

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.В. МИХЕЕВА

ННЦ "Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско" АМН Украины, г. Киев

1. Определение СНА

Синдром ночного апноэ (СНА) — это общее расстройство, которое поражает одного из 4 мужчин и одну из 11 женщин в мире [1].

СНА определяют как состояние, когда у пациента возникают многочисленные повторяющиеся остановки дыхания вследствие полного (апноэ), или частичного (гипопноэ) сужения дыхательных путей во время сна на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, характеризующееся наличием храпа, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна с частыми пробуждениями и избыточной дневной сонливостью [2]. Пробуждение при этом — это защитный механизм, при котором происходит активация мышечных дилататоров верхних дыхательных путей и предотвращается асфиксия при СНА [3].

2. Диагностические критерии СНА. Согласно международной классификации расстройств сна, к диагностическим критериям СНА относятся: жалобы пациента на избыточную дневную сонливость или бессонницу; частые эпизоды обструкции во время сна. Для верификации диагноза СНА проводится специальное исследование — полисомнография. Полисомнографическое исследование включает одновременную запись электроэнцефалограммы (отведение от центральной и затылочной зон головного мозга), электроокулограммы (электроды накладывают у правого и левого края глазной щели), электромиограммы (электроды накладывают на подбородочной мышцей), электрокардиограммы, брюшного и грудного дыхательного усилия (при помощи датчиков, находящихся в специальном поясе), воздушного дыхательного потока с использованием термодатчиков или сенсоров давления, данных пульсоксиметрии [2].

При полисомнографическом исследовании критерием для постановки диагноза СНА является выявление более пяти эпизодов апноэ продолжительностью дольше десяти секунд за один час сна. Также характерны такие полисомнографические показатели как частые пробуждения ото сна; бради- или тахикардия во время приступа и после него; десатурация крови кислородом, связанная с эпизодом апноэ [4].

Для количественной оценки СНА используют ряд индексов, рассчитанных на основе показателей поли-

сомнографического исследования, не зависящих от продолжительности сна. К ним относятся: индекс апноэ (количество эпизодов апноэ за 1 час времени сна), индекс дыхательных расстройств (ИДР — количество эпизодов апноэ плюс гипопноэ за 1 час времени сна), процент времени проведенного в состоянии апноэ (от общей продолжительности времени сна), индекс десатурации (количество эпизодов десатурации за 1 час времени сна), базальное значение кислорода во время сна, минимальное значение насыщения крови кислородом во время десатурации, продолжительность так называемой REM-фазы сна (% от общего времени сна) [2].

3. Симптомы и проявления СНА. Тяжелый храп является одним из самых распространенных симптомов СНА. Храп, сопровождающийся апноэ, сопением, удушьем является предиктором развития СНА. Храп, по данным большого популяционного исследования, ассоциировался с развитием избыточной дневной сонливости [5]. У тех, кто храпел 6–7 ночей еженедельно, избыточная дневная сонливость наблюдалась у 39 %, сравнительно с 15 % у тех, кто не храпел вообще. К другим симптомам относят избыточную дневную сонливость, энурез, никтuriю, расстройства памяти, когнитивные расстройства, нарушения настроения, эректильную дисфункцию, утренние головные боли, сухость ротоглотки после пробуждения. Согласно современным представлениям СНА ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, избыточная дневная сонливость может увеличивать риск автотранспортных происшествий, производственных травм, ухудшить работоспособность и снижать качество жизни пациента [9]. Предполагается, что чрезмерная дневная сонливость является последствием фрагментации сна. Доказано, что величина ИДР коррелирует со степенью дневной сонливости [10]. Тем не менее, многие люди с ИДР более 5 не отмечают субъективных симптомов дневной сонливости.

4. Эпидемиология СНА. Данные полисомнографии показали, что у 20 % взрослых людей со средним индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 28 кг/м² отмечается ИДР 5 или более, а у 7 % ИДР составляет 15 и более. По данным R. L. Verrier, СНА поражает от 2 до 4% взрослого населения с США [78]. По результатам другого исследования, более 5 % жителей запад-

ных стран имеют синдром ночного апноэ [78]. По результатам исследования расстройств дыхания Wisconsin Sleep Cohort известно, что главными факторами, которые способствуют прогрессированию заболевания, являются ожирение, пожилой возраст и наличие храпа [6]. Это исследование также показало, что среди лиц с СНА легкой степени тяжести (ИДР от 5 до 15), увеличение массы тела на 10 % в 6 раз увеличивает риск развития СНА средней или тяжелой степени тяжести, и однопроцентное возрастание массы тела ведет к трехпроцентному изменению ИДР [7]. В целом у мужчин риск развития СНА выше, чем у женщин, при этом риск развития СНА у женщин после менопаузы в 4 раза больше, чем до нее [6]. При частоте возникновения эпизодов апноэ 20 или более раз в час, риск смерти резко возрастает, главным образом у людей до 50 лет. Половина смертельных случаев у пациентов с СНА выявляется между полночью и 8 часами утра. 71 % случаев смерти таких пациентов приходится на кардиоваскулярные заболевания [8].

5. Роль хеморефлекса в возникновении СНА. Хеморефлекс играет роль в регуляции вентиляции, вследствие изменения содержания кислорода и углекислого газа в крови. Периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных телах внутренних сонных артерий чувствительны в основном к концентрации кислорода, в то время, как центральные хеморецепторы в основании мозга реагируют на концентрацию углекислого газа и изменения кислотно-основного состояния [11]. Даже у здоровых лиц активность хеморецепторов во время сна снижается, что ведет к небольшому повышению парциального давления углекислого газа в артериальной крови на 2–6 мм. рт. ст. и падению насыщения крови кислородом не более чем на 2 % [12].

У пациентов с СНА, по сравнению со здоровыми людьми, повышена чувствительность периферических хеморецепторов к снижению концентрации кислорода в крови, и, следовательно, к гипоксии [13]. Вместе с повышением чувствительности к гипоксии, возрастает активность симпатической нервной системы [14]. Обратное доказательство этого феномена было получено при использовании у пациентов с СНА без другой соматической патологии ингаляций 100 %-ного кислорода. При этом наблюдалось угнетение симпатической активности, снижение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [15]. Повышенная чувствительность периферических хеморецепторов у пациентов с СНА может объяснить повышение активности симпатической нервной системы во время эпизодов гипоксемии.

