

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1, Москва

Сон — особый процесс, служащий для восстановления организма, сопровождающийся снижением уровня метаболизма, снижением артериального давления, частоты сокращений сердца, изменением работы большинства функциональных систем.

Синдром пароксизмального ночного апноэ представляет собой повторяющиеся в течение сна эпизоды остановки дыхания или значительного снижения воздушного потока [59]. Это достаточно распространённое состояние, которым страдают до 9 % женщин и до 24 % мужчин среднего возраста. Критериями данного синдрома можно назвать выявляемое при кардиореспираторном мониторинге периодическое прекращение (апноэ) или снижение менее 50 % (гипопноэ) дыхательного потока, длительностью более 10 сек., сопровождающееся падением содержания оксигемоглобина на 4 % и более по данным пульсоксиметрии. Среднее количество таких эпизодов в течение часа обозначается индексом апноэ-гипопноэ (АНИ — *apnea-hypopnea index*) и индексом десатурации (ODI — *oxygen desaturation index*). Значения этих индексов менее 5 считаются допустимыми у здорового человека, хотя не являются нормой в полном смысле [30].

Развитие синдрома ночного апноэ возможно у любого человека. Главными факторами риска этого состояния считаются наследственная предрасположенность, мужской пол, избыточный вес (особенно отложение жировой ткани в верхней половине туловища), употребление алкоголя и курение. Наиболее важным фактором считается ожирение, это доказывалось и большим популяционным исследованием, показавшим, что доля лиц с ИМТ > 30 кг/м² растёт параллельно АНИ. Правда, немалая часть пациентов с повышенным индексом апноэ имели нормальный или умеренно избыточный вес [3, 39].

Во время нормального сна преобладает тонус парасимпатической нервной системы. При наличии у человека слишком большого количества эпизодов апноэ и десатурации восстановительная функция сна снижается, возникают внезапные пробуждения, растёт тонус симпатической нервной системы, артериальное давление, повышается риск аритмий и др. При постоянном еженощном повторении таких эпизодов развивается множество патологических процессов, о которых пойдёт речь в этой статье.

Выделяют две формы синдрома апноэ-гипопноэ сна: обструктивное и центральное. Причина обструк-

тивного апноэ сна — закрытие просвета верхних дыхательных путей в результате снижения тонуса мышц гортани. В норме небольшое их расслабление и “провисание” не приводит к значительному сужению просвета, однако при наличии предрасполагающих факторов происходит его перекрытие на уровне рото- и гортаноглотки в области нёбной занавески, основания языка, надгортанника и др. Усугубляют склонность к обструкции верхних дыхательных путей такие состояния как микро- и ретрогнатия, гипертрофия миндалин, макроглоссия и акромегалия, а также положение на спине, приводящее к западанию корня языка.

Современными исследованиями с применением высокотехнологичных методов визуализации (КТ, МРТ, эндоскопия) показано, что локализация таких участков динамична, и для каждого человека они так же индивидуальны, как отпечатки пальцев [44].

В патогенезе второго типа апноэ сна — центрального — основную роль отводят нарушению работы дыхательного центра. Периоды апноэ сменяются периодами гипервентиляции, создавая картину дыхания Чейна-Стокса [4]. Начало этому даёт хроническая гиперрефлексия с рецепторов блуждающего нерва. Они активируются притоком крови к малому кругу кровообращения при горизонтальном положении тела. В результате периода гипервентиляции рСО₂ падает ниже порога раздражения дыхательного центра, что проявляется периодом апноэ. Далее наступает новый эпизод гипервентиляции. Прекращение эпизода апноэ сопровождается спонтанным пробуждением, регистрируемым на ЭЭГ (уменьшение глубины сна, не всегда достигающее уровня истинного пробуждения). Показано, что искусственное создание гиперкапнии путём ингаляции СО₂ в эксперименте предотвращает гипервентиляцию и следующий за ней эпизод отсутствия дыхания. Возможен переход одного типа апноэ в другой в течение ночи [54].

