

Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы

✉ Д.С. Шамшева

ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

В статье представлен обзор современной литературы, освещающий проблему синдрома обструктивного апноэ сна. Приведены данные отечественной и зарубежной литературы, затрагивающие особенности патогенеза и клинической картины заболевания и сопутствующих состояний: метаболических нарушений, эндокринной патологии, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, углеводный обмен, основной обмен, нарушения ритма, артериальная гипертензия.

Всё возрастающая распространенность ожирения является одной из самых серьезных медико-социальных проблем XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 30 лет число лиц, страдающих ожирением, увеличилось более чем в 2 раза. Ожидается, что к 2015 г. ожирением будут страдать приблизительно 700 млн. взрослых жителей Земли (10% от общей популяции) [122].

Ожирение является фактором риска развития таких заболеваний и состояний, как атеросклероз, **артериальная гипертензия (АГ)**, **ишемическая болезнь сердца (ИБС)**, **хроническая сердечная недостаточность (ХСН)**, **инсулинорезистентность (ИР)**, нарушение толерантности к глюкозе, **сахарный диабет (СД)**, заболевания опорно-двигательного аппарата (например, деформирующий остеоартроз). Наконец, ожирение является мощным предрасполагающим фактором к развитию таких состояний, как нарушения дыхания во сне, к которым относится и **синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)**.

Синдром обструктивного апноэ сна характеризуется повторяющимися эпизодами остановок дыхания во сне, возникающими вследствие спадения верхних

дыхательных путей (ДП). Это приводит к рецидивирующим эпизодам ночной десатурации, фрагментации сна и повышенной дневной сонливости [30].

Распространенность СОАС при ожирении очень велика. Примерно 3–7% взрослых мужчин и 2–5% взрослых женщин в западных странах и странах Азии имеют клинически выраженный СОАС и, следовательно, нуждаются в лечении [67]. Выявлено, что распространенность нарушений дыхания во сне выше среди мужчин, чем среди женщин, а частота развития СОАС увеличивается с возрастом. Особенно часто СОАС встречается у лиц старше 60 лет (30% мужчин и 20% женщин), среди лиц старше 65 лет заболеваемость достигает 65% [2, 67].

Заболевание ассоциировано с развитием ожирения, нарушениями углеводного и липидного обмена, сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ИБС, ишемический инсульт, АГ, в том числе рефрактерная к терапии, нарушения ритма и проводимости сердца, ХСН, внезапная сердечная смерть. Развитие СОАС также ассоциируется с повышенной летальностью: наиболее четко эта связь прослеживается в отношении смертности от ИБС, особенно у лиц мужского пола от 40 до 70 лет с тяжелой степенью СОАС [93].

В странах с увеличением количества населения, страдающего ожирением, СОАС

Контактная информация: Шамшева Дарья Сергеевна, d.shamsheva@mail.ru

грозит перерасти в масштабную социально-экономическую проблему. По данным Американской ассоциации по изучению апноэ сна (American Sleep Apnea Association), на лечение среднетяжелых и тяжелых форм СОАС ежегодно тратится от 65 до 165 млрд. долл. – больше, чем расходуется на лечение бронхиальной астмы, сердечной недостаточности, инсультов и гипертонической болезни. На пациентов с СОАС ежегодно расходуется в 2 раза больше денежных средств, чем на пациентов без СОАС, так как у первых часто наблюдаются АГ, инсульты, депрессия и сексуальная дисфункция [51].

Патогенез СОАС

Апноэ – это дыхательная пауза во сне, определяемая как отсутствие или значительное (более чем на 70% от исходного) уменьшение воздушного потока на уровне рта и носа длительностью не менее 10 с. Гипопноэ представляет собой уменьшение ороназального воздушного потока или амплитуды торакоабдоминальных дыхательных движений более чем на 30% по сравнению с исходными длительностью не менее 10 с, которое сопровождается снижением сатурации кислорода на 4% и более [2, 8].

Выделяют три типа апноэ (гипопноэ): обструктивное, центральное и смешанное. Обструктивное апноэ обусловлено закрытием верхних ДП во время вдоха, когда исчезновение ороназального потока происходит на фоне сохраняющихся дыхательных усилий. Центральное апноэ связано с недостатком респираторных стимулов и проявляется одновременным отсутствием как ороназального потока, так и дыхательных движений. Смешанное апноэ представляет собой комбинацию двух предыдущих вариантов: начинаясь как центральное, оно в дальнейшем приобретает обструктивный характер и на сегодняшний день считается частным случаем последнего.

В основе патофизиологического механизма развития СОАС лежит обструкция ДП, к возникновению которой predisполагают несколько факторов. Во-первых, это увеличение податливости стенки ДП,

обусловленное физиологическим снижением общего мышечного тонуса во сне, в частности расслаблением подвижных структур на уровне глотки. При наличии predisполагающих факторов возникают условия для вибрации стенок глотки при дыхании, внешне проявляющейся храпом. Если амплитуда этих колебаний становится слишком большой, происходит частичное или полное смыкание стенок верхних ДП, что создает значимое препятствие для воздушного потока; дыхательные усилия при этом сохраняются. Кроме того, к увеличению податливости стенки ДП приводят нервно-мышечные дистрофические процессы в стенке, действие миорелаксантов (например, снотворных препаратов, алкоголя) [2, 8]. Во-вторых, к обструкции ДП predisполагает снижение давления в просвете верхних ДП, что может возникнуть в том числе при наличии назальной обструкции (аллергический ринит, гипертрофия глоточных миндалин, искривление носовой перегородки, наличие полипов). Наконец, просвет ДП может сужаться на фоне анатомических дефектов на уровне глотки (увеличение небных миндалин, новообразования и др.), ретрогнатии и микрогнатии, гипотиреозе, акромегалии, ожирении. Наибольшее значение имеют жировые отложения в области глотки, поэтому окружность шеи является более значимым предиктором развития нарушений дыхания во сне, чем **индекс массы тела** (ИМТ).