У некоторых лиц стимуляция периферических хеморецепторов во время гипоксемии ведет к кровенаполнению мышц и других сосудистых русел, в то время как парасимпатическая активация сердца приводит к развитию брадикардии. Этот феномен назван рефлексом ныряльщика (diving reflex), так как подобные изменения встречаются у ныряющих морских млеко-

питающих. Признаками рефлекса ныряльщика являются периферическая вазоконстрикция с сохранением кровоснабжения мозга и сердца, и брадикардия. Этот защитный механизм позволяет поддерживать гомеостаз во время продолжительных периодов гипоксии при СНА [16].

В дневное время у пациентов с СНА наблюдается повышение активности симпатической нервной системы, повышение ЧСС и вариабельности АД, снижение вариабельности сердечного ритма [17].

Известно, что нарушение функции эндотелия является независимым маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Приступ апноэ вызывает высвобождение вазоактивных веществ, к примеру — эндотелина-1, длительно действующего вазоконстриктора. После 4 часов апноэ во сне, уровень эндотелина-1 в крови возрастает, что сопровождается повышением АД [18]. При этом уровень оксида азота снижается, что создает все условия для прогрессирования дисфункции эндотелия [19]. Нарушение функции дыхания негативно влияет на перфузию миокарда кровью, даже у пациентов без поражения коронарных артерий, что создает условия для развития ишемии миокарда.

Большинство эпизодов ишемии миокарда (более 80 %) наблюдается в REM-фазу сна (фаза быстрых движений глазных яблок), когда происходит максимальное количество приступов апноэ и развивается выраженная гипоксемия. Повышенный уровень аденосина в плазме крови, маркера ишемии миокарда, у пациентов с тяжелым апноэ, связан с гипоксемией. У пациентов с СНА повышен уровень симпатической активности в течение дня. У этих больных максимальная активация вегетативной нервной системы и цифры АД, превышающие дневные показатели, наблюдается преимущественно во вторую NREM (фаза без быстрых движений глазных яблок) и REM-фазу сна. При этом были зафиксированы пики активности симпатической нервной системы в течение последних 10 секунд эпизода апноэ во время второй NREM и REM-фаз сна. Такие данные, по мнению R. L. Verrier с коллегами свидетельствуют о высокой связи СНА и развития сердечно-сосудистых осложнений [78, 20].

6. Фазы сна и СНА. Чтобы полнее понять патогенез СНА и его влияние на заболевания сердечно-сосудистой системы, необходимо рассмотреть структуру сна. Как известно, сон состоит из двух фаз: REM-фаза (фаза быстрых движений глазных яблок) и NREM-фаза (фаза без быстрых движений глаз). REM-фаза занимает у взрослого человека 20 % семичасового сна, а NREM-фаза соответственно 80 %.

Переход от бодрствования в NREM-фазу сна характеризуется колебаниями в вегетативной регуляции дыхания и кровообращения. В норме при переходе ко сну, наблюдается изменение ритма дыхания, сопровождающиеся падением минутной вентиляции и повышением парциального давления углекислого газа в крови [23]. Парциальное давление кислорода в крови также постепенно снижается с углублением степе-

ни сна при переходе от первой до четвертой стадий NREM-сна [24]. На более глубоких уровнях NREM сна, дыхание регулируется метаболическими механизмами, и характеризуется большей равномерностью [25]. Во время прохода всех стадий от бодрствования до четвертой фазы NREM сна, активность парасимпатической нервной системы возрастает, а активность симпатической нервной системы уменьшается (АД, ЧСС, сердечный выброс и сосудистое сопротивление снижаются) [26]. Таким образом, рабочая нагрузка на сердце уменьшается. По мнению ряда исследователей, параллельное снижение активности симпатической нервной системы и частоты дыхания во время перехода от бодрствования ко сну могут свидетельствовать о наличии центральных связей между нейронами в основании мозга, регулирующими дыхание и симпатическую нервную систему [27]. Повышение парасимпатической и снижение симпатической активности способствуют возрастанию чувствительности барорефлекса в течении NREM-фазы сна по сравнению с периодом бодрствования [28].

NREM-фаза сна характеризуется относительной стабильностью деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой и системы автономной регуляции сердца. Спонтанные пробуждения ото сна прерывают это равновесие [29]. Эти эпизоды связывают с резкими перепадами хемочувствительности. Они также сопровождаются гипервентиляцией, большей, чем необходимо при данном парциальном давлении углекислого газа в крови. Внезапные скачки АД и ЧСС превышают дневные показатели, благодаря значительному повышению активности симпатической нервной системы и уменьшению влияния вагуса [30]. Во время перехода от NREM-фазы сна к бодрствованию наблюдается возрастание уровня АД и ЧСС, вследствие повышения активности симпатической нервной системы. Таким образом, пробуждение сопровождается временным состоянием активизации дыхательной и сердечно-сосудистой систем [31, 32].

Во время перехода из NREM в REM-фазу сна наблюдаются дальнейшие колебания активности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Дыхание в REM-фазе сна менее зависимо от метаболических процессов [24, 33]. Возрастает порог вентиляционного ответа, снижается вентиляционный ответ на стимуляцию хеморецепторов, появляется атония скелетных мышц, в том числе дыхательных, что ведет к снижению вентиляции и повышению парциального давления углекислого газа [34, 35]. Это сопровождается нерегулярным ритмом дыхания, преимущественно в фазу сновидений (REM-фаза). В эту фазу так же происходят волнообразные колебания активности симпатической нервной системы, частоты сердечных сокращений, уровня АД, причем величины этих показателей приближаются к их уровням в период бодрствования [36]. Причина диссоциации между ритмом дыхания и активностью симпатической нервной системы в течении REM-фазы сна остается неясной до сих пор.

Как уже указывалось, 85 % времени сна человек проводит в NREM-фазе, в которой происходит релаксация сердечно-сосудистой системы. СНА нарушает это состояние расслабления. Колебания сердечного ритма и АД сохраняются на протяжении 5–7 секунд после окончания эпизода апноэ [37], что совпадает с пробуждением, пиковой вентиляцией и минимальным парциальным давлением кислорода [38]. Эти колебания, вызванные СНА, мешают нормальному снижению АД и ЧСС, и вносят вклад в неблагоприятные изменения в сердечно-сосудистой системе при СНА.

7. Патофизиология и патогенез СНА. В патогенезе апноэ наибольшую роль играют несколько факторов. Среди них: повышенное отрицательное внутригрудное давление, гипоксия и пробуждение.