Нарушения вентиляции, эпизоды пробуждений, циклическое падение насыщения крови кислородом при хроническом течении сказываются на общем состоянии и самочувствии людей. Первой жалобой пациентов обычно бывает отсутствие удовлетворения от ночного сна, каким бы длительным он ни был. Возможны дневная сонливость, инверсия сна, кошмарные сновидения, головные боли по утрам. Подобные симптомы служат показанием для обследо-

дования ночного дыхания. Очень важным индикатором также служит храп [23].

Синдром апноэ сна вызывает множество нарушений в организме. Рассмотрим различные варианты патологических процессов, к которым приводят повторяющиеся изо дня в день эпизоды ночного апноэ.

Повышение интенсивности свободно-радикального окисления. Повторяющиеся эпизоды снижения концентрации кислорода крови можно уподобить эпизодам ишемии-реперфузии, сопровождающимся повреждением тканей, подвергнутых гипоксии. Известно, что данное повреждение обусловлено образованием активных форм кислорода, которые взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками и образуют свободные радикалы [32]. В некоторых работах показано, что повторяющиеся эпизоды апноэ во время сна приводят к увеличению концентрации активных форм кислорода [12, 47], продуктов перекисного окисления липидов и жирных кислот, в том числе малонового диальдегида и 8-изопростана. Установлено, что у пациентов с высоким АНІ снижена общая антиоксидантная способность сыворотки. Кроме того, работой Yamauchi M et al. (2005), исследовавшими концентрацию 8-изопростана и 8-гидрокси-2-дезоксигуано-зина, показано, что выраженность синдрома апноэ сна напрямую и независимо от других факторов риска (в том числе массы тела и возраста) высоко достоверно коррелирует с тяжестью свободно-радикального повреждения клеток [61].

В работе Saito H et al. (2002) в качестве признака тканевой гипоксии применены разница соотношений “мочевая кислота/креатинин” утром и вечером (UA/Cr) и концентрация аденозина сыворотки крови. Показано, что у пациентов с выраженным апноэ (АНІ >15/час, минимальная SaO₂ <80 %) разность UA/Cr > 1, а концентрация аденозина повышена, что явилось доказательством более выраженного катаболизма нуклеиновых кислот и азотистых оснований в периоды тканевой гипоксии [46]. Наконец, данные, полученные Sahebji M (1998), показывают, что у пациентов с выраженным синдромом ночного апноэ экскреция мочевой кислоты достоверно (p<0.0003) выше, чем у пациентов без такового, и нормализуется на фоне немедикаментозной терапии (CPAP¹). Таким образом, повторяющиеся эпизоды тканевой гипоксии во время периодов ночного апноэ повреждают клетки и ткани, вызывая повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот.

Повышение уровня маркёров воспаления. В ряде работ были измерены концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 у пациентов с синдромом ночного апноэ, и показано достоверное повышение

их уровня, нормализовавшееся после немедикаментозного лечения [7, 48, 62]. По другим данным, у пациентов с повышенным индексом АНІ в крови определяются избыточные уровни сывороточного амилоида А (SAA), ФНО- α , молекул адгезии (VCAM, ICAM), Е-селектина и протеинового хемоаттрактанта моноцитов типа 1 [52]. Были обнаружены изменения в суточном ритме секреции ФНО- α по сравнению с группой контроля. Показано, что CPAP-терапия не снижает уровень С-реактивного протеина у пациентов с ИБС и синдромом ночного апноэ [2].

При исследовании у пациентов с апноэ сна смыва из носоглотки обнаружено повышение количества полиморфноядерных лейкоцитов, а также концентраций брадикинина и вазоактивного интестинального пептида (ВИП), что может быть связано с повреждением мягких тканей этой области при храпе. Подобные изменения выявлены и у детей, страдающих храпом и апноэ сна (в том числе, связанными с гипертрофией миндалин). В конденсате выдыхаемого воздуха у них выявлено достоверное (p<0.01) повышение концентрации лейкотриенов и простагландинов по сравнению с группой контроля, коррелировавшее с индексом АНІ.

В целом наличие повышенного уровня медиаторов воспаления, особенно ФНО- α и ИЛ-6, может вносить свой вклад в плохое самочувствие людей, страдающих синдромом ночного апноэ, быть дополнительным фактором риска и атеросклероза, и прогрессирования артериальной гипертензии, и сердечной недостаточности.