На фоне возникшей обструкции нарастают гипоксия и гиперкапния, при этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на гипоксемию. Острая гипоксемия приводит к активации симпатoadренальной системы и повышению **артериального давления** (АД), что вызывает реакцию микроактивации: мозг пробуждается и восстанавливает тонус фарингеальных мышц и проходимость верхних ДП. Затем сон углубляется, мышечный тонус снова снижается, и процесс повторяется. За ночь может случаться до нескольких сотен таких эпизодов [2, 8].

Клиническая картина СОАС и ассоциированные с ним состояния

Клинически СОАС проявляется громким храпом с остановками дыхания во сне на фоне частичной или полной обструкции ДП с сохранением дыхательных усилий. Далее, когда происходит микроактивация головного мозга, человек всхрапывает, делает несколько глубоких вдохов, после чего дыхание на некоторое время восстанавливается. Сон у пациентов с СОАС беспокойный, неосвежающий, в результате чего они часто испытывают тяжелую непреодолимую дневную сонливость. Критерием степени тяжести СОАС является **индекс апноэ—гипопноэ (ИАГ)**, характеризующий количество эпизодов нарушения дыхания за 1 ч ночного сна. Как указано в современных рекомендациях, ИАГ при легкой степени тяжести СОАС составляет от 5 до 15, при средней степени — от 15 до 30, при тяжелой степени — более 30.

Клиническая картина СОАС тесно сопряжена с ассоциированными клиническими состояниями, которые могут возникать и/или усугубляться на фоне развития заболевания. Пациентов с СОАС относят к группе высокого риска эндокринологических и метаболических заболеваний, доказано влияние СОАС на развитие и неблагоприятное течение сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Синдром обструктивного апноэ сна и ожирение

Ожирение — один из ведущих патогенетических факторов развития СОАС у взрослых и детей [25, 26, 66]. В свою очередь, СОАС также способствует возникновению ожирения. Основным механизмом, объясняющим усугубление тяжести ожирения при СОАС, является оксидативный стресс.

Известно, что многие метаболические и физиологические процессы в организме протекают с участием кислорода и связаны со свободнорадикальным окислением, в результате чего в клетках неизбежно образуются более сильные и агрессивные окислители, чем сам кислород, — активные формы кислорода или высокоактивные ра-

дикалы кислорода. К высокоактивным радикалам кислорода относят супероксидный анион-радикал, пероксид водорода, гипохлорную кислоту, радикал водорода, оксид азота, пероксинитрит и др. В физиологических условиях основным производителем внутриклеточных радикалов кислорода являются митохондрии. В низких концентрациях радикалы кислорода участвуют в ряде жизненно важных процессов, в том числе в работе клеточного иммунитета, регуляции синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, разрушении ксенобиотиков, регуляции роста, дифференциации и пролиферации клеток, обновлении и модификации клеточных мембран и т.д. В больших количествах они могут активировать свободнорадикальное окисление липидов, повреждать РНК и ДНК, жиры и белки (в том числе ферменты), приводя к повреждению тканей и смерти клетки [48].

Для поддержания баланса свободных радикалов в организме работает антиоксидантная система, в которую входят ураты, глутатион, убихинон, тиоредоксин, некоторые белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, лактоферрин) и др. При возникновении дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантной системой возникает окислительный стресс.

Интермиттирующая гипоксия, сопровождающая СОАС, приводит к активации некоторых НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению провоспалительного ответа. В экспериментах на животных моделях и здоровых добровольцах продемонстрировано, что эпизоды гипоксии и реоксигенации вызывают значительное повышение уровня высокоактивных свободных радикалов кислорода, провоцируя окислительный стресс [47, 87, 123].

Окислительный стресс может стать причиной развития ожирения посредством стимулирования накопления белой жировой ткани и нарушения механизмов, отвечающих за прием пищи. В клеточных моделях и экспериментах на животных показано, что окислительный стресс стимулирует пролиферацию преадипоцитов, дифференциацию адипоцитов, способствует увели-

чению размеров зрелых адипоцитов, а вырабатываемые высокоактивные радикалы кислорода, по всей видимости, вовлечены в процессы контролирования массы тела путем воздействия на нейроны гипоталамуса, отвечающие за насыщаемость и пищевое поведение [44, 49, 50, 65].

Окислительный стресс может являться не только причиной, но и следствием ожирения. Так, например, было показано, что у людей с ожирением повышен уровень конечных продуктов окислительного повреждения (например, окисленных липопротеидов низкой плотности) по сравнению с группой контроля с нормальным ИМТ [33]. В другом исследовании выявлено, что ИМТ, общее содержание жира в организме и окружность талии положительно коррелируют с уровнем F2-изопростана (маркер свободнорадикального поражения липидов) и имеют отрицательную корреляцию с активностью параоксоназы-1, обладающей антиоксидантными свойствами [13, 40, 57]. Причинами окислительного стресса при ожирении могут являться: хроническое переедание, чрезмерное употребление жиров, углеводов, насыщенных жирных кислот, трансжиров, нарушение жирового и углеводного обмена, хроническое воспаление, тканевая дисфункция, гиперлептинемия, аномальная постпрандиальная продукция активных форм кислорода [17, 18, 34, 86, 103, 104].