Наличие неэффективных дыхательных движений является отличительной особенностью СНА. Возрастающее при этом внутригрудное отрицательное давление приводит к повышению давления в левом желудочке. Это вызвано разницей между экстра- и интракардиальным давлением и увеличением постнагрузки без изменения АД [39; 40; 41]. Также возрастает венозный возврат в правый желудочек. Происходящее при этом смещение межжелудочковой перегородки осложняет наполнение левого желудочка [42]. Есть мнение, что высокое внутригрудное отрицательное давление во время апноэ может замедлять расслабление левого желудочка, что осложняет его наполнение в диастолу [43]. Сочетание высокой постнагрузки и сниженной преднагрузки на левый желудочек во время эпизодов апноэ приводит к падению ударного объема [44–48].

Во время обструктивного апноэ проявляются симпатостимулирующие эффекты гипоксии. Максимальная вазоконстрикция и положительный хронотропный эффект, связанный с гипоксией, наблюдаются в вентиляционную фазу сразу же после приступа апноэ и проявляются в увеличении АД и ЧСС [49]. Эти эффекты повышают метаболические запросы миокарда. Более того, гипоксия во время эпизода апноэ может угнетать сократимость сердца [50] и снижать эффективность насосной функции, что в сочетании с индуцированной легочной вазоконстрикцией способствует повышению давления в малом круге кровообращения [48]. Степень десатурации крови кислородом во время эпизода апноэ коррелирует с величиной прироста АД после приступа [51, 52].

Гипоксия может различным образом влиять на ЧСС, в зависимости от наличия или отсутствия воздушного потока, и баланса влияния парасимпатической и симпатической нервных систем. При отсутствии воздушного потока, гипоксическая стимуляция каротидных тел является ваготонической и вызывает брадикардию [53, 54]. И, наоборот, в присутствии потока воздуха, гипоксия вызывает тахикардию. В целом, влияние апноэ на ритм сердца достаточно индивидуально. Эта индивидуальная вариабельность зависит от тяжести гипоксии, чувствительности хеморецепторов и

влиянием гипоксии на вегетативную регуляцию синусового узла [55, 56].

При пробуждении происходят резкие колебания ЧСС и АД различной степени [30]. J. Trinder с соавторами [32] описали увеличение ЧСС и АД во время фазы вентиляции при дыхании Чейн-Стокса, при пробуждении и при сне без пробуждений. Эпизоды пробуждения вызывали незначительное дальнейшее повышение ЧСС и АД. Кроме этого, было показано, что пробуждения сопровождалось резким повышением вентиляции, что предшествовало росту ЧСС и АД. Это показывает, что повышенная вентиляция в конце приступа апноэ способствует активации симпатических нейронов, которые тесно связаны с дыхательными нейронами в стволе мозга [27]. Произвольное периодическое дыхание во время бодрствования вызывает схожие колебания сердечного ритма и АД при отсутствии гипоксии и пробуждений ото сна [57]. Таким образом, пробуждения ото сна играют важную, но не основную роль в развитии колебаний ЧСС и АД после приступа апноэ.

8. Терапия СНА. На сегодняшний день в терапии СНА наибольшее распространение получил метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях. Этот метод был предложен австралийцем К. Салливаном (C. Sullivan) в 1981 г. Он получил название CPAP-терапия (аббревиатура английских слов Continuous Positive Airway Pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях).

9. СНА и гипертензия. Около 3 десятилетий в литературе появляются статьи о связи СНА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также рассматриваются вопросы СНА как системного заболевания. В рамках этого, широко обсуждается роль СНА как фактора, предрасполагающего к развитию артериальной гипертензии (АГ).

Одной из больших работ, свидетельствующих о том, что СНА является предиктором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, является исследование Wisconsin Sleep Cohort Study [58]. У пациентов с нормальными цифрами АД на протяжении 4 лет исследования, нарастание тяжести СНА было независимо связано с прогрессивно возрастающим риском развития АГ. Даже люди с незначительными нарушениями сна (ИДР от 0,1 до 4,9) имеют на 42 % больший риск развития АГ, чем пациенты с ИДР равным нулю. СНА может также негативно влиять на дневной профиль АД.

В исследовании T. Young с соавторами принимали участие 1060 мужчин и женщин от 30 до 60 лет, у которых имел место СНА разной степени тяжести. Исследование показало линейную зависимость уровня АД от ИДР. У пациентов с ИМТ 30 кг/м² и ИДР 15/час времени сна, по сравнению с теми, у кого этот индекс был равен нулю, было обнаружено повышение систолического АД (САД) на 3,6 мм. рт. ст. и возрастание диастолического АД (ДАД) на 1,8 мм. рт. ст. Таким образом, была обнаружена линейная зависи-

мость между расстройствами сна разной степени тяжести и повышением АД, причем в тесной зависимости от такого фактора, как ожирение [62].

В исследовании G. V. Robinson с соавторами также изучалась взаимосвязь между СНА и АГ. Было показано, что важным фактором такой ассоциации является выраженное повышение массы тела у более пожилых пациентов с СНА, с тенденцией к ожирению по мужскому типу с распределением жировых отложений на животе и в верхней половине тела (абдоминальное ожирение). Известно, что этот вид ожирения является одним из главных факторов риска развития АГ, инсулинорезистентности и гипергликемии — так называемого метаболического синдрома [64].

В другом исследовании изучались пациенты с недавно выявленным СНА на предмет наличия АГ [79]. При этом были обследованы 59 пациентов в возрасте в среднем 48 лет с ИМТ 28 кг/м² с подтвержденным диагнозом СНА (ИДР более 15). Уровень АД у этих пациентов при предыдущих рутинных измерениях был нормальным, и они не принимали антигипертензивных препаратов. Им проводились ЭХО-КГ, 24-часовой мониторинг АД и проба на чувствительность барорефлекса. Было показано, что у 42 % пациентов выявлялась клинически значимая АГ, причем у 58 % пациентов это была дневная гипертензия, а у 76 % — ночная. У всех пациентов с повышенным АД в течение дня, также обнаружилась и ночная АГ. У 80% из этих больных АГ была зарегистрирована либо во время клинического обследования, либо при 24-часовом мониторинге АД. Степень дыхательных расстройств (оценивалось по ИДР) была значительно выше у пациентов с СНА, у которых наблюдалась изолированная диастолическая АГ по сравнению с пациентами с нормальным АД. Отмечено значительное снижение чувствительности барорефлекса при повышении тяжести СНА: так, пациенты с изолированной диастолической АГ демонстрировали падение барорефлекторной чувствительности.

