

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СИНДРОМА НОЧНОГО АПНОЭ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Шайдюк О. Ю.¹, Кудинова М. А.², Таратухин Е. О.¹

Статья посвящена обзору современных исследований генетических особенностей пациентов с синдромом ночного апноэ. Обсуждаются данные как о взрослых больных с сердечно-сосудистой патологией, так и новорождённых.

Российский кардиологический журнал 2015, 1 (117): 92–94

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-92-94>

Ключевые слова: синдром апноэ во сне, аномалии лицевого скелета, нарушения ритма, митохондриальные расстройства.

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ²Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. — кардиолог, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1; Кудинова М.А. — кардиолог, к.м.н., зав. отделением кардиологии; Таратухин Е.О.* — кардиолог, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 16.11.2014

Рецензия получена 17.11.2014

Принята к публикации 24.11.2014

GENETIC DETERMINANTS OF SLEEP APNEA SYNDROME: A REVIEW OF CONTEMPORARY DATA

Shaydyuk O. Yu.¹, Kudinova M. A.², Taratukhin E. O.¹

The article is on some contemporary data about genetic specifics of patients with sleep apnea syndrome. The data discussed is concerned on either adult and newborn subjects with the syndrome.

Russ J Cardiol 2015, 1 (117): 92–94

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-92-94>

Key words: sleep apnea syndrome, facial skull anomalies, rhythm disorders, mitochondrial disorders.

¹SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; ²SBHI CCH №15 n.a. O. M. Filatov of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Синдром ночного апноэ по-прежнему остаётся одной из ключевых проблем соматической медицины — проблем, которые не представлены явно, но оказывают своё негативное влияние. С течением времени всё больше знаний накапливается об апноэ во время сна, всё больше факторов риска описывается. Однако по-прежнему остаётся большой проблемой выявление и коррекция этого синдрома. Между тем, практически любые патологические процессы в сердечно-сосудистой системе, так или иначе, могут быть усугублены расстройствами дыхания во сне.

Среди классических факторов риска хорошо известны ожирение, аномалии лицевого скелета и некоторые заболевания, приводящие к сужению верхних дыхательных путей. Взаимосвязи эти не так просты, и у лиц с явным наличием факторов риска выраженность апноэ может быть невысока, тогда как у практически свободных от “классических” изменений пациентов может обнаруживаться тяжёлая степень нарушений дыхания во сне. Такое противоречие в последние годы привело к поиску генетических гипотез загадки ночного апноэ. Сочетания обусловленных генами факторов привлекают внимание исследователей с развитием технических возможностей изучения ДНК. Этот краткий обзор призван обобщить наиболее современные данные об ассоциациях тех или иных генетических особенностей с нарушениями дыхания во время сна.

На важность учёта генетических факторов ночного апноэ указывают Paiva et al. (2014), а также Zhang et al. (2014). По мнению данных авторов, у лиц, страдающих в той или иной степени нарушенным дыханием во время сна, имеется важный генетический дефект. Одновременно наличие апноэ во сне определяет предрасположенность к развитию провоспалительных изменений крови (в частности, повышения уровней ФНО-α и других цитокинов). Это требует нового подхода к скринингу и диагностике нарушений дыхания во сне [11, 12]. Ярким примером генетически обусловленного синдрома апноэ во сне, фатального без лечения, может быть так называемое “проклятие Ондины”, или наследственный гиповентиляционный синдром (первичная альвеолярная гиповентиляция) [16, 17]. Генетической “моделью” синдрома ночного апноэ называют синдром Ehlers-Danlos авторы Guillemineault et al. (2013), поскольку это заболевание, проявляясь дефектом хрящевой ткани лицевого скелета, ведёт к зачастую долго не диагностируемому тяжёлым нарушениям дыхания во сне [20].