Когда адипоциты перенасыщаются жировыми отложениями и происходит нарушение их функции, возникает липотоксичность. Жир накапливается в сердце, мышцах, печени, поджелудочной железе, нарушая их работу. Внутриклеточные триглицериды ингибируют транслокатор нуклеотида аденозина (ANT), способствуя уменьшению содержания аденозинфосфата в митохондриях, что снижает скорость окислительного фосфорилирования, приводит к нарушению электронного транспорта в митохондриях и ускорению образования высокоактивных радикалов кислорода. Диета, богатая жирами, также запускает повреждение митохондриальных ДНК, что приводит к дисфункции митохондрий,

окислительному стрессу, стрессу эндоплазматического ретикулума, это влечет за собой повышенную выработку высокоактивных радикалов кислорода, высвобождение свободных жирных кислот и провоспалительных медиаторов [44, 79, 120].

Накопление висцерального жира приводит к нарушению транспорта глюкозы и чувствительности к инсулину [31, 83]. В условиях ИР глюкоза перестает быть основным источником энергии, что обуславливает активацию липолиза и образование большого количества свободных жирных кислот.

Окислительный стресс тесно связан с воспалением: высокоактивные радикалы кислорода способствуют выработке провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, потенцируют выработку высокоактивных радикалов кислорода, замыкая порочный круг [23]. Окислительный стресс и воспаление являются одними из ключевых факторов развития заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения углеводного обмена

На данный момент не вызывает сомнений, что СОАС сопровождается нарушениями углеводного обмена — развитием СД и предиабета (ИР, гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе). Например, по данным E. Vulcun et al. (2012), те или иные нарушения углеводного обмена встречались у 15,7% пациентов без апноэ, у 29,6% пациентов с апноэ легкой степени тяжести, у 50% пациентов с апноэ средней степени тяжести и у 61,8% пациентов с тяжелым апноэ. Также имелась достоверная связь между развитием ИР и ИАГ, ИМТ и индексом дневной сонливости по Эпвортскому опроснику [24].

По данным J. Fredheim et al. (2011), у 2 из 3 пациентов с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе диагностируется СОАС, в то время как нарушения дыхания во сне регистрируются только у 1 из 3 человек с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе [43].

По разным данным, СОАС страдают 58–86% (в среднем 71%) пациентов с СД

2-го типа. В свою очередь, у 15–30% пациентов с СОАС имеет место СД 2-го типа [12, 37, 42, 43, 72, 78, 98–100]. Несмотря на это, данные, свидетельствующие о непосредственной роли СОАС в развитии СД, противоречивы. В крупном исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study не было получено убедительных данных, подтверждающих, что СОАС является независимым фактором риска развития СД, несмотря на то что СД чаще встречается у пациентов с СОАС, чем в общей популяции [98]. Тем не менее в другом исследовании (Botros N. et al., 2009) было выявлено, что наличие СОАС повышает риск развития СД на 43% [19]. J. Fredheim et al. (2011) установили, что СД 2-го типа и предиабет достоверно ассоциированы с СОАС у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² [43]. По данным R.S. Aronsohn et al. (2010), по сравнению с группой контроля без СОАС средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был на 1,49% выше у пациентов с легкой степенью СОАС, на 1,93% выше у пациентов со средней степенью СОАС и на 3,69% выше у пациентов с тяжелой СОАС [12].

Нарушения углеводного обмена тесно связаны с развитием ИР — изменением биологического ответа тканей на инсулин. Известно, что лишняя масса тела и избыток висцерального жира сами по себе являются факторами риска развития ИР. Тем не менее показано, что СОАС также может быть независимым фактором развития нарушений чувствительности тканей к инсулину.

Механизм развития ИР при СОАС сложный. Одной из патогенетических составляющих является окислительный стресс вследствие интермиттирующей гипоксии. Другим связующим звеном между интермиттирующей гипоксией и развитием ИР служит активация вегетативной нервной системы. Постоянные микропробуждения коры головного мозга во время сна приводят к активации **симпатической нервной системы** (СНС). В экспериментах на животных было выявлено, что длительная интермиттирующая гипоксия приводит к повышению концентрации катехоламинов в крови и уровню АД у мышей [36]. В исследовании у

здоровых добровольцев острая интермиттирующая гипоксия привела к симпатовагальному дисбалансу с преобладанием симпатической активности [70]. Катехоламины, вырабатываемые при активации СНС, в свою очередь, стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона, а их повышенный уровень потенциально увеличивает уровень кортизола. Кроме того, активация СНС стимулирует липолиз, вследствие чего повышается циркуляция свободных жирных кислот. Всё это приводит к нарушению толерантности к глюкозе, гиперинсулинизму, ИР [60, 107].

Имеются также и другие механизмы, влияющие на развитие ИР при СОАС. В эксперименте на животных было показано, что интермиттирующая гипоксия повышает ИР у мышей без ожирения даже в условиях “выключения” вегетативной нервной системы, т.е. независимо от активации СНС [52]. Одной из возможных причин возникновения ИР авторы считают повышение уровня глюкокортикоидов — контринсулярных гормонов. В других работах предполагается возможная роль лептина в механизме развития ИР: повышение уровня лептина у животных в эксперименте оказывало защитный эффект в отношении развития ИР [90].

Еще одним потенциальным путем нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с СОАС может являться повышенная дневная сонливость. Согласно данным исследования A. Barcelo et al. (2008), дневная сонливость ассоциирована с ИР независимо от наличия у пациентов ожирения [16]. Эти данные подтверждаются и в другом исследовании, в котором было установлено, что дневная сонливость служит независимым фактором развития гипергликемии, гиперинсулинизма и ИР [82].