Среди пациентов с СНА в 23 % случаев (исследование IPNAF study) и в 24% случаев (исследование PAMELA) была обнаружена ранее клинически недиагностированная АГ.

В исследовании J. P. Baguet с соавторами также было показано, что прежде всего необходимо ориентироваться на уровень диастолического АД у пациентов с СНА, так как систолическое АД часто остается без изменений.

Таким образом, было показано, что диастолическая гипертензия, особенно в дневное время, это довольно специфический признак АГ, ассоциированной с СНА [63].

Еще одним исследованием СНА, как фактора риска АГ, была работа P. Lavie с соавторами, в котором приняли участие 2677 пациентов с предположительным диагнозом СНА. В результате исследования были получены данные о том, что около 40 % пациентов из этой популяции имели стойкое повышение АД

(основываясь либо на анамнестических данных, либо на данных измерения АД непосредственно после пробуждения). Это исследование также подтвердило, что вклад СНА в развитие АГ не зависел от сопутствующих причин, таких, как ожирение. Было рассчитано, что каждый эпизод апноэ во время одного часа сна добавляет около 1 % к риску развития гипертензии [65]. В других исследованиях эта цифра была выше и составляла 4 % [58,62]. Причиной таких значительных различий с данными других исследователей может быть то, что в данной группе обследуемых было большое количество пациентов с тяжелым храпом, индекс апноэ-гипопноэ которых был меньше 10.

По результатам исследования Р. Lanfranchi с соавторами, даже на первый взгляд здоровые пациенты с СНА, без заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе, имеют незначительные, но очень специфические изменения в регуляции сосудистого тонуса на нескольких уровнях, включая нервные, гуморальные механизмы и изменения эндотелия сосудов. Эти нарушения могут воздействовать негативно даже на не измененные вазопротекторные механизмы, способствуя в будущем эволюции клинически значимых функциональных и структурных изменений сосудов, которые вызовут АГ или ишемическую болезнь сердца. Авторы показали, что эффективное лечение СНА помогает снизить уровень АД, а следовательно и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с АГ [68].

Еще одним исследованием, посвященным изменениям АД у пациентов с СНА, была работа С. Planes с соавторами, в которой было показано, что индуцируемые СНА колебания гемодинамических показателей во время сна могут ухудшать деятельность сердечно-сосудистой системы. У пациентов с СНА изучалась взаимосвязь уровня дневного АД и вариабельности АД во время сна. 29 пациентов с недавно диагностированным СНА были разделены на 3 группы: лица с нормальным уровнем АД (по результатам предшествующих рутинных измерений) в возрасте до 50 лет, нелеченные лица с АГ этого же возраста, лица с нормальным уровнем АД в возрасте старше 50 лет. В результате исследования выяснилось, что повышение АД во время приступа апноэ было значимо выше у лиц с установленной АГ, чем у лиц с нормальным АД в возрасте до 50 лет (в среднем 50,3 против 30,7 мм. рт. ст.), также как и вариабельность АД во время сна (19,6 против 11,1). Вариабельность АД не увеличивалась значимо у лиц с нормальным АД старшего возраста [69].

10. СНА и сердечная недостаточность. По результатам статистических данных известно, что около 10 % пациентов с сердечной недостаточностью страдают СНА [59]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что ночной отек верхних дыхательных путей у пациентов с сердечной недостаточностью может предрасполагать к развитию СНА, мешая нормальному дыхательному акту [62]. По неясным причинам,

пациенты с сердечной недостаточностью в комплексе с СНА предъявляют меньше жалоб на дневную сонливость — основной клинический симптом СНА [63].

11. СНА и нарушения ритма сердца. В литературе имеется достаточное количество исследований связи СНА с аритмиями сердца. Наиболее масштабным исследованием связи СНА с сердечным ритмом было проведено Guilleminault, оно включало 400 пациентов.

По данным этого исследования в 48 % случаев обнаруживались различные нарушения ритма и проводимости сердца. Во время приступов апноэ у 8–11 % обследованных наблюдались блокады на различном уровне с эпизодами асистолии от 2,5 до 13 секунд [38]. Всего приступы брадиаритмий обнаруживались у 18 % пациентов с СНА [71].

В исследовании И. Воронина и А. Белова принимали участие 32 больных в возрасте от 28 до 70 лет. Критерием отбора стало обнаружение различных нарушений сердечной проводимости при проведении суточного мониторинга ЭКГ. У пациентов рассчитывались следующие показатели: средняя, максимальная и минимальная ЧСС в дневное и ночное время; циркадный индекс (соотношение среднего дневного ЧСС к среднему ночному ЧСС); индекс экстремальности сердечного ритма (соотношение максимальной и минимальной ЧСС); продолжительность максимальной асистолии желудочков; индекс апноэ-гипопноэ и степень десатурации. В результате проведенного исследования обнаружилось, что у пациентов с нарушениями сердечной проводимости и СНА была более выражена нестабильность сердечного ритма во время сна и тогда же выявлялись более продолжительные периоды асистолии. Для этих пациентов было характерно уменьшение частоты сердечных сокращений в момент прекращения дыхания. Авторы полагают, что основной причиной развития брадикардии явилась артериальная гипоксемия во время приступа апноэ [68].

Во время другого исследования теми же авторами изучались спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с СНА и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. В исследование было включено 26 больных, у которых были выявлены существенные нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма. Это проявлялось в снижении спектральной мощности всех частот сердечного ритма и дисбалансом активности симпатической и парасимпатической нервной системы. Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с ИДР больше 20 [69].

В исследовании Simantirakis с соавторами было отмечено развитие тяжелых брадиаритмий у пациентов с СНА, и изучалось влияние СПАР-терапии на сердечный ритм. По данным исследователей чаще всего у больных с СНА встречаются синоатриальные, атриовентрикулярные блокады, остановка синусового узла и, значительно реже — суправентрикулярные

или желудочковые аритмии. В результате данного исследования удалось выяснить, что у пациентов с СНА тяжелой или средней степени тяжести отмечаются частые эпизоды брадикардии и асистолии, остановка синусового узла или полная блокада сердца преимущественно во время сна. Также выяснилось, что эти брадиаритмии отличаются высокой вариабельностью, и тяжесть их проявления зависит от ИМТ, ИДР и уровня насыщения крови кислородом во время полисомнографического обследования [70].