Авторы из США обнаружили связь первичных митохондриальных расстройств с нарушенным сном и, в частности, дыханием во время сна. Ramezani et al. (2014) провели анализ случаев митохондриальных расстройств с 1976 по 2014гг, которые затем были специально оценены в отношении расстройств сна. Они пришли к выводу, что патология сна может быть недооценённым осложнением первичных митохонд-

риальных заболеваний. Возможным механизмом следует считать нехватку энергетических субстратов клетки, ведущих к центральной и периферической нейромышечной дегенерации, которая зачастую имеет при центральном ночном апноэ и при плохом вентиляционном ответе на гиперпноэ. Более внимательное отношение к подобной патологии может пролить свет на некоторые случаи необъяснимого другими причинами синдрома апноэ [1].

Ключевым фактором риска ночного апноэ (в первую очередь, обструктивного) считается ожирение. Генетические изменения жирового обмена опосредованно оказывают большое влияние на развитие преобладающей обструкции верхних дыхательных путей во сне. Так, сообщаются результаты большого исследования 24 тысяч жителей США, имеющих европейские корни. Cronin et al. (2014) провели анализ электронных медицинских карт на предмет плейотропности генетических вариантов высокой жировой массы и ожирения (eMERGE Network и банк BioVU DNA). Была обнаружена достоверная связь генетического варианта rs8050136 гена FTO — связанного с жировой массой и ожирением — и синдрома ночного апноэ (отношение рисков 1,14 при $p=0,0000023$). Обнаружены и другие взаимосвязи этого генетического варианта, в том числе, не связанные напрямую с ожирением [2].

Ещё одно исследование связывает с ночным апноэ ожирение при наличии дефицита рецептора к меланокортину-4 (MC4R). Pillai et al. (2014) описывают 23-летнюю страдающую патологическим ожирением женщину с подобным дефицитом и с тяжёлым синдромом ночного апноэ. Такая связь может считаться, по мнению авторов, генетической детерминантой этого синдрома [8].

Отчасти генетические особенности при синдроме ночного апноэ проявляются уже у новорождённых. Rand et al. показали, что наследственный центральный гиповентиляционный синдром, редкая нейропатия с нарушенным контролем дыхания и вообще работой автономной нервной системы, имеет специфическую генетическую детерминанту, оказывающую влияние даже при нормальном физиологическом состоянии лёгких и дыхательных путей [3]. В исследовании Qubty et al. (2014) проводился анализ коморбидности у младенцев с акцентом на нарушения дыхания во сне. Это было одно-центровое (клиника Мейо, США) проспективное (с 2000 по 2011гг) исследование с применением полисомнографии. Было установлено, что обструктивное апноэ сна у детей в возрасте до 17 месяцев в 68% случаев коморбидно гастроэзофагеальному рефлюксу, в 42% — периодическим движениям конечностей во сне, в 37% — челюстнолицевым и в 34% — нейромышечным аномалиям, в 29% — недоношенности, еще в 29% — определённым генетическим синдромам, в 27% — ларинго- или трахеомалиции и в 17% — эпи-

лепсии. Корреляция собственно тяжести апноэ во сне была обнаружена для нейромышечных аномалий, недоношенности и генетических синдромов. У 86% детей имелось сочетание тех или иных состояний [4].

У детей также обнаружена связь генов С-реактивного белка и интерлейкина-6 (ИЛ-6) с обструктивным апноэ во сне. Kaditis et al. (2014) провели анализ ряда генов-кандидатов (четыре варианта для С-реактивного белка — 1444C/T, -717T/C, 1861C/T, 1919A/T — и двух вариантов для ИЛ-6 -174G/C, 597G/A -) на взаимосвязь с ночным апноэ в американской популяции. Действительно, была обнаружена связь вариантов путей наследования С-реактивного белка/ИЛ-6 с повышенным риском апноэ во сне. Так, подобную зависимость показал гаплотип ИЛ-6-174C/ИЛ-6-597A, а также варианты С-реактивного белка 1919A/T и 1444C/T с отношением рисков 3,82 и 2,45, соответственно [9].