Нарушения углеводного обмена при СОАС также связаны с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Отмечено, что у пациентов с апноэ повышены уровни циркулирующих **интерлейкина-2** (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, γ -интерферона, **фактора некроза опухоли α** (ФНО- α); при этом уровень противовоспалительного ответа остается недостаточным

[119]. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с СОАС повышено количество висцерального жира, который является активным цитокинпродуцирующим органом [29, 43].

В пользу связи СОАС и ИР также свидетельствуют исследования, указывающие на то, что устранение расстройств дыхания во сне сопровождается повышением чувствительности к инсулину и приводит к улучшению показателей обмена глюкозы. Например, по данным J. Lam et al. (2010), после 1 нед CPAP-терапии* наблюдалось достоверное уменьшение ИР у пациентов с апноэ [63]. В исследовании T.G. Weinstock et al. (2012) после 8 нед CPAP-терапии отмечалось уменьшение ИР у пациентов с ожирением и тяжелым СОАС, в то время как у пациентов с ожирением и СОАС средней степени тяжести такой закономерности не наблюдалось [121].

Таким образом, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что к механизмам ИР и других нарушений углеводного обмена у пациентов с СОАС относятся: интермиттирующая гипоксия и сопутствующий оксидативный стресс, повышенная симпатическая активность, дневная сонливость, усиленная выработка провоспалительных цитокинов.

Синдром обструктивного апноэ сна и заболевания сердечно-сосудистой системы

Нарушения дыхания во сне увеличивают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, большинство из которых патогенетически связаны с развитием атеросклероза: АГ, ИБС, цереброваскулярных заболеваний, нарушений ритма и проводимости, ХСН. Более 15 лет назад в крупном исследовании Sleep Heart Health Study (более 6600 участников) была продемонстрирована четкая взаимосвязь между СОАС и развитием большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта [94]. Согласно данным крупного исследования J.M. Marin et al.

(2005) (более 1500 мужчин, срок наблюдения 10 лет), тяжелый СОАС при отсутствии лечения достоверно увеличивает риск развития фатальных (смерть от инфаркта миокарда, инсульта) и нефатальных (инфаркт миокарда, инсульт, операция коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики) сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым у пациентов без СОАС. При этом CPAP-терапия достоверно снижала риск этих событий [74].

Одним из факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний при СОАС, является повышенный риск атеросклероза. В развитии атеросклероза значимую роль играет окислительный стресс, приводящий к эндотелиальной дисфункции [124]. Эндотелий является важнейшим регулятором атерогенеза, его клетки обладают противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами. Основным медиатором, регулирующим функцию эндотелия сосудов, является оксид азота, вырабатываемый клетками эндотелия при помощи NO-синтазы. Повышенный уровень окислительного стресса при СОАС может снижать активность фермента [9, 39, 53–55]. При системном окислительном стрессе у пациентов с СОАС отмечается дисфункция липопротеидов высокой плотности и повышенное окисление липопротеидов низкой плотности, приводящее к образованию большого числа соединений, участвующих в атеросклеротическом процессе. В частности, они усиливают адгезию клеток воспаления к поверхности эндотелиальных клеток, влияют на секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов, отдельные их фрагменты оказывают цитотоксическое влияние на клетки сосудистой стенки и т.д. [9].

Другим механизмом индукции воспалительного процесса является влияние интермиттирующей гипоксии и окислительного стресса на активацию провоспалительных сигнальных путей – транскрипционного фактора NF-κB. Последний контролирует экспрессию генов иммунного ответа (в том числе определяя выработку цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адге-

* CPAP-терапия – лечение методом создания постоянного положительного давления в ДП (CPAP – constant positive airway pressure).

зии), апоптоза и клеточного цикла и, таким образом, служит ключевым фактором воспалительного каскада. Выявлено, что активность транскрипционного фактора NF- κ B возрастает при СОАС. Доказана также нарушенная продукция молекул адгезии, индуцибельной NO-синтетазы, циклооксигеназы-2, цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), хемокинов (ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка) у пациентов с СОАС [11, 76, 125].

Важную прогностическую роль в оценке воспаления играет **С-реактивный белок (СРБ)** – маркер системного воспалительного ответа. Он вырабатывается печенью в ответ на стимуляцию ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и является маркером сердечно-сосудистого риска. У пациентов с СОАС отмечается повышенный уровень СРБ, что свидетельствует о высоком уровне системного воспаления [76]. Висцеральная жировая ткань сама по себе может быть активным продуцентом провоспалительных цитокинов, но в исследовании M.M. Lui et al. (2009) было продемонстрировано, что повышенный уровень СРБ ассоциирован с СОАС независимо от наличия висцерального ожирения [71].

Не только интермиттирующая гипоксия и, как следствие, оксидативный стресс могут стать причиной дисфункции эндотелия. Нарушения сна в целом и фрагментация сна могут потенциально влиять на эндотелиальную функцию [14, 102, 110]. В патогенезе атеросклероза также определенную роль играют лептин и адипонектин – гормоны, синтезируемые жировой тканью. Однако данные о связи между СОАС и нарушением выработки этих адипокинов противоречивы и неоднозначны [55, 64, 73]. Наконец, при СОАС наблюдается повышенная активация и агрегация тромбоцитов. В исследовании S. Rahangdale et al. (2011) было установлено, что активация тромбоцитов коррелирует с тяжестью десатурации, т.е. уровень гипоксемии может определять риск тромбозов, ассоциированных с СОАС [95].