Нарушения метаболизма, проатерогенез. Показана роль эпизодов ночного апноэ в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Уровни лептина и инсулина были повышены у пациентов с апноэ независимо от массы тела и возраста, подобную зависимость имело и внутреннее (висцеральное) ожирение, тогда как уровень адипонектина (гормона, обладающего антидиабетическим и антиатерогенным действием), снижен [11, 20, 53]. В работе Ip M et al. (2000) показано увеличение уровня лептина, корригируемое немедикаментозным лечением [22].

В исследовании Can et al. (2006) обнаружено увеличение концентрации проатерогенных факторов у пациентов с ночным апноэ. Так, достоверно (p<0.05) был повышен уровень гомоцистеина, аполипопротеина В, липопротеина (а), холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина. Повышение гомоцистеина при сочетании ИБС и ночного апноэ выявлено и в другой работе. Предполагается, что это связано со свободно-радикальным повреждением клеток, в том числе, эндотелия. Tuma R et al. (2007)

¹CPAP – continuous positive airway pressure. Метод лечения обструктивного апноэ сна путём создания в дыхательных путях положительного давления воздуха в периоды остановки дыхания. Величина создаваемого давления колеблется от 4 до 30 мм вод. ст.

установлено, что риск развития сахарного диабета при синдроме апноэ сна выше в 2,7 раз, чем без такового [55].

Показано развитие дневной гиперкапнии у людей, страдающих ночным апноэ, как при наличии ожирения и связанного с ним синдрома гиповентиляции, так и в его отсутствие [1].

Выявлено значительное увеличение фатальных и нефатальных событий у больных ИБС и артериальной гипертензией с выраженным ночным апноэ по сравнению со сходной группой пациентов, применяющих немедикаментозное лечение (CPAP), а также с группой контроля [3, 31]. В работе Theodore L et al. (2004) сообщается о повышении уровня альдостерона крови у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией с выраженным ночным апноэ по сравнению со сходной группой без такового. Предполагается, что это может быть одним из факторов резистентности к терапии у подобных пациентов [17]. Повышение уровня альдостерона при ночном апноэ обнаружено и в других работах [5, 19].

В целом, большинство авторов сходятся во мнении, что синдром ночного апноэ является независимым и весомым фактором риска атеросклероза, метаболического синдрома, дисфункции эндокринной системы, в частности, надпочечников и поджелудочной железы.

Усугубление повреждения миокарда, прогрессирующее сердечной недостаточности. Работами Stiles S et al. (2006), а также Corra U et al. (2006) показано значительное ухудшение прогноза выживаемости у лиц с недостаточностью кровообращения и синдромом ночного апноэ [10]. Установлено замедление восстановления функции миокарда, его рубцевания после инфаркта. С другой стороны, сам отёчный синдром при ХСН, приводящий в ночное время к перераспределению жидкости, усугубляет обструкцию верхних дыхательных путей. Обнаружено положительное воздействие диуретиков на выраженность апноэ сна [6].

Существуют некоторые различия в течении синдрома ночного апноэ при сердечной недостаточности. Показано, что сам по себе синдром центрального типа может быть обусловлен застоем жидкости по малому кругу кровообращения, который стимулирует рецепторы *n.vagus*, вызывая гипервентиляцию и гипоканию, и приводя к эпизоду остановки дыхания. Это, в свою очередь, стимулирует активность симпатической нервной системы, вызывает спонтанные пробуждения, повышая в крови уровень адреналина, вызывая тахикардию и увеличивая потребность миокарда в кислороде [36]. Эпизоды дыхания Чейна-Стокса, низкочастотные осцилляции ритма сердца, высокая чувствительность периферических хеморецепторов являются индикаторами повышенного риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [42].

Основным патогенетическим фактором неблагоприятного воздействия обструктивного апноэ сна считается резкое увеличение отрицательного внутригрудного давления, достигающего — 65 мм рт. ст. при вдохе, вызывающего рост преднагрузки на сердце. Повторяемые десятки и сотни раз каждую ночь, эти эпизоды приводят к хронической перегрузке миокарда. В периоды обструктивного апноэ не происходит обычного для сна падения ЧСС. В результате повышения пред- и постнагрузки, активации нейрогуморальных систем, падения концентрации кислорода крови, происходит ремоделирование миокарда, что, в конечном итоге, приводит и способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Laaban J.P. et al. (2002) выявлена связь систолической дисфункции левого желудочка с наличием синдрома ночного апноэ, корригируемая лечением этого синдрома [28].