H. Becker с соавторами в своем исследовании с 239 пациентами выявил блокады сердца у 20 % пациентов с тяжелым СНА и в 7,5 % пациентов в общей группе больных с СНА. Авторы сделали вывод о том, что апноэ является триггерным фактором развития нарушений ритма, так как эпизоды брадикардии и синусовые паузы наблюдались у пациентов преимущественно во время сна [72].

Несмотря на влияние антропометрических факторов, которые коррелировали с частотой развития нарушений ритма, авторы отмечают повышение рефлекса блуждающего нерва, как потенциальный механизм, влияющий на эпизоды аритмий, обусловленные комбинацией гипопноэ и гипоксии. При малом количестве исследований по данному вопросу, авторы считают, что вагус-обусловленный патофизиологический (т.е. функциональный) механизм играет ключевую роль в развитии данного расстройства, большую, чем морфологические изменения проводящей системы сердца. Эпизоды тахикардии были отмечены в гораздо меньшем количестве случаев, и СРАР-терапия не оказывала на них существенного влияния [72].

M. Audin с соавторами анализировал функции автономной регуляции деятельности сердца у пациентов с СНА. Было обследовано 36 пациентов, которые были разделены на 2 группы, в зависимости от тяжести СНА. Первая группа из 19 пациентов с ИДР меньше 20, и вторая группа из 17 пациентов с ИДР больше 20. Всем участвующим в исследовании было проведено 24-часовое мониторирование ЭКГ с последующим анализом вариабельности сердечного ритма. Частые или повторяющиеся желудочковые аритмии (30 и более преждевременных сердечных сокращений в час) были зарегистрированы у 42 % пациентов с СНА и у 25 % исследуемых контрольной группы. Показатели вариабельности сердечного ритма были нарушены в обеих группах пациентов с СНА по сравнению с контрольной группой, за исключением высокочастотных показателей. Соотношение низкочастотных к высокочастотным составляющим показателей вариабельности сердечного ритма было значительно выше во второй группе, чем в первой и контрольной группах. Изменения в балансе автономной системы сердца ряд авторов считают одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СНА. Повторяющиеся эпизоды апноэ влияют на колебания АД и сердечного ритма, что сопряжено с повышением кардиоваскулярной заболеваемости. По мнению ав-

торов, это может быть вызвано недостаточной активностью парасимпатической нервной системы. Таким образом, повышение симпатической активности, сопровождающееся увеличением ЧСС, может быть физиологическим триггером, запускающим каскад кардиоваскулярных реакций [73].

T. Shuomi с соавторами показал повышение очень низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма у пациентов с СНА. Пик ультранизких частот появлялся во время эпизодов апноэ у пациентов с наибольшей степенью тяжести СНА и обычно исчезал после лечения, и, возможно, был связан с гипоксемией. Авторы согласны с данными других исследователей, в том, что нарушения вариабельности сердечного ритма связана со степенью тяжести СНА. Исследователи полагают, что ухудшение деятельности автономной системы сердца у пациентов с СНА не может объясняться одной причиной. По их мнению, это скорее результат действия нескольких факторов, которые включают: нарушения дыхания, изменения нейрогуморальной регуляции связанные с физической активностью, структурные и функциональные нарушения в синоатриальном узле [74].

R. Kanagala с коллегами было показано, что среди пациентов с СНА, подвергшихся кардиоверсии отмечается высокое количество рецидивов фибрилляции предсердий. Рецидивирующее течение аритмии у нелеченных пациентов с СНА наблюдалось вдвое чаще, чем у тех, которым проводилась СРАР-терапия в течение года наблюдения [75].

Наблюдение за 112 больными с СНА показало, что у этих пациентов повышен риск внезапной смерти во сне, связанной с кардиоваскулярными событиями. В половине случаев смерть наступила с 22 до 6 часов. В ряде наблюдений была продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью СНА и риском внезапной смерти. Риск смерти у пациентов с тяжелым СНА был на 40 % выше [80].

12. СНА и дислипидемии. Важной проблемой, отраженной во многих литературных источниках, является связь СНА с нарушениями биохимических показателей крови пациентов. Одним из наиболее значимых нарушений, наблюдаемых у больных с СНА является дислипидемия.

В работе J. Borgel с соавторами исследовалась взаимосвязь СНА с таким фактором кардиоваскулярного риска, как дислипидемия. При этом анализировались эффекты СНА и его терапии на концентрацию липидов в сыворотке крови 470 пациентов с СНА. Гиперлипидемия считается одним из главных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. В данном исследовании изучались пациенты с разной степенью тяжести СНА и влияние СРАР-терапии на уровень липопротеидов сыворотки крови, без липидснижающей терапии. В результате исследования выяснились следующие закономерности: частота приступов апноэ и гипопноэ независимо связана со снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови; СРАР-терапия приводит

ла к повышению уровня ЛПВП на 5,8 % за 6 месяцев лечения. Было также показано позитивное влияние СРАР-терапии на уровень триглицеридов крови (ТГ). Снижение уровня ТГ и увеличение уровня холестерина ЛПВП коррелировали с уменьшением ИДР.

В ряде исследований изучалось влияние приема альфа- и бета-блокаторов на уровень ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у больных с СНА: празозин способствовал повышению уровня ЛПВП и снижал уровень ТГ, а пропранолол и метопролол способствовали повышению уровня ТГ и снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови. Более того, адреналин и кортизол, уровни которых повышены у пациентов с СНА, снижали выработку фермента липопротеин-липазы, который играет ключевую роль в метаболизме ЛПВП. Эти исследования показали, что при СНА, как и при других заболеваниях с хронически повышенной симпатической активностью, наблюдается снижение уровня ЛПВП, и возрастать уровень ТГ в сыворотке крови.

Патофизиологический механизм модификации метаболизма липидов при СРАР-терапии не до конца изучен. С одной стороны, снижение активности симпатoadреналовой системы может приводить к улучшению липидного профиля сыворотки крови, а с другой стороны, эффективное лечение СНА может приводить к повышению физической активности и уменьшению субъективных жалоб на сонливость на протяжении дня. Также хорошо известно, что физическая активность положительно влияет на уровни липопротеидов сыворотки крови. Исследование J. Borgel с коллегами не показало, что терапия СНА достоверно снижает количество осложнений ишемической болезни сердца, но его результаты демонстрируют, что такая терапия снижает риск развития этой патологии [76].