Синдром обструктивного апноэ сна и АГ

Большую роль СОАС играет в развитии АГ. По данным Седьмого доклада Объеди-

ненного национального комитета (США) по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления (JNC 7), более чем половина всех пациентов с СОАС страдают АГ. В JNC 7 СОАС поставлен на 1-е место среди всех причин вторичных АГ [28]. Считается, что для СОАС характерна утренняя гипертония, однако, по мнению А.Д. Пальмана (2007), на практике она встречается редко, а более частой находкой является систолюдиастолическая или преимущественно диастолическая АГ с высокими уровнями АД и в утренние, и в вечерние часы [8]. В настоящее время принято рассматривать СОАС как причину формирования не только ночной, но и дневной АГ [7].

В ночные часы АД физиологически снижается, что усугубляется на фоне эпизода апноэ. Затем вследствие микропробуждения мозга вентиляция восстанавливается, наблюдается резкое повышение АД, после чего АД постепенно приходит в норму. У пациентов с апноэ среднее ночное АД может равняться среднему дневному АД или превышать его, т.е. суточный профиль АД соответствует типу non-dipper или night-peaker, в том числе у тех пациентов, у которых не регистрируется АГ в дневные часы [2, 8, 85]. Среди пациентов с СОАС наблюдается высокая распространенность резистентной АГ. По данным небольшого исследования A.G. Logan et al. (2001), у 83% пациентов с рефрактерной АГ, не поддающейся терапии тремя и более препаратами, был выявлен СОАС [69].

К механизмам, отвечающим за развитие АГ при СОАС, можно отнести ожирение, повышенную активность СНС, повреждение сосудистого эндотелия, сосудистое ремоделирование, эндотелиальную дисфункцию, эндотелинопосредованную вазоконстрикцию, гиперальдостеронизм, атеросклероз и т.д. Разумеется, само по себе ожирение играет существенную роль в формировании АГ. Тем не менее выявлено, что апноэ независимо от сопутствующего ожирения может служить фактором риска АГ. Одним из механизмов поддержания стойкого высокого АД у пациентов с СОАС является

повышенная симпатическая активность. Хроническая интермиттирующая гипоксия и гиперкапния связаны с постоянной стимуляцией хеморецепторов синокаротидной и аортальной зон, что приводит к активации СНС. Повышенная симпатическая активность приводит к периферической вазоконстрикции, что способствует резкому повышению АД в период восстановления дыхания после апноэ, а также приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы [7]. Имеются данные о том, что повышенная симпатическая активность сохраняется и во время бодрствования, что может являться причиной повышенного дневного АД [81]. Однако окончательно механизмы повышения АД в дневные часы неизвестны, к возможным факторам относятся эндотелиальная дисфункция и ИР.

Другим механизмом формирования резистентной АГ при СОАС может быть гиперальдостеронизм. Выявлена достоверная корреляция между тяжестью СОАС и концентрацией альдостерона в крови в утренние часы [25, 92]. В исследовании E. Pimenta et al. (2013) у 77,3% пациентов с рефрактерной АГ был диагностирован СОАС, у 28,9% – гиперальдостеронизм, а уровень экскреции натрия с мочой являлся независимым предиктором тяжести СОАС у пациентов с гиперальдостеронизмом [88].

Формированию резистентной к терапии АГ при СОАС также может способствовать повреждение почек, на что указывает, например, более высокий уровень альбуминурии у пациентов с СОАС и АГ по сравнению с пациентами без СОАС [114]. Предположительно, СОАС влияет на почечную гемодинамику вследствие того, что колебания внутригрудного давления в ночные часы влияют на системное и почечное венозное давление [113].

Развитие эндотелиальной дисфункции при СОАС также играет роль в формировании стойкой АГ. Один из возможных механизмов – вазоконстрикция, возникающая в результате повышенной выработки эндотелина-1 вследствие гипоксии. Эндотелин-1 представляет собой мощный вазоконстриктор, вырабатываемый эндо-

телием артерий и отвечающий за местную ауторегуляцию сосудистого тонуса. После восстановления оксигенации продукция эндотелина-1 приходит в норму и стимул к вазоконстрикции ослабляется. Циклические изменения в уровне эндотелина в ночные часы приводят к возникновению рефрактерной АГ [5, 22].

Предполагается, что уровень вазодилаторов (простациклина, тромбоксанов) у этой категории больных понижен, однако это подтверждается не всеми исследователями. Так, например, есть данные, что интермиттирующая гипоксия приводит к повышению уровня транскрипционного фактора HIF-1, который способствует повышенному высвобождению предсердного натрийуретического пептида типа А (ANP) и мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) [91]. Во время эпизодов апноэ формируется отрицательное внутригрудное давление, что увеличивает венозный возврат к сердцу и легким, вызывает растяжение правого предсердия и провоцирует выработку ANP и BNP [62]. Предсердный натрийуретический пептид является антагонистом большинства вазоконстрикторов, блокирует ренин-ангиотензиновую систему и осуществляет вазодилатирующее, натрийуретическое и диуретическое действие, тем самым способствуя кратковременному контролю АД.

Подводя итоги, можно отметить, что СОАС является независимым фактором риска повышения АД, в том числе развития тяжелой, рефрактерной АГ. Патологические механизмы развития АГ при СОАС различны и изучены недостаточно.

Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма и проводимости

Для больных с СОАС характерны нарушения ритма и проводимости во время сна, и, следовательно, у этих пациентов выше риск внезапной сердечной смерти [3, 45]. Доказано, что СОАС ассоциирован с развитием фибрилляции и трепетания предсердий, тяжелых желудочковых нарушений ритма.