Kraicz H et al. (2001) указывают на утолщение межжелудочковой перегородки, удлинение времени изометрического расслабления, снижение разницы между пиковой ранней и поздней скоростями митрального тока крови, а также на снижение эндотелий-зависимой способности к релаксации плечевой артерии. Все параметры оказались связаны с длительностью и выраженностью десатураций по результатам пульсоксиметрии ($SpO_2 < 90\%$), имели достаточную достоверность ($p < 0.05$) и учитывали поправку на возраст и индекс массы тела [27].

В исследовании Lentini S et al. (2006) показано умеренное повышение активности КФК крови, корригируемое немедикаментозным лечением (CPAP). Gami AS et al. (2004) признаёт, что не удалось выявить повышения уровня тропонина Т, свидетельствующего о повреждении миокарда, у пациентов с выраженным ночным апноэ и ИБС. Этот же автор указывает на достоверную ($p = 0.046$) и независимую связь смертности от сердечно-сосудистых причин в анамнезе и тяжестью синдрома ночного апноэ. В исследовании Multu GM et al. (2000) 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 появления тахикардии [33].

Koehler U et al. (1999) проанализировали циркадный ритм развития инфаркта миокарда 89 больных. Среди пациентов, у которых инфаркт развился во время сна, в предутренние часы, индекс АНІ был выше по сравнению с пациентами, инфаркт у которых развился уже после пробуждения (20,3/час против 7,3/час при $p < 0.05$) [26].

Нарушения ритма и проводимости. Ещё в 1979 году Deedwania PC et al. было показано развитие АВ-блокады у лиц с ночным апноэ. И современные исследования выявляют нарушения ритма у таких пациентов.

Так, Gami AS et al. (2004) проведено сравнение групп больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и больных ИБС, различавшихся по наличию стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета, но сходных по половому составу, возрасту и массе тела. Выявлено достоверное ($p < 0.0004$) преобладание синдрома ночного апноэ в группе мерцательной аритмии (49 %) по сравнению с общей группой больных ИБС (32 %) [15]. В исследовании Porthan KM et al. (2004) также показано, что больные пароксизмальной формой мерцательной аритмии без диагностированной ИБС чаще предъявляют жалобы, свойственные для синдрома ночного апноэ (сонливость, головные боли, остановки дыхания ночью). В наблюдениях Singh J et al. (2004) демонстрируется развитие фибрилляции предсердий во время сна [50], а Kanagala R et al. (2003) установлено, что пароксизмы мерцательной аритмии после электрокардиоверсии рецидивировали в течение года у 82 % больных синдромом ночного апноэ, тогда как в группе контроля — только в 53 % ($p = 0.013$). В группе же, получавшей СРАР-терапию, новые пароксизмы развивались у 42 % больных — реже, чем в контрольной [25].

Показано влияние ночного апноэ на вариабельность сердечного ритма. Зависимость была достоверна при исключении артериальной гипертензии, ХСН и других состояний, могущих повлиять на тяжесть этого синдрома. В группе с тяжёлым апноэ ($\text{АHI} > 30/\text{час}$) интервалы RR в среднем были короче (793 ± 27 мс), чем в группе контроля (947 ± 42 мс). Общая вариабельность RR в группе апноэ была снижена ($p = 0,01$). Подобные же изменения, с меньшей достоверностью ($p = 0.02$) были выявлены и у больных с умеренным апноэ сна [35]. Работа Jo JA et al. (2004) показывает, что у больных ночным апноэ по результатам полисомнографического исследования установлено снижение качества ауторегуляции системы сердце-лёгкие: повышение порога чувствительности барорефлексов и уменьшение дыхательных осцилляций кривой вариабельности ритма сердца [24].

