

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

Юшкевич Е.К.^{1,2}, Григоренко Е.А.¹, Митьковская Н.П.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней

²УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь

Юшкевич Елена Константиновна

Аспирант заочной формы обучения кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», заведующий кардиологическим отделением №1 УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минск.

Научные интересы: кардиология.

Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук:

«Кардиocereбральные взаимоотношения у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне: состояние сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции». Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Работа выполнялась в рамках задания «Разработать и внедрить алгоритм оценки и коррекции кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна» ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограммы «Сердце и сосуды».

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – патология, характеризующаяся повторяющимися эпизодами частичного или полного прекращения дыхания во время сна, снижением сатурации кислорода в ночное время, чрезмерной дневной сонливостью и громким прерывистым храпом. Эта системная хроническая патология широко распространена в популяции и наиболее характерна для мужчин старше 35 лет и женщин в периоде постменопаузы, страдающих избыточным весом. В возрасте старше 50 лет гендерные различия в частоте встречаемости СОАС стираются, а в возрасте старше 60 лет нивелируется и связь с индексом массы тела [1]. СОАС ассоциируется с высокой встречаемостью ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний, с развитием тяжелых осложнений, среди которых инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и сердечно-сосудистую смертность.

По данным N. Netzer, опубликованным в 1998 г., частота развития нарушений мозгового кровообращения у лиц с СОАС в 3–6 раз выше, чем при его отсутствии [6]. По результатам Sleep Heart Health Study [7] относительный дополнительный риск острых нарушений мозгового кровообращения составляет 1.6, а по данным Wisconsin Sleep Cohort Study [8,9] 4.3 по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время полученные данные о механизме взаимосвязи СОАС с цереброваскулярной патологией свидетельствуют, что обструктивные респираторные события, характерные для СОАС, сопровождаемые интермиттирующей гипоксемией, гиперкапнией, прогрессивными изменениями качества и структуры сна, нарушениями реологических свойств крови, окислительным стрессом, повышением содержания фибриногена и гомоцистеина, вызывают глубокие временные функциональные изменения в ткани головного мозга, которые могут привести к долгосрочному



нарушению метаболизма и церебрального кровотока, ускорению развития церебрального атеросклероза, повышению риска повреждения атеросклеротических бляшек и последующим цереброваскулярным событиям [2].

В последнее время СОАС все чаще упоминается как модифицируемый фактор развития когнитивных нарушений и деменции, особенно у пожилых лиц [10,11]. Когнитивные функции тесно связаны как с уровнем активности и бодрствования, так и с цикличностью сон-бодрствование на морфологическом и морфофункциональном уровнях. Для сохранности когнитивных процессов важен не только достаточный уровень бодрствования, но и качество сна. Детальные исследования подтвердили, что расстройства сна, характерные для лиц с СОАС, приводят к появлению и нарастанию выраженности когнитивных нарушений. Известно, что нейродегенеративные процессы крайне чувствительны к ишемии, а их скорость нарастает в условиях недостаточного церебрального кровоснабжения. У пациентов с СОАС установлена большая скорость нейродегенеративных процессов [12,13]. Полученные результаты исследований позволяют предположить, что на дальнейшее развитие нейродегенерации влияют не только церебральная гипоксия, очевидная для синдрома СОАС, но и нарушения архитектуры сна.

Исследования с использованием транскраниальной доплерографии, метода ингаляции радиоактивного ксенона-133, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) у лиц, страдающих обструктивными нарушениями сна, продемонстрировали 5-28% ухудшение мозгового кровотока во время фазы медленного сна и 4-41% рост мозгового кровотока во время фазы быстрого сна в сравнении с группами контроля [4,6].

Одновременный мониторинг внутричерепного давления, внутриартериального давления и центрального венозного давления во время сна у пациентов с СОАС выявил заметное увеличение внутричерепного давления, что приводит к уменьшению мозгового кровотока во время периодов апноэ. Было установлено, что величина повышения внутричерепного давления, коррелирует с продолжительностью эпизодов апноэ. Кроме того у пациентов с СОАС было отмечено снижение мозгового кровотока и во время периода бодрствования по сравнению с нормальными субъектами [15].