13. СНА и метаболический синдром. Выяснилось, что у пациентов с СНА чаще возникает инсулинорезистентность и сахарный диабет, чем в основной популяции [21]. Развитие инсулинорезистентности может быть связано с прерыванием сна и сопутствующей активацией симпатической нервной системы у пациентов с СНА [22].

Последние данные свидетельствуют о том, что нарушения сна могут не только приводить к прибавке веса у пациентов, но также сами по себе могут вызывать развитие инсулинорезистентности и метаболического синдрома. В Китае проводилось исследование на 270 последовательно взятых людях, которые не имели в анамнезе сахарного диабета, и были оценены при помощи полисомнографии. У 185 из них был обнаружен СНА (с ИДР ≥ 5) [82]. У пациентов с СНА уровень глюкозы натощак был выше ($p = 0,001$), они были старше и были более полные. Как ожирение, так и нарушенное дыхание во сне (оценивалось по ИДР и минимальному насыщению крови кислородом) были независимыми предикторами инсулинорезистентности. Ассоциации между СНА и инсулинорезистентностью наблюдались в группе исследуемых как с избыточной массой тела, так и без нее.

В более раннем исследовании были показаны интересные результаты. Автор наблюдал 32 лиц с недавно диагностированным СНА [83]. Группе пациентов с СНА была противопоставлена контрольная группа из 32 здоровых лиц того же возраста и с сопоставимым ИМТ. Несмотря на более высокий уровень лептина у пациентов с избыточной массой тела и СНА, в сравнении с пациентами с избыточной массой тела из контрольной группы, пациенты с СНА набрали больший вес за год, предшествующий исследованию. Таким образом, пациенты с СНА вероятно были резистентны к эффекту лептина, связанному с потерей веса.

Другое исследование включило 30 пациентов с ИМТ $38,6 \text{ кг/м}^2$ и ИДР 40,5 за час ночного сна, которым проводился пероральный глюкозо-толерантный тест [84]. Группы контроля состояли из 27 здоровых лиц с сопоставимым ИМТ и 20 лиц с нормальной массой тела. Индекс чувствительности к инсулину был значимо ниже у больных с СНА, чем у людей с избыточной массой тела и нормальной массой тела. Пациенты с СНА склонны к развитию инсулинорезистентности независимо от степени ожирения и вида отложения жировой ткани.

14. СНА и воспаление. Преходящая гипоксия и фрагментация сна, которые характерны для СНА, могут влиять на воспаление и иммунный ответ, а т.е., в свою очередь, влияют на развитие и прогрессирование атеросклероза, а следственно и ишемической болезни сердца.

L. Dougovskaya с соавторами проводили исследование для выявления влияния СНА на выработку и изменения CD8⁺ субпопуляции Т-лимфоцитов, которые, вероятно, принимают участие в развитии атеросклероза. Было показано, что СНА непосредственно связан с повышением кислородного голодания и активацией клеточного иммунитета. В частности, было показано, что у пациентов с СНА были активированы циркулирующие моноциты и гамма-, сигма- Т-лимфоциты, которые характеризуются цитотоксичностью к клеткам эндотелия и гладкомышечным клеткам. Возможно, что эти нарушения вносят свой вклад в развитие атеросклероза. Среди CD8⁺ Т-лимфоцитов выделяют 2 субпопуляции: CD8 dim и CD8 bright. Самая высокая цитотоксичность обнаруживается в популяциях, которые также продуцируют рецепторы к естественным киллерам (natural killers) CD56 и CD16. Эти CD8⁺ CD56⁺ Т-лимфоциты содержат большое количество перфорина, чем объясняется их высокая цитотоксичность. В этом исследовании описывались влияния стимулирующих (CD56 CD16) и ингибирующих (NKB1) рецепторов к естественным киллерам, и выделение перфорина — маркера цитотоксичности в CD8⁺ Т-лимфоцитах у пациентов с СНА. Чтобы удостовериться, что выявленные закономерности были обусловлены именно СНА, а не другими причинами, проводилось повторное определение после проведения СРАР-терапии у этих пациентов. В результате исследования обнаружили следующие закономерности: экспрессия 2 NK-рецепторов (CD56 и CD16) была выше в

CD8+ Т-лимфоцитах пацієнтів з СНА; експресія НК-рецепторів і перфорину коррелює з вірослою цитотоксичністю CD8+ Т-лимфоцитів проти клеток-мишеней. СРАР-терапія значимо вплила на експресію CD8-рецепторів — зменшала стимуляцію CD56-рецептора і збільшувала стимуляцію NKВ1-інгібіруючого рецептора. Ети фактори, по мненню авторів, можуть приводити до розвитку атеросклероза, чем, можливо, і об'ясняється вірослоєння серцево-судинних захворювань среди пацієнтів з СНА [77].

Висновки

1. СНА залишається важливою проблемою системи здровоохоронення по причині високого ризику розвитку численних ускладнень.

2. При аналізі патофізіологічних механізмів, обумовлюючих і супроводжуючих СНА, стає очевидною його важлива роль в розвитку і прогресуванні патології серцево-судинної системи.