В исследовании Garrigue S et al. (2007), случайным образом включившем пациентов с постоянным ЭКС, не имевших диагностированного ночного апноэ, показано, что у 59 % из них имеется синдром апноэ сна. Он был выявлен у 58 % больных СССУ, у 68 % — с полной АВ-блокадой, у 50 % — с дилатационной кардиомиопатией [16].

Установлена связь ночного апноэ и внезапной смерти. Gami AS et al. (2005) были ретроспективно рассмотрены данные 112 пациентов в период с 1987 по 2003 годы, умерших внезапно, которым за некоторое время до смерти проводилось полисомнографическое исследование. Обнаружено, что в период от 00 до 06 часов среди больных с ночным апноэ умерли 46 %, тогда как в общей популяции на этот

интервал приходится 16 % смертей ($p < 0.001$), индекс АHI у них был выше, чем у умерших в другое время суток. Он прямо коррелировал с относительным риском внезапной смерти, который для больных ночным апноэ составил 2,57 к общей популяции [14, 51].

Резистентная артериальная гипертензия. Выше был упомянуто выявление гиперальдостеронизма при синдроме ночного апноэ. Это подтверждено работой Pratt-Ubunama MN et al. (2007). Концентрация альдостерона плазмы коррелировала с $\text{АHI} > 5/\text{час}$ ($p < 0.0002$). Выраженное апноэ сна было более свойственно мужчинам, чем женщинам с резистентной гипертензией (90 % против 77 %), у них же концентрация альдостерона была выше (12 нг/дл против 8.8 нг/дл) [43].

Haas DC et al. (2005) по результатам исследования 6120 пациентов сообщает о связи диспноэ сна и степенью систоло-диастолической гипертензии у лиц моложе 60 лет, а также об отсутствии этой связи у лиц старше 60 лет и в случае изолированной систолической гипертензии у лиц любого возраста [18]. Данные о связи синдрома апноэ сна и артериальной гипертензией демонстрируются также в других источниках [49].

В работах Narkiewicz K et al. (1998) указывается влияние гиперактивности симпатической нервной системы на состояние артерий мышечного типа, выражающееся в повышении АД, в частности, во время сна (так называемые ‘non-dipper’ или ‘night reaker’), а кроме того, сообщается об отсутствии влияния ожирения на гиперактивность симпатической нервной системы, если оно не сочетается с синдромом апноэ сна [34]. Тот же автор указывает на положительную достоверную корреляцию ($r = 0.40$, $p = 0.02$) между ростом АHI и выраженностью ночной гипертензии. В Wisconsin Sleep Cohort Study (2000) показана связь между ночным апноэ и АГ вне зависимости от других факторов риска, таких как масса тела, пол, возраст, алкоголь и курение. Pankow W et al. (1997) по результатам суточного мониторинга АД также показана достоверная ($p < 0.001$) связь тяжести ночного апноэ с гипертензией как таковой и с отсутствием снижения АД ночью [38].

Следует непременно исключать синдром ночного апноэ у пациентов с артериальной гипертензией, особенно эссенциальной, с тяжёлой рефрактерной гипертензией, с отсутствием снижения АД в ночное время, а также при выявлении ишемических изменений или нарушений ритма сердца во время сна [29, 60].

Психические нарушения. В крупное исследование Pillar G et al. (1998) с использованием шкалы тревоги и депрессии SCL-90 был включён 2271 пациент с синдромом ночного апноэ той или иной выраженности. Установлено, что у мужчин уровень тревоги и депрессии, хотя и превышал референтные значения, всё

же не зависел ни от индекса АНІ, ни от индекса массы тела и возраста. Среди женщин же, напротив, отмечались в среднем более высокие уровни депрессии и тревоги по сравнению с мужчинами, причём степень их выраженности прямо коррелировала со степенью дыхательных расстройств [40].

Расстройство психики с гиперактивностью и дефицитом внимания, характерное для 3–16 % детей, было выявлено у взрослых, страдающих синдромом ночного апноэ. Оно характеризуется импульсивностью, гиперактивностью, сложностью социальной адаптации и трудностью обучения. Выявлено значительное улучшение состояния после немедикаментозной терапии апноэ. В исследовании Chervin RD (2000) показано, что кроме сонливости, люди, страдающие расстройствами ночного дыхания, могут жаловаться на общую хроническую усталость и недостаток энергии, при этом не ощущать недостатка сна. Причём, у женщин данные жалобы выражены гораздо больше, нежели у мужчин [8].