ОФЭКТ наряду с позитронной эмиссионной томографией, магнитнорезонансной спектроскопией и функциональной МРТ относится к высокочувствительным методам нейровизуализации функциональных нарушений головного мозга, зачастую предшествующих структурным изменениям. Однако этот метод является более экономичным и доступным в клинических условиях. Параллелизм между мозговым кровотоком, метаболизмом головного мозга и нейронной активностью мозга определяет высокий диагностический потенциал использования ОФЭКТ в оценке функциональной активности головного мозга у лиц с СОАС [3].

Наиболее перспективным методом изучения церебральной гемодинамики считается перфузионная сцинтиграфия головного мозга с мечеными метилированными аминами. Данная методика имеет высокую чувствительность, позволяя проводить детальную качественную и количественную оценку нарушений мозговой перфузии [4]. Наиболее часто в качестве радиофармпрепарата, тропного к ткани головного мозга используется ^{99m}Tc – гексаметилпропиленаминоксим (^{99m}Tc – ГМПАО), энергия излучения которого оптимальна для определения стандартной радиодиагностической аппаратурой [5]. Метод основан на пропорциональном накоплении в ткани головного мозга нейтрального липофильного радиофармпрепарата ^{99m}Tc – ГМПАО, способного проникать через гематоэнцефалический барьер и быстро (в течение нескольких минут) накапливаться в ткани головного мозга соответственно региональному мозговому кровотоку, сохраняясь в стабильной концентрации в течение времени,

достаточного для проведения исследования. Степень накопления ^{99m}Tc – ГМПАО в мозге отражает уровень перфузии, соответствующий уровню метаболизма головного мозга. Функциональные изменения головного мозга оцениваются по уровню мозговой корковой перфузии отдельных зон коры головного мозга, что позволяет судить о метаболизме и нейронной активности головного мозга.

По данным литературы в настоящее время перфузионная сцинтиграфия головного мозга с помощью ^{99m}Tc – ГМПАО осуществляется весьма широко, однако работы, посвященные исследованию мозговой перфузии у лиц с СОАС единичны. Впервые региональный мозговой кровоток у лиц с СОАС был изучен J.H. Ficker с соавт. [16]. ОФЭКТ с ^{99m}Tc – ГМПАО была выполнена 14 пациентам с умеренным и тяжелым обструктивным апноэ (ИАГ > 30 / ч, средний ИАГ 59,2 +/- 4,3). В результате визуальной оценки перфузионных сцинтиграмм у 5 пациентов была выявлена выраженная лобная гиперперфузия, которую авторы связывают с частыми микропробуждениями в течение сна. Количественный анализ регионального мозгового кровотока 32 областей головного мозга выявил гипоперфузию левой теменной области.

Недавнее исследование A.A. Varil с соавт., в котором ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc – ГМПАО выполнялось на 50 пациентах пожилого возраста с СОАС различной степени тяжести не выявило достоверных изменений мозгового кровотока у лиц с обструктивным апноэ легкой и средней степени тяжести [17]. В тоже время авторы отмечают нарушение кровообращения в левой теменной области, левой височной области и лобных долях с обеих сторон. Данные изменения в региональном мозговом кровотоке по мнению авторов согласуются с особенностями когнитивного дефицита, характерного для лиц с СОАС.

В тоже время существуют принципиальные разногласия относительно влияния СОАС на морфологию головного мозга. N. Canessa с соавт. в 2011 г. опубликовали результаты своего исследования с использованием воксельной морфометрии и нейропсихологического тестирования у 17 пациентов с тяжелой степенью СОАС (ИАГ=56) до и после СПАП-терапии и 15 лиц группы контроля [18]. По их данным снижение объема серого вещества головного мозга достоверно коррелирует с когнитивной дисфункцией. Данные N. Canessa демонстрируют, что СПАП-терапия способствует увеличению объема серого вещества гиппокампа и лобных долей головного мозга, что также коррелирует с улучшением исполнительной функции и краткосрочной памяти. Увеличение объема левого гиппокампа коррелировало с увеличением производительности при проведении Струп-теста. Эти изменения в морфологии головного мозга согласуются с некоторыми, но не всеми, предыдущими исследованиями с использованием нейровизуализирующих методик. Так F.J. O'Donoghue в 2005 г. при проведении воксельной морфометрии у 27 пациентов с тяжелым СОАС (ИАГ=71) и 27 лиц из группы контроля не выявил значимых изменений в объеме серого вещества головного мозга, в том числе до и после СПАП-терапии [19]. Возможно, данные разногласия связаны с различным дизайном проводимых исследований и небольшими выборками пациентов, что демонстрирует необходимость дальнейших масштабных исследований в данной области. Кроме того, остается неясным, способна ли СПАП- терапия обратить вспять нейродегенеративные процессы в головном мозге.

