation endproducts in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea // *Sleep*. – 2006. – № 29(3). – P. 329-333.
35. Thorpy, M.J. *Handbook of Sleep Disorders*. Dekker, 1990. – 817 p.
36. Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O. et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82(5). – P. 1313-1316.
37. Virend, K., Somers, M. et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Expert consensus document // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – № 52. – P. 686–717.
38. Young, T., Shahar, E., Nieto, F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – № 162. – P. 893–900.
39. Young, T., Skatrud, J., Peppard, P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – № 291 (16). – P. 2013–2016.
40. Yumino, D., Tsurumi, Y., Takagi, A. et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – № 99(1). – P. 26-30.

Поступила 27.08.2012 г.