В исследовании R. Mehra et al. (2009) (более 2900 пожилых пациентов) тяжесть

апноэ достоверно коррелировала с повышенной вероятностью возникновения **фибрилляции предсердий (ФП)** и эктопических желудочковых ритмов. Следует отметить, что вероятность развития эктопических желудочковых ритмов в большей степени ассоциировалась с СОАС и гипоксией, в то время как ФП имела большую ассоциацию с синдромом центрального апноэ [77]. Показано также, что относительный риск возникновения нарушений ритма (неустойчивой желудочковой тахикардии) в первые 90 с после эпизода апноэ в 18 раз выше, чем при нормальном дыхании [80].

Частота встречаемости СОАС у пациентов с постоянной формой ФП, по данным В. Braga et al. (2009), выше (81,6%), чем в общей популяции (60,0%). В группе пациентов с ФП отмечались также гораздо более низкие показатели минимальной (81,9 против 85,3%) и средней (93,4 против 94,3%) сатурации и большая продолжительность снижения сатурации менее 90% (26,4 против 6,7 мин) по сравнению с общей популяцией [21].

Наличие СОАС в анамнезе потенциально повышает риск рецидива ФП после абляции: вероятность прожить 1 год без аритмии в группе низкого риска по СОАС или с СОАС легкой степени тяжести, по данным М. Mattiello et al. (2010), составила 48,5%, а в группе тяжелого СОАС – 14,3%, хотя следует заметить, что эти выводы подтверждаются не всеми исследователями [75, 111].

В основе возникновения нарушений ритма и проводимости лежит несколько механизмов. Во-первых, интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с активацией вегетативной нервной системы и развитием окислительного стресса, приводит к повреждению кардиомиоцитов, изменению возбудимости и сократимости миокарда [15]. Гипоксия, подтвержденная при полисомнографии, ассоциировалась с достоверными гемодинамическими нарушениями функции обоих желудочков [126]. Индуцированное гипоксией нарушение наполнения **левого желудочка (ЛЖ)** достоверно коррелировало с острыми изменениями геометрии **левого предсердия (ЛП)**.

На животных моделях было показано, что повышение конечного диастолического давления в ЛЖ при эпизоде апноэ коррелировало с достоверным увеличением ЛП [56]. Авторы предполагают, что острая дилатация ЛП может спровоцировать ФП. Действительно, острое растяжение предсердия традиционно ассоциируется с повышенной предрасположенностью к развитию ФП. И хотя механизмы, лежащие в основе этого, довольно сложные и не до конца изучены, можно предположить, что путем коррекции острых гемодинамических изменений в ЛП возможно предотвратить возникновение ФП.

Высокая степень гиперкапнии также влияет на электрофизиологию предсердий путем замедления проведения по предсердиям и повышения рефрактерности. 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 [109].

Во-вторых, возрастающее отрицательное внутригрудное давление механически растягивает миокард, тем самым провоцируя острые нарушения его возбудимости и структурное ремоделирование [56, 68]. Свою роль в этом играет активация блуждающего нерва, приводящая к укорочению рефрактерного периода миокарда предсердий и длительности потенциала действия и, в конце концов, к повышению восприимчивости ЛП к возникновению ФП.

В-третьих, постоянные микропробуждения головного мозга приводят к повышенной симпатической активности и коронарной вазоконстрикции. Кроме того, возможным механизмом запуска ФП при СОАС также может являться воспаление (путем прямого воздействия маркеров воспаления на ионные каналы и сигнальные пути, вовлеченные в развитие фиброза предсердий, воздействия провоспалительных цитокинов) [96].

Синдром обструктивного апноэ сна имеет четкую взаимосвязь с развитием бради-

аритмий в ночные часы. Эпизоды апноэ могут сопровождаться асистолией продолжительностью до десятков секунд за счет синоатриальной блокады и атриовентрикулярной блокады высоких степеней [105]. По данным Н.В. Курлыкиной (2009), у больных с ночными брадиаритмиями СОАС выявляется в 60% случаев, у пациентов с синусовым ритмом – в 53%, а у пациентов с мерцательной аритмией – в 80%. При этом у пациентов с СОАС и синусовым ритмом нарушения дыхания во сне всегда являются причиной нарушений функции синусового узла и проводимости сердца во сне [4].

Риск возникновения паузы и ее продолжительность зависят от степени гипоксемии и длительности эпизода апноэ (наиболее выражено во время REM-фазы сна); основной причиной брадиаритмий у таких пациентов является повышенная активность блуждающего нерва [41].

Синдром обструктивного апноэ сна и сердечная недостаточность

Нарушения дыхания во сне являются независимым фактором риска развития дисфункции ЛЖ и, как следствие, сердечной недостаточности. Продолжающиеся неэффективные попытки вдоха в момент обструкции создают отрицательное внутригрудное давление, что приводит к повышению постнагрузки на ЛЖ за счет увеличения разницы между внутрижелудочковым и внутригрудным давлением (трансмуральное давление ЛЖ). В результате повышается потребность миокарда в кислороде. Кроме того, возрастающее отрицательное внутригрудное давление увеличивает венозный возврат к **правому желудочку (ПЖ)**, в то время как легочная вазоконстрикция (из-за гипоксии) приводит к повышению давления в легочной артерии и увеличению постнагрузки на ПЖ. Перерастяжение ПЖ способствует выбуханию межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ, что нарушает диастолическое наполнение ЛЖ. В результате наблюдается снижение ударного объема и сердечного выброса.