Таким образом, нарушение физиологии сна, характерное для СОАС, является недооцененным фактором, оказывающим существенное влияние на когнитивную функцию и развитие цереброваскулярной патологии и диктует необходимость выявления и коррекции нарушений сна. Стойкий когнитивный дефицит даже на фоне длительного использования СПАП-терапии свидетельствует о том, что раннее выявление у лиц с СОАС осложнений со стороны ЦНС имеет важное значение, позволяя начать своевременное превентивное лечение до начала развития необратимых атрофических и

нейродегенеративных процессов. Представляется, что поскольку СОАС является третьей по распространенности хронической респираторной патологией после бронхиальной астмы и ХОБЛ, социальные и экономические результаты своевременного выявления и раннего лечения церебральных осложнений СОАС будут значительными.

Литература:

1. Литвин, А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизмы возникновения, клиническое значение, связь с сердечно - сосудистыми заболеваниями, принципы лечения / А.Ю Литвин., И.Е. Чазова // Кardiологический вестник. – 2009. – Т. IV, № 2. – С. 89-103.
2. Клиническая характеристика синдрома обструктивного апноэ сна как фактора риска ишемической болезни сердца / Н. П. Митьковская [и др.] // Военная медицина. – 2013. – №1. – С.127-133.
3. Методы диагностики мозговой гемодинамики и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т.13, №1. – С. 5-17.
4. Изменения мозгового кровотока по данным ОФЭКТ у больных с глубинными сосудистыми очагами / Е.В. Коновалова [и др.] // Неврологический журн. – 2000. – Т. 5, № 4. – С. 13–19.
5. К вопросу о применении САД-систем в ядерной медицине. / Косых Н.Э. [и др.] // Научный электронный архив. URL: <http://econf.rae.ru/article/7101>.
6. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas / N.Netzer [et al.] // Stroke. – 1998. – Vol.29, № 1. – P. 87–93.
7. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E.Shahar [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol.163. – P.19-25.
8. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / Young T. [et al.] // Sleep. – 2008. – Vol.31. – P.1071-1078.
9. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: Not just a sleep disorder / N. Rajagopalan. // J Postgrad Med. – 2011. – Vol.57, №2. – P.168-75.
10. Yaffe, K. Connections between sleep and cognition in older adults. / K. Yaffe, C.M. Falvey, T.Hoang // Lancet Neurol. – 2014. – №13. – P.1017–28.
11. Pan, W. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? / W. Pan, A.J. Kastin // Neurosci Biobehav Rev. – 2014. – №47. – P.656–69.
12. Sleep apnea and the risk of dementia: a populationbased 5-year follow-up study in taiwan. / W.P. Chang [et al.] // PLoS One. – 2013. - Oct 24;8(10): e78655.
13. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia / H.J. Noh [et al.] // J Clin Neurol. – 2012. – Vol.8, №2. – P.130–8.
14. Dynamics of cerebral blood flow velocities during normal human sleep / J. Klingelhöfer [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 1995. – №97. – P.142-8.
15. Regional changes in cerebral blood flow during standard behavioral activation in patients with disorders of speech and mentation compared to normal volunteers. / J.S. Meyer [et al.] // Brain Lang. – 1980. – №9. – P.61-77.
16. Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO / J.H. Ficker [et al.] // Pneumologie. – 1997. – Vol.51, №9. – P.926-930.
17. Regional Cerebral Blood Flow during Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea. / A.A. Baril [et al.] // Sleep. – 2015. – Vol.38, №9. – P. 1439-1449.
18. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment / N. Canessa [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P.1419–1426.
19. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea / F.J. O'Donoghue [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol.171. – P.1185–1190.