Одной из важнейших составляющих предрасположенности к обструктивному ночному апноэ считается наличие аномалий лицевого скелета или, шире, оториноларингологическая патология. Kennedy et al. (2014) провели анализ синдрома делеции 22q11.2 на предмет такой взаимосвязи. Этот синдром проявляется, среди прочего, ретрогнатией. Было выявлено 323 пациента с 22q11.2, из которых 57 имели в анамнезе проведённую полисомнографию. Показано, что распространённость синдрома апноэ во сне выше среди лиц с данной аномалией, нежели в общей популяции. Риск сохраняется и после корректирующих операций по поводу велофарингеальной недостаточности и может немного уменьшаться после аденотонзиллэктомии. Авторы рекомендуют проводить скрининг на наличие синдрома 22q11.2 даже при отсутствии явных признаков апноэ во сне [5].

О повышенном риске обструктивного апноэ во сне сообщают Burgess et al. в отношении проксимальной микроделеции 15q25.2. Эта аномалия связана с наследственной диафрагмальной грыжей, умеренным когнитивным дефицитом и анемией. Как указывают авторы, риск развития апноэ во сне оказался неизвестным ранее фактором для данной генетической особенности [10].

Довольно необычные данные получены Goyal et al. Они предположили, что существует связь генетических особенностей с ответом пациентов на антиаритмическую терапию при фибрилляции предсердий и синдромом ночного апноэ. Собственно ответом на терапию было принято считать снижение проявлений мерцательной аритмии на 75% и более в течение как минимум 6 месяцев. Среди генетических параметров были оценены типичные для этого нарушения ритма 4q25, 16q22, 1q21. Показано, что дикий тип rs10033464 в 4q25 ассоциирован с большим успехом антиаритмической терапии у лиц без ночного апноэ или с его мягким вариантом, тогда как при средней и высокой тяжести ночного апноэ

не влиял на этот эффект. Подобные тенденции обнаружались и для rs18011252. Авторы подчёркивают, что данное пилотное исследование демонстрирует некоторые особенности и ставит новые вопросы по соотношению эффективности лечения того или иного заболевания с генетическими параметрами и со статусом нарушения дыхания во время сна [6].

Приводятся данные взаимосвязи полиморфизма серотониновых (5-гидрокситриптаминовых) рецепторов и предрасположенности к ночному апноэ. Xu et al. (2014) выполнили мета-анализ 8 исследований, связанных с вариантами 5-HT2A генов и риска нарушения дыхания во сне. Было выявлено, что полиморфизм 5-HT2A 1438G/A имеет выраженную связь. При AA генотипе отношение рисков развития синдрома ночного апноэ составляет 4,21 у мужчин (но не у женщин) [7]. На взаимосвязь серотониновой системы с синдромом ночного апноэ указывают также исследователи Zhao et al. и Wu et al. [18, 19].

К более общим факторам обращаются Geoffroy et al. Они провели исследование биполярного расстройства в отношении нарушений циркадных ритмов. Давно известно, что у таких пациентов есть изменения в профилях секреции мелатонина, в том числе, в ответ на освещение. Группа пациентов с геном rs4446909 ацетилсеротонин-О-метилтрансферазы сравнивалась с сопоставимой по ряду факторов, включая выраженность синдрома ночного апноэ, группой контроля. Показано, что связанный с биполярным расстройством паттерн секреции мелатонина, а также профиль ночного сна вообще, имеет явные особенности. Это пилотное исследование, как

подчёркивают авторы, требует дальнейшего поиска специфики протекания сна и связанных с ним расстройств при патологии систем, связанных с циркадными ритмами [14].

К осложнениям ночного апноэ, в первую очередь, относят артериальную гипертензию и ускорение развития атеросклероза. Stanke-Labesque et al. проводят взаимосвязь развития атеросклероза с поддерживаемым хронической рецидивирующей ночной гипоксией провоспалительным состоянием крови, в частности, активацией лейкотриенов. Эта связь показана как *in vitro*, так и клинически: подверженные рецидивирующей гипоксии иммунные клетки усиливают синтез лейкотриенов. Такое влияние находится на уровне транскрипции генов и может иметь генетические варианты. Более того, ожирение вносит свой дополнительный вклад в поддержание хронического провоспалительного состояния вне связи с характерной для этого заболевания обструкцией верхних дыхательных путей [15].