На сократительную функцию миокарда также влияют гипоксия и повышенная сим-

патическая активность, сопровождающие СОАС [20]. Так, в исследовании E. Varol et al. (2010) индекс миокардиальной функции ЛЖ был достоверно более высоким у пациентов с тяжелым СОАС, что было расценено как признак систолической дисфункции ЛЖ. В то же время при оценке других показателей (размера ЛП, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, конечного систолического размера ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ) достоверных различий между пациентами без апноэ, с СОАС легкой и средней степени тяжести и с тяжелым СОАС обнаружено не было [118].

Синдром обструктивного апноэ сна может приводить к нарушению систолической функции ЛЖ независимо от наличия у пациента ожирения. Выявление субклинической систолической дисфункции ЛЖ у таких пациентов возможно при оценке глобальной продольной деформации ЛЖ. После проведения хирургического лечения СОАС снижение ИАГ достоверно положительно коррелирует с улучшением показателей продольной деформации ЛЖ [10, 27].

Помимо снижения глобальной систолической функции левого желудочка СОАС может стать причиной нарушения диастолической функции ЛЖ, что может повлечь за собой перерастяжение волокон миокарда ЛП и его дилатацию. Это подтверждается данными клинических исследований. Так, при помощи 3D-эхокардиографии выявлено увеличение объема ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ у пациентов в зависимости от степени тяжести СОАС [84]. В то же время в исследовании S.H. Kim et al. (2008) наблюдалось нарушение диастолической функции ЛЖ (при оценке раннего диастолического наполнения – пик E) только при тяжелом СОАС, для апноэ легкой и средней степени тяжести такой корреляции выявлено не было [59].

У пациентов с ХСН и СОАС после аппаратного лечения было отмечено достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ, уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ, систолическая функция ПЖ

также имела достоверную положительную динамику. Кроме того, при проведении 6-месячного наблюдения за пациентами было отмечено достоверное улучшение клинической картины, снижение функционального класса по NYHA [61].

В работе Y. Usui et al. (2012) было выявлено, что тяжелый СОАС в сочетании с метаболическим синдромом способствует развитию концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ (оценивалась относительная толщина стенок ЛЖ и индексированная масса миокарда ЛЖ), а также возникновению диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, тяжелый СОАС сам по себе способствует развитию диастолической дисфункции, даже в отсутствие сопутствующего метаболического синдрома [116]. Выявлено, что относительная толщина стенок ЛЖ достоверно положительно коррелирует со степенью тяжести апноэ, а частота распространенности концентрической гипертрофии ЛЖ достоверно выше в группе тяжелого апноэ, чем в двух группах контроля — без апноэ и с апноэ легкой степени тяжести (58, 20 и 12% соответственно). Тяжелое апноэ является фактором риска развития диастолической дисфункции ЛЖ независимо от геометрии ЛЖ, жесткости артериальной стенки, наличия ожирения и сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска [117].

Развитие нарушений дыхания во сне (как обструктивного, так и центрального генеза) у пациентов с уже имеющейся ХСН отягощает течение последней и увеличивает риск развития неблагоприятных исходов. Эффективное лечение апноэ способствует увеличению фракции выброса ЛЖ, улучшает нейрогормональную активность и качество жизни пациентов [38].

Интересно, что у пациентов с СОАС и сопутствующей ХСН наблюдается меньшая сонливость, чем у пациентов без ХСН. В отличие от случаев СОАС без ХСН при сочетанной патологии степень дневной сонливости не имеет корреляции с ИАГ. Существует предположение, что степень дневной сонливости имеет обратную корреляцию с активностью СНС [112].

Синдром обструктивного апноэ сна и основной обмен

Потребности человека в энергии складываются из **основного обмена** (ОО), затрат на физическую активность и энергии, необходимой для пищевого термогенеза (переваривания, всасывания, транспорта, метаболизма пищевых веществ). Основным обмен — это минимальное количество энергии, необходимое для осуществления жизненно важных процессов (дыхания, кровообращения и др.), это минимальные затраты энергии, совместимые с жизнью. Основным обмен оценивается у человека в положении лежа, в состоянии полного покоя, утром после пробуждения, натощак (через 12–14 ч после последнего приема пищи), при температуре 20°C. Если не выдерживаются условия измерения, то говорят об энергозатратах покоя, которые характеризуются затратами энергии в полном покое в положении сидя (превышают ОО на 10%) [6]. Во время сна потребление энергии минимально. Это обусловлено относительной неподвижностью человека (нет затрат на физическую активность), отсутствием поступления пищи (отсутствие пищевого термогенеза) и снижением уровня ОО на 20–30% в связи с тем, что меньше энергии необходимо на поддержание работы мозга, симпатическую активность, дыхание, кровообращение, поддержание температуры тела [89].

Нарушения сна являются фактором риска развития ожирения благодаря своему влиянию на режим питания и степень двигательной активности. Недостаток сна приводит к эндокринным, метаболическим и поведенческим изменениям в работе организма, целью которых является сохранение энергии за счет увеличения потребления пищи и снижения энергозатрат. Эти изменения включают в себя, в частности, снижение выработки анорексигенных гормонов (лептин, инсулин) и повышение выработки орексигенных гормонов (грелин), что приводит к усилению чувства голода, подавлению чувства насыщения и стимуляции потребления пищи. Кроме того, организм переориентируется на сохранение

энергии — может снижаться симпатическая активность, уровень ОО, уровень физической активности [89].

При проведении исследований на животных было показано, что нарушения сна способствуют возникновению гиперфагии [97]. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что короткая продолжительность сна ассоциирована с повышенной калорийностью рациона пациентов, преимущественно за счет избыточного употребления насыщенных жиров [46, 101, 106]. В исследовании, проведенном при участии здоровых людей, чей ночной сон в течение двух ночей был сокращен до 4 ч, было обнаружено, что испытуемые стали потреблять больше углеводов и высококалорийной пищи. Кроме того, у них наблюдался сниженный уровень сыровоточного лептина и повышенный уровень грелина [32, 106].