В эксперименте на крысах установлена связь серотонинергической системы и синдрома апноэ сна: введение серотонина в кровь и связывание его с 5-НТ₃ рецепторами приводило к эпизодам апноэ во время сна. Farney RJ et al. (2004) сообщается о выявлении зависимости между назначением комбинированной терапии гипотензивными средствами и антидепрессантами и выявлением синдрома ночного апноэ. Это косвенно свидетельствует о роли расстройств ночного дыхания в развитии как артериальной гипертензии, так и депрессии [13]. Выявлена зависимость дневной сонливости людей, страдающих ночным апноэ, и отсутствием или сокращением длительности фазы медленно-волновой активности на ЭЭГ во время эпизодов расстройства дыхания. Немедикаментозное лечение апноэ оказывало значительный положительный эффект на данную ситуацию. В тестах по определению остроты внимания на симуляторах вождения автомобиля обнаружено снижение качества психической функции у людей, страдающих ночным апноэ.

Нарушения гемостаза. Гемостаз — сложная система, в основе работы которой лежит шаткое равновесие между про- и антикоагулянтными факторами. Логично предположить, что синдром ночного апноэ, оказывающий влияние на множество параметров организма, будет влиять и на эту систему. Проведено некоторое количество исследований гемостаза у пациентов с синдромом ночного апноэ. Их результаты несколько противоречивы. Так, при изучении агрегации тромбоцитов в трёх из пяти исследований было обнаружено её повышение, а в двух других — разница не выявлена [57].

Обнаружено повышение плазменной концентрации фибриногена при синдроме апноэ сна, двук-

ратное увеличение ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1). У пациентов, имевших эпизоды апноэ в течение ночи показано увеличение вязкости крови в утреннее время [37]. В других исследованиях не обнаружено разницы в концентрациях тромбин-антитромбинового комплекса, Д-димера и фактора Виллебранда у больных ночным апноэ по сравнению с контролем, тем не менее, показано, что лечение СРАР значительно снижает прокоагулянтную активность крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов в ночное время [45, 58]. После одной ночи терапии аппаратом СРАР обнаружено снижение концентрации фибриногена, появлявшееся к полудню и державшееся до утра следующего дня [9].

Тот факт, что синдром ночного апноэ одним из своих патогенетических механизмов имеет гиперактивацию симпатической нервной системы, нашёл подтверждение в исследовании Eisensehr I et al. (1998). Была выявлена корреляция между повышением утреннего уровня адреналина крови и усилением агрегации тромбоцитов по сравнению с этими же параметрами в вечернее время. Также показано, что физический и психологический стрессы, подобно введению в организм симпатомиметиков, ускоряют образование тромбина и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Изменения в работе адренергической системы оказывают влияние на различные звенья гемостаза [56].

В некоторых экспериментах по индукции у лётчиков гипобарической гипоксии с достижением SaO₂ 61.5 % путём декомпрессии в барокамере, обнаружено ускорение времени свёртывания крови, усиление агрегации тромбоцитов, повышение концентрации фактора VIII. В эксперименте на мышах, находившихся в атмосфере 6 % кислорода в течение шести часов, обнаружено появление наложений фибрина в сосудах малого круга кровообращения. Также выявлено снижение активности в клетках лёгких мышей матричной РНК гена t-РА (тканевого активатора плазминогена) и увеличение мРНК PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена типа 1), что в течение четырёх часов приводило к соответствующему изменению уровней этих компонентов системы гемостаза [41]. Подобные прокоагулянтные эффекты экспериментальной гипоксии и непосредственно синдрома ночного апноэ могут объяснить склонность к развитию сосудистых осложнений у данной категории пациентов [21].

Рассмотренные в статье аспекты действия на организм прерывистого ночного дыхания, эпизодов остановки дыхания и гипоксии демонстрируют комплексность и поливалентность патологических эффектов синдрома ночного апноэ. Изменения гомеостаза происходят на глубинном — клеточном и молекулярном уровне, вызывая впоследствии клинически выражен-

ные заболевания, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы.