Обзор вариантов генетических дефектов, так или иначе связанных с синдромом апноэ во сне, не даёт возможности надеяться на отсутствие наследственной предрасположенности к расстройствам дыхания во сне как у взрослых, так и у новорождённых. Хорошо известные тяжёлые осложнения этого состояния со стороны сердечно-сосудистой системы — лишь результат первичных изменений, зачастую клинически незаметных. Дальнейшее совершенствование и распространение скрининга генетических аномалий позволит раньше выявлять и по возможности корректировать эти изменения.

Литература

1. Ramezani RJ, Stacpoole PW. Sleep Disorders Associated with Primary Mitochondrial Diseases. J Clin Sleep Med. 2014 Oct 17. pii: jc-00231-14.
2. Cronin RM, Field JR, Bradford Y, et al. Phenome-wide association studies demonstrating pleiotropy of genetic variants within FTO with and without adjustment for body mass index. Front Genet. 2014 Aug 5; 5: 250. doi: 10.3389.
3. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: a neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. Clin Chest Med. 2014 Sep; 35(3): 535-45. doi: 10.1016.
4. Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, et al. Comorbidities in Infants with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2014 Oct 17.
5. Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA et al. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014 Aug; 78(8): 1360-4. doi: 10.1016.
6. Goyal SK, Wang L, Upender R, et al. Severity of obstructive sleep apnea influences the effect of genotype on response to anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. J Clin Sleep Med. 2014 May 15; 10(5): 503-7. doi: 10.5664.
7. Xu H, Guan J, Yi H, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome. PLoS One. 2014 Jan 27; 9(1):e86460. doi: 10.1371.
8. Pillai S, Nandalike K, Kogelman Y, et al. Severe obstructive sleep apnea in a child with melanocortin-4 receptor deficiency. J Clin Sleep Med. 2014 Jan 15; 10(1):99-101. doi: 10.5664.
9. Kaditis AG, Gozal D, Khalifa A, et al. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. Sleep Med. 2014 Feb; 15(2): 228-35. doi: 10.1016.
10. Burgess T, Brown NJ, Stark Z, et al. Characterization of core clinical phenotypes associated with recurrent proximal 15q25.2 microdeletions. Am J Med Genet A. 2014 Jan; 164A(1):77-86. doi: 10.1002.
11. Paiva T, Attarian H. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes. Handb Clin Neurol. 2014;119:251-71. doi: 10.1016.
12. Zhang D, Xiao Y, Luo J. Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Chin Med J (Engl). 2014; 127(17): 3135-41.
13. Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. Genes Brain Behav. 2014 Mar; 13(3): 299-304. doi: 10.1111.
14. Geoffroy PA, Boudebesse C, Henrion A, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. Genes Brain Behav. 2014 Mar; 13(3): 299-304. doi: 10.1111.
15. Stanke-Labesque F, Pépin JL, Gautier-Veyret E, et al. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2014 Feb 1; 101(2):187-93. doi: 10.1093.
16. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome. Genetic basis, diagnosis and management. Rev Mal Respir. 2013 Oct; 30(8): 706-33. doi: 10.1016.
17. Trang H, Amiel J, Straus C. Spotlight on the congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) and its management. Rev Mal Respir. 2013 Oct; 30(8): 609-12. doi: 10.1016.
18. Wu Y, Liu HB, Ding M. Association between the -1438G/A and T102C polymorphisms of 5-HT2A receptor gene and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2013 Nov; 40(11): 6223-31.
19. Zhao Y, Tao L, Nie P. Association between 5-HT2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. Gene. 2013 Nov 10; 530(2): 287-94.
20. Guilleminault C, Primeau M, Chiu HY, et al. Sleep-disordered breathing in Ehlers-Danlos syndrome: a genetic model of OSA. Chest. 2013 Nov; 144(5): 1503-11.