В работах, включавших пациентов с СОАС, было выявлено, что на фоне рецидивирующей гипоксии, частых пробуждений, ночной гиперактивности симпатoadrenalовой системы с увеличенными энергозатратами возникают компенсаторные изменения в суточном потреблении энергии и изменения уровня физической активности, что способствует накоплению жировой массы [89].

У пациентов с СОАС повторяющиеся эпизоды апноэ приводят к постоянным пробуждениям, повышению дыхательной работы, что повышает расход энергии. Кроме того, при СОАС увеличивается симпатическая активность, повышается уровень кортизола, что также оказывает влияние на уровень ОО [35, 115]. В исследовании E. Kezirian et al. (2008) степень тяжести СОАС ассоциировалась с изменениями уровня энергозатрат покоя. В работе, включавшей пациентов с разной степенью СОАС и разным ИМТ, оценивалась зависимость уровня энергозатрат покоя от ИАГ. В группе с ИАГ менее 5 средние энергозатраты покоя составили 1626 ккал/сут, в группе с СОАС легкой степени тяжести — 1646 ккал/сут, в группе с СОАС средней степени тяжести — 1748 ккал/сут, в группе

с тяжелым СОАС — 1999 ккал/сут. Зависимость уровня энергозатрат покоя от степени СОАС признана авторами статистически достоверной. Связь между степенью тяжести СОАС и уровнем энергозатрат покоя отмечалась и у лиц с нормальным ИМТ, и у пациентов с ожирением [58]. Показатели удельного обмена (на 1 кг тощей массы тела) у пациентов с СОАС также были достоверно более высокими, чем в сопоставимой группе пациентов с синдромом храпа без СОАС. После проведения СРАР-терапии в течение 3 мес уровень энергозатрат во время сна достоверно снижался [108].

Диагностика СОАС

Для скринингового выявления СОАС созданы различные анкетные опросники (например, Берлинский анкетный опросник), а также Эпвортская шкала дневной сонливости. Они служат лишь для предварительной диагностики и не могут являться основанием для постановки окончательного диагноза и определения тактики лечения. Для предварительной диагностики в амбулаторных условиях и в условиях стационара также используется пальцевая пульсоксиметрия, позволяющая зарегистрировать гипоксемию, связанную с обструктивными нарушениями дыхания. “Золотым стандартом” диагностики нарушений дыхания во сне является полисомнографическое исследование. Исследование представляет собой синхронную регистрацию во время сна электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной электромиограммы, воздушного потока на уровне рта и носа, дыхательных движений живота и грудной клетки, сатурации кислорода, электрокардиограммы и двигательной активности ног. В стационаре терапевтического профиля наиболее оправданным является применение портативных кардиореспираторных мониторирующих систем. Эти системы позволяют проводить мониторинг насыщения крови кислородом, определение частоты сердечных сокращений, регистрацию дыхательного ороназального потока, регистрацию храпа с помощью микрофона или

датчика давления, определение положения пациента, регистрацию движений грудной клетки и брюшной стенки, а также осуществлять мониторинг проводимой аппаратной терапии [2, 8].

Лечение СОАС

“Золотым стандартом” лечения СОАС является применение CPAP- и BiPAP*-аппаратов, создающих положительное давление в верхних ДП. Они состоят из компрессора, подающего воздух в ДП через трубку, и лицевой или назальной маски, надеваемой на время сна. Обратного развития СОАС достичь сложно. Даже при адекватном снижении массы тела ИАГ снижается в гораздо меньшей степени. У пациентов с СОАС часто развивается порочный круг, когда недостаток хорошего ночного сна приводит к снижению физической активности в дневное время.

Обязательной составляющей лечения СОАС должно быть постепенное снижение массы тела с применением рациональной диетотерапии и дозированных физических нагрузок. Для оптимизации диетотерапии с учетом имеющихся у пациента заболеваний необходимо полное клиническое обследование, изучение широкого спектра клинических, биохимических и гормональных показателей и исследова-

* BiPAP (bi-level positive airway pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления.

ние пищевого и метаболического статуса пациента с использованием современных методов диагностики. Важным этапом для составления индивидуального плана диетотерапии является оценка показателей ОО с определением энергозатрат ОО и скоростей эндогенного окисления белков, жиров и углеводов. По современным данным, по мере увеличения степени ожирения наблюдается прогрессирующее возрастание показателей энергозатрат ОО [1]. Кроме того, как уже было отмечено, у пациентов с СОАС увеличенный расход энергии определяет повышенный уровень ОО. Это делает актуальным составление изокалорийных рационов питания для пациентов с СОАС и ожирением с учетом индивидуальных потребностей.

Заканчивая обзор литературы, необходимо подчеркнуть, что проблема нарушений дыхания во сне на сегодняшний день остается крайне актуальной. Это связано с высокой распространенностью СОАС, ассоциированными с ним тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринными патологиями и метаболическими нарушениями. Раннее выявление факторов риска, своевременная диагностика и лечение СОАС позволят предотвратить развитие серьезных осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Obstructive Sleep Apnea: Modern State of the Problem

D.S. Shamsheva

The article is a review of national and foreign literature concerning obstructive sleep apnea. The review provides information about pathogenesis and clinical presentation of obstructive sleep apnea and comorbid conditions: metabolic disorders, endocrine and cardiovascular diseases.

Key words: obstructive sleep apnea, obesity, carbohydrate metabolism, basal metabolic rate, arrhythmia, arterial hypertension.