3. Необходимо далі дослідження для виявлення степені важливості апноє, порушень газового складу крові, пробуджень, змінення структури сна в генезі розвитку кардіоваскулярних захворювань. Додаткові відомості дозволять глибше і точніше розібратися в поєднаних патологічних станах, які супроводжують СНА і оптимізувати лікування хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults* / Young T, Palta M, Dempsey J. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328(17). — P. 1230–1235.
2. *Синдром обструктивного сонного апноє* / под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшиной — К.: Принт-Експрес, 2003. — 240 с.
3. *Phillipson E. A., Bowes G. Control of breathing during sleep. Handbook of physiology: Control of breathing.* Bethesda, MD: Williams & Wilkins. — 1986. — Vol. 2. — P. 649–687
4. *International classification of sleep disorders 780.53* — Vol. 2. — P. 52–58.
5. *Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency?* / D.J. Gottlieb, Q. Yao, S. Redline et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 2. — P. 1512–1517.
6. *Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 1217–1239.
7. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing* / Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 3015–3021.
8. *Waller P.C., Bhopal R.S. Is snoring a cause of vascular disease* // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 143–146.
9. *Teran-Santos J., Jimenes-Gomes A., Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander.* // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 847–851.
10. *Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. Sleep Heart Health Study* / Gottlieb D. J., Whitney C. W., Bonekat W. H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 502–507.
11. *Somers V. K., Dyken M. E., Clary M. P., Abboud F. M. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea* // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 1897–1904.
12. *Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca²⁺-activated force by inorganic phosphate* / Kusuoka H., Weisfeldt M. L., Zweier J. L. et al. // *Circ. Res.* — 1986. — Vol. 59. — P. 270–282.
13. *Van den Aardeweg J. G., Karemaker J. M. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia* // *J. Appl. Physiol.* — 1992. — Vol. 72. — P. 821–827.
14. *Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea* / Shneider H., Schaub C.D., Chen C.A. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — Vol. 88. — P. 1093–1102.
15. *Daly M. B., Scott M. J. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog* // *J. Physiol.* — 1958. — Vol. 144. — P. 148–166.
16. *Obstructive sleep apnea* / Sean M. Caples, Apoor S. Gami et al. // *Annals of Internal Medicine.* — Vol. 142. — P. 187–197.
17. *Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea* / Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C. et al. // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1071–1077.
18. *Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure* / Phillips B. G., Narkiewicz K., Pesek C. A. et al. // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 61–66.
19. *Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure* / Ip M. S., Lam B., Chan L. Y. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — P. 2166–2171.
20. *Association of sleep apnea with myocardial infarction in men* / Hung J., Whitford E.G., Parsons R.W. et al. // *Lancet* — 1990. — Vol. 336. — P. 261–264.
21. *Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men* / Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katzel L.I. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 677–682.
22. *Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function* // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1435–1439.
23. *Trinder J. Respiratory and cardiac activity during sleep onset.* In: Bradley T. D., Floras J. S., editors. *Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease.* New York: Marcel Dekker. — 2000. — P. 337–354.
24. *Phillipson E.A. Control of breathing during sleep* // *Am. Rev. Respir. J.* — 1978. — Vol. 118. — P. 909–939.
25. *Activity of respiratory neurons during NREM sleep* / Orem J., Osorio I., Brooks E., Dick T. // *J. Neurophysiol.* — 1985. — Vol. 54. — P. 1144–1156.
26. *Khatri I.M., Freis E.D. Hemodynamic changes during sleep* // *J. Appl. Physiol.* — 1967. — Vol. 22. — P. 867–873.
27. *Guyenet P. G. Lower brainstem mechanisms of respiratory integration* In: Bradley T.D., Floras J.S., editors. *Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease.* New York: Marcel Dekker. — 2000. — P. 61–98.
28. *Conway J., Boon N., Jones J.V., Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousals* // *Hypertension.* — 1983. — Vol. 5. — P. 746–748.
29. *Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man* / Hornyak M., Cejnar M., Elam M. et al. // *Brain.* — 1991. — Vol. 114. — P. 1281–1295.

30. *Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs* / Horner R.L., Brooks D., Kozar L.F. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1995. — Vol. 79. — P. 151–162.
31. *The ventilatory response to arousal from sleep is not fully explained by differences in CO₂ levels between sleep and wakefulness* / Horner R.L., Rivera M. P., Kozar L.F., Phillipson E.A. // *J. Physiol.* — 2001. — Vol. 534. — P. 881–890.
32. *Pathophysiological interactions of ventilation, arousals and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure* / Trinder J., Merson R., Rosenberg J.I. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — P. 808–813.
33. *Orem J. Neuronal mechanisms of respiration in REM sleep* // *Sleep.* — 1980. — Vol. 3. — P. 251–267.
34. *Chandler S.H., Chase N.M., Nakamura Y. Intracellular analysis of synaptic mechanisms controlling trigeminal motoneuron activity during sleep and wakefulness* // *J. Neurophysiol.* — 1980. — Vol. 44. — P. 359–371.
35. *Phillipson E.A., Bowes G. Control of breathing during sleep* // *Handbook of physiology control of breathing.* Bethesda: Williams & Wilkins. — 1986. — Vol. 2. — P. 649–689.
36. *Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep* / Snyder F., Hobson J.A., Morryson D.F., Goldfrank F. // *J. Appl. Physiol.* — 1964. — Vol. 19. — P. 417–422.
37. *Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep* / Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J. S. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 85. — P. 714–719.
38. *Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas* / Ringler J., Basner R.C., Shannon R. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1990. — Vol. 69. — P. 2143–2148.
39. *White S.G., Fletcher E. C., Miller C.C. Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates.* // *J. Appl. Physiol.* — 1995. — Vol. 79. — P. 323–330.
40. *Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal* / O'Donnel C.P., Ayuse T., King E.D. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1996. — Vol. 80. — P. 773–781.
41. *Chen L., Scharf S.M. Comparative hemodynamic effects of periodic obstructive and simulated central apneas in sedated pigs* // *J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 83. — P. 485–494.
42. *Leftward septal displacement during right ventricular loading in man* / Brinker J.A., Weiss J.L., Lappe D.L. et al. // *Circulation* — 1980. — Vol. 61. — P. 626–633.
43. *Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation* / Virolainen J., Ventila M., Turto H., Kupari M. // *J. Appl. Physiol.* — 1995. — Vol. 79. — P. 455–460.
44. *Bradley T.D. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea* // *Clin. Chest Med.* — 1992. — Vol. 13. — P. 459–479.
45. *Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure* / Hall M.J., Ando S., Floras J.S., Bradley T.D. // *J. Appl. Physiol.* — 1998. — Vol. 85. — P. 1476–1484.
46. *Obstructive sleep apnea and cardiac index* / Guilleminault C., Motta J., Mihm F., Melvin K. // *Chest.* — 1986. — Vol. 89. — P. 331–334.
47. *Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea* / Tolle F.A., Judy W.V., Yu P.L., Markand O.N. // *J. Appl. Physiol.* — 1983. — Vol. 55. — P. 1718–1724.
48. *Stoohs R., Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome.* // *J. Appl. Physiol.* — 1992.
49. *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea* / Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 1897–1904.
50. *Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca²⁺-activated force by inorganic phosphate* / Kusuoka H., Weisfeldt M.L., Zweier J.L. et al. // *Circ. Res.* — 1986. — Vol. 59. — P. 270–282.
51. *Shepard J. W., Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep* // *Clin. North Am.* — 1985. — Vol. 69. — P. 1243–1264.
52. *Van den Aardweg J.G., Karemaker J.M. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia* // *J. Appl. Physiol.* — 1992. — Vol. 72. — P. 821–827.
53. *Daly Md. B., Scott M. J. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog.* // *J. Physiol.* — 1958. — Vol. 144. — P. 148–166.
54. *Daly Md. B., Scott M.J. The cardiovascular responses to stimulation of the carotid chemoreceptors in the dog* // *J. Physiol.* — 1963. — Vol. 165. — P. 179–197.
55. *Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men.* / Douglas N.J., White D.P., Weil J.V. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1982. — Vol. 125. — P. 286–289.
56. *Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body.* / Sato F., Nishimura M., Shinano H., Saito H. et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 274–281.
57. *Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing* / Lorenzi-Filho G., Dajani H.R., Leung R.S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 1147–1154.
58. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension* / P.E. Peppard, T. Young, M. Palta et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1378–1384.
59. *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations* / Javaheri S., Parker T.J., Liming J.D., Corbett W. S., Nishiyama H., Wexler L. et al. // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 2154–2159.
60. *Shepard J. W. Jr, Thawley S.E. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea* // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — Vol. 141. — P. 1350–1355.
61. *Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea* / Kaneko Y., Floras J., Usui K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1233–1241.
62. *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension* / Young T., Peppard P., Palta M. et al. // *Archives of Internal Medicine.* — 1997. — Vol. 157.
63. *Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients* / Jean-Phillipe Baguet, Laure Hammer, Patrick Levy, Helene Pierrr // *Journal of Hypertension.* — 2005. — Vol. 23. — P. 521–527.
64. *Robinson G.V., Stradling J.R., Davies R. J.O. Obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome and hypertension* // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1089–1094.
65. *Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study* // *B.M.J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 479–482.
66. *Lanfranchi P., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and vascular disease* // *Respir. Res.* — 2001. — Vol. 2. — P. 315–319.
67. *Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects* / Planes C., Leroy M., Fayet G. et al. // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 20. — P. 151–157.
68. *Воронин И.М., Белов А.М. Синдром обструктивного апноэ и гипопноэ сна у больных с брадиаритмиями* // *Вестник аритмологии.* — 1999. — №12.
69. *Воронин И.М., Белов А.М. Математический анализ сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ и гипопноэ во время сна* // *Вестник аритмологии.* — 2000. — №20.
70. *Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment* / Simantirakis E. N., Schiza S. I., Marketou M. E. et al. // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1070–1076.
71. *Guilleminault C., Connolly S.J., Winkle R.A. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients*