Ночное апноэ постепенно приводит к дезадаптации системы кровообращения, способствуя формированию тяжелой артериальной гипертензии, провоцируя нарушения ритма сердца. Синдром ночного апноэ объясняет высокую частоту гипертонических кризов, нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда в ранние утренние часы, когда

накапливается максимальное количество неблагоприятных сдвигов гомеостаза при нарушении дыхания во время сна. Свободно-радикальное повреждение клеток сосудов, изменения липидного профиля, склонность к гиперкоагуляции, воспалительные изменения крови способствуют развитию атеросклероза и атеротромбоза, а нарушения ритма сердца являются одной из главных причин внезапной смерти во время сна.

Литература

1. Akashiba T, Kawahara S et al. Determinants of Chronic hypercapnia in Japanese men with OSA. *Chest* 2002; 121:415–42
2. Al-Shaer MH, Shammam NW, Lemke JH et al. CPAP does not reduce high-sensitivity C-reactive protein in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Internat J of Angiology* 2005; 14:129–132
3. Arias MA, Sánchez AM et al. Obstructive sleep apnea in overweight subjects. *Hypertension* 2006; 47
4. Bradley DT, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part 2: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822–1826
5. Bradley DT, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part 1: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671–1678
6. Bucca C.B. et al. Diuretics Improve Sleep Apnea in Heart Failure Patients. *Chest* 2007; 132:440–446.
7. Can M, Aikguz S. Serum cardiovascular risk factors in OSA. *Chest* 2006; 129:233–237
8. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:372–379.
9. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in OSA syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:1972–1976
10. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A et al. Sleep and Exertional Periodic Breathing in Chronic Heart Failure: Prognostic Importance and Interdependence. *Circulation* 2006; 113:44–50
11. Coughlin SR, Mawdsley L et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:735–741;
12. Dyugovskaya L, Lavie P et al. Increased adhesion molecules expression and production of ROS in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934–939
13. Farney RJ, Lugo A, Jensen RL et al. Simultaneous use of antidepressant and antihypertensive medications increases likelihood of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125:1279–1285.
14. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *New Engl J Med* 2005; 352:1206–1214.
15. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364–367.
16. Garrigue S, Pöpin J-L, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing. *Circulation* 2007; 115: 1703–1709
17. Goodfriend ThL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43:518–524
18. Haas DC, Foster LF, Nieto FJ et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic and diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the sleep heart health study. *Circulation* 2005; 111:614–621
19. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625–633
20. Harsch IA, Schahin SP et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:156–16
21. Hung J, Whitford EG, Parsons RW et al. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261–264
22. Ip MS, Lam KS, Ho Ch-M et al. Serum leptin and cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–586.
23. Javaheeri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154–2159
24. Jo JA, Blasi A, Juarez R et al. Determinants of heart-rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Circ Heart* 2004; 10
25. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589–2594
26. Koehler U, Trautmann M, Trautmann R et al. Erhöht Schlafapnoe das Risiko für einen Myokardinfarkt im Schlaf? *J Zeitschrift für Kardiologie* 1999; 88:410–417
27. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085–1091.
28. Laaban J-P, Pascal-Sebaoun S, Bloch E et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:1133–1138.
29. Legramante JM, Galante A. Sleep and hypertension: a challenge for the autonomic regulation of the cardiovascular system. *Circulation* 2005; 112:786–788
30. Manser RM, Rochford P, Pierce RJ et al. Impact for defining hypopneas in the Panea-Hypopnea Index. *Chest* 2001; 120:909–914.
31. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with CPAP: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–1053
32. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 108:652–659
33. Mutlu GM, Rubinstein I. Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia. *Chest* 2000; 117:1534–1535.
34. Narkiewicz K, Borne van de PhJH, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:772–776
35. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati Ch et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98; 1071–1077
36. Naughton MT, Bernard DC, Liu PP et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:473–479
37. Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22:21–27
38. Pankow W, Nabe B, Lies A et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112:1253–1258.
39. Peters RW. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest* 2005; 127:1–3.
40. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 1998; 114:697–703.

С остальными источниками (41–62) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Поступила 07/03 2008