- with sleep apnea syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 52. — P. 490–494.
72. *Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure* / Becker H., Brandenburg U., Peter J. H., Von Wichert P. // *Am. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151. — P. 215–219.
 73. *Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea* / Mustafa Aydin, Remzi Altin, Ali Ozeren et al. // *Tex. Heart Inst. J.* — 2004. — Vol. 31. — P. 132–136.
 74. *Shuomi T., Guilleminault C. Leftward shift of interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome* // *Chest.* — 1991. — Vol. 100. — P. 894–902
 75. *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation* / Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A. et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 2589–2594.
 76. *Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels* / Borgel J., Sanner B. M., Bittlinsky A. et al. // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 121–127.
 77. *Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea* / Dougovskaya L., Lavie P., Hirsh M., Lavie L. // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 820–828.
 78. *Verrier R. L., Mittleman M. A. Life-threatening cardiovascular consequences of anger in patients with coronary heart disease* // *Cardiology Clinics.* Philadelphia W. B. Saunders. — 2000. — Vol. 14. — P. 289–307.
 79. *Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients* / Jean-Philippe A. Baguet, Laure A. Hammer, Patrick B.C. Levy et al. // *Journal of Hypertension.* — 2005. — Vol. 23. — P. 521–527.
 80. *Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea* / Apoor S. Gami, Daniel E. Howard, Eric J. Olson, Virend K. Somers // -2005. — Vol. 12. — P. 1206–1214.
 81. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults* / Young T, Palta M, Dempsey J. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328(17). — P. 1230–1235.
 82. *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance* / Ip MS, Lam B, Ng MM. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165(5). — P. 670–676.
 83. *Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea* / Philips BG, Kato M, Narkiewicz K. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279(1). — P. 234–237.
 84. *Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables* / Tassone F., Lanfranco F., Gianotti L. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 59 (3). — P. 374–379.

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЕ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.В. Михеева

Резюме

В статье приведено определение, диагностические критерии синдрома ночного апное (СНА) согласно последней международной классификации расстройств сна, симптомы и проявления, эпидемиология, патофизиологические механизмы развития СНА. Рассмотрены вопросы связи СНА и заболеваний сердечно-сосудистой системы. По результатам исследования Wisconsin Sleep Cohort Study СНА является предиктором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. У пациентов с нормальными цифрами АД на протяжении 4-х лет исследования, нарастание тяжести СНА было независимо связано с прогрессивно возрастающим риском развития артериальной гипертензии (АГ). Люди с даже незначительными нарушениями сна имеют на 42 % больший риск развития АГ, чем пациенты без нарушений сна. Приведены данные других исследований, показавший линейную зависимость уровня АД от индекса дыхательных расстройств, взаимосвязь СНА и АГ. Рассмотрены вопросы связи СНА и сердечной недостаточности, СНА и нарушений ритма сердца. Представлена информация о взаимосвязи СНА и нарушений биохимических показателей крови, одним из наиболее значимых нарушений, наблюдаемых у больных СНА, является дислипидемия, рассмотрены звенья, объединяющие СНА и метаболический синдром, СНА и воспаление и иммунный ответ.

SYNDROME OF NIGHT APNEA AND IT'S ROLE IN DEVELOPMENT AND PROGRESS OF CARDIO-VASCULAR DISEASES

K.V. Mikheeva

Summary

Article contains definition, diagnostic criteria of syndrome of night apnea (SNA) according modern international classification of sleep disorders, symptoms and manifestations, epidemiology, pathophysiological mechanisms of SNA. Analyzed questions as to the links of SNA and cardio-vascular diseases. According results of Wisconsin Sleep Cohort Study, SNA is a predictor of the development of cardio-vascular diseases. In patients with normal figures of arterial pressure (AP) during 4 years of investigation raise of severity of SNA was independently bonded with risk of the development of arterial hypertension (AH). Patients with insignificant sleep disturbances have on 42 % higher risk of AH vs persons with no sleep violations. Added data of other studies, that showed linear dependence of AH level and respiratory disturbances index, interrelation of SNA and AH. Viewed questions as to the connection of SNA and cardiac insufficiency, SNA and disorder of heart rhythm. Presented information about correlation of SNA and pathologic changes in blood biochemistry; dyslipidemia is one of the most frequent pathology in patients with SNA, viewed links, which combine SNA and metabolic syndrome, SNA and inflammation and immune response.