



Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным
ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Методические рекомендации

ISBN 978-5-906841-88-9



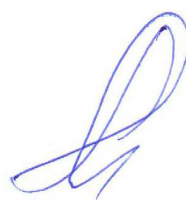
www.nrcerm.ru
E-mail: medicine@nrcerm.ru

Санкт-Петербург
2016

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МЧС России
Заслуженный врач РФ
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

«09» июня 2016 г.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ И ЕГО РОЛЬ В
РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2016

УДК 612.063

Синдром обструктивного апноэ во сне и его роль в развитии цереброваскулярной патологии / под редакцией С.С. Алексанина // Методические рекомендации. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2016. – 49 с.

Авторы: д.м.н. Тихомирова О.В., Кожевникова В.В., к.м.н. Ломова И.П., д.б.н. Зыбина Н.Н.

В методических рекомендациях представлены алгоритмы инструментальных и лабораторных методов исследования сотрудников МЧС России с первичным храпом и синдромом обструктивного апноэ во сне. Раскрыты особенности использования полисомнографического обследования, ультразвукового исследования сосудов головного мозга. Представлены критерии для оценки состояния липидного обмена, системы гемостаза и маркеров метаболического синдрома. Предложены методы исследования когнитивной и эмоциональной сферы. Рекомендации разработаны в ходе выполнения НИР «Синдром обструктивного апноэ во сне и его роль в развитии цереброваскулярной патологии у сотрудников МЧС России». (НИР «Апноэ-Ц» п. 1-1-5.2-2/Б2 плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2015 год и направлений перспективных научных исследований до 2020 года, утвержденного приказом МЧС России от 19.12.2014 № 712, с изменениями утвержденными приказом МЧС России от 28.09.2015 № 519.

Методические рекомендации предназначены для медицинских учреждений МЧС России в качестве методических рекомендаций для практического применения, а также в образовательном процессе для подготовки аспирантов, ординаторов, врачей, проводящих диспансеризацию и оказывающих специализированную помощь спасателям и сотрудникам ФПС ГПС МЧС России.

Рецензенты:

Бацков С.С. – главный гастроэнтеролог МЧС России, заведующий клиническим отделом гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор;

Калинина Н.М. – главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, д.м.н., профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Введение	
Глава 1.	Патофизиологические механизмы развития цереброваскулярной патологии у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне	6
Глава 2.	Методы исследования	24
Глава 3.	Алгоритм диагностики и лечения нарушений дыхания во сне (критерии оценки и интерпретация результатов обследования)	25
Заключение	44
Литература	47

Введение

Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) составляет в среднем 22 % (диапазон 9 - 37%) среди мужчин и 17% (диапазон 4 – 50%) среди женщин по данным 11 популяционных исследований, опубликованных с 1993 по 2013 гг. [1]. Выявлена отчетливая закономерность постоянного увеличения распространенности СОАС. Одной из основных причин такого роста является увеличение населения с избыточным весом, так как ожирение является одной из основных причин нарушений дыхания во сне, а распространенность СОАС среди пациентов с индексом массы тела более 28 составляет 41% [2]. Синдром обструктивного апноэ во сне можно рассматривать как осложнение храпа, когда дыхательные пути во время сна суживаются до такой степени, что воздух перестает проходить через глотку, что приводит к снижению содержания кислорода крови и кислородному голоданию всех органов и тканей организма. Высказывается предположение, что ремитирующая гипоксия, ассоциированная с СОАС, определяет активацию свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления и гиперактивность симпатической нервной системы, что приводит к поражению сосудистой стенки и развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Ряд исследований доказывают влияние ремитирующей гипоксии на развитие атеросклероза, однако сведения о параметрах сатурации, определяющих прогрессирование атеросклероза противоречивы [4, 5, 6]. Выявлена зависимость между СОАС и различными компонентами метаболического синдрома [7]. СОАС значительно повышает риск развития гипертонической болезни, аритмий, инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин [8].

В руководстве для врачей представлены обобщенные результаты обследования 170 сотрудников МЧС, имевших жалобы на храп. В результате комплексного обследования, включавшего полисомнографию, нейропсихологическое тестирование, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга и лабораторную диагностику выявлена высокая

распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне, ассоциированного с ожирением, гипертонической болезнью, нарушением метаболизма, микроциркуляции, снижением дневной работоспособности и когнитивных функций. Предложен алгоритм обследования пациентов с храпом и рекомендации по дифференцированному лечению. Оценены результаты хирургического лечения и СИПАП терапии. Выявлено, что только часть пациентов следовала предложенным рекомендациям и эффективность терапии в этих случаях была высокой. Большая часть пациентов не проводила необходимого лечения, что определило прогрессирование, как нарушений дыхания во сне, так и связанных с ними цереброваскулярных заболеваний.

ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

Нарушения дыхания во сне являются широко распространенными, часто не диагностируются и в тоже время приводят к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нарушения дыхания во сне бывают 2 типов – центральное и обструктивное апноэ. Центральное апноэ связано с нарушением работы центра вдоха, расположенного в стволе головного мозга и встречается относительно редко. Обструктивное апноэ во сне - заболевание, проявляющиеся часто повторяющимся частичным (гипопноэ) или полным (апноэ) спадением верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к значительному снижению или полному блокированию прохождения воздуха в легкие. Высокая вероятность развития обструктивного апноэ во сне объясняется некоторыми анатомическими и физиологическими особенностями строения глотки (рис.1). Глотка не имеет жесткого костного каркаса и образована мышцами. Во время сна тонус этих мышц закономерно падает, особенно в фазу быстрых движений глаз (БДГ), для которой характерна полная мышечная релаксация и сновидения. Дополнительными условиями, приводящими к сужению глотки, являются ограничение просвета глотки за счет избыточных мягких тканей внутри глотки (например, увеличенные небные миндалины), или вне ее (например, отложение жира на шее), чрезмерное падение тонуса мышц (например, прием седативных препаратов, алкоголя). Сочетание этих факторов может приводить к сужению глотки с существенным затруднением прохождения воздуха в легкие при дыхании, что обычно сопровождается храпом. До определенного предела мышцам глотки удается препятствовать спадению глотки. Однако, когда сужение глотки становится критическим, при попытке вдоха происходит полное закрытие верхних дыхательных путей и возникают остановки дыхания во время сна (обструктивное апноэ) или неполное закрытие глотки (гипопноэ). Принято относить к апноэ полное прекращение потока воздуха, длящееся более 10 сек, к гипопноэ – снижение ороназального потока более чем на 30 % от исходного,

длящееся более 10 секунд. Гипопноэ и апноэ сопровождается снижением содержания кислорода в крови. И гипоксия, и гиперкапния являются причиной микроактиваций. Микроактивации в сочетании с продолжающимися усилиями вдохнуть воздух вызывают движения во сне, кратковременное пробуждение пациента, или переход из более глубокой стадии сна в поверхностную, и происходит вдох. Попытка вдохнуть через закрытые дыхательные пути приводит к значительному падению давления в грудной клетке, что воздействует на внутренние барорецепторы и оказывает отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему.

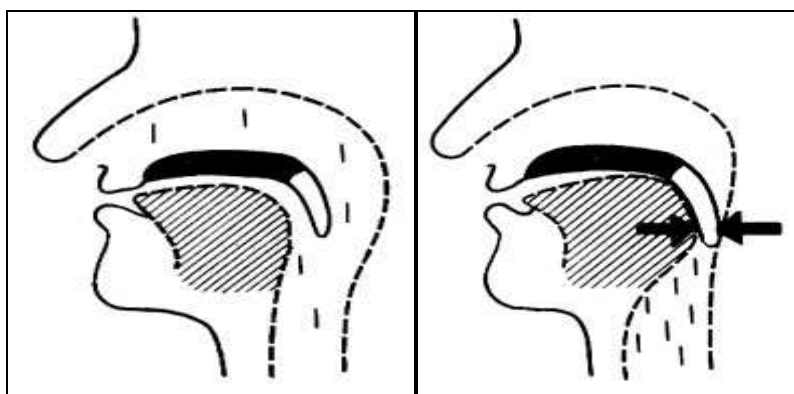


Рис. 1. Механизм развития синдрома обструктивного апноэ сна.

Негативное давление воздуха, создаваемое легкими в суженных дыхательных путях вызывает их спадение.

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность синдрома обструктивного апноэ составляет:

- ♦ 1-3 % - в популяции
- ♦ 9-10 % - в возрасте старше 35 лет
- ♦ 20-50 % - у пациентов с ГБ, ИБС, ОНМК
- ♦ 8:1 - соотношение мужчин и женщин

Наиболее частой причиной развития обструктивного апноэ является ожирение. Апноэ во время сна оказывает неблагоприятное влияние на

состояние здоровья и продолжительность жизни пациентов. Возможные осложнения включают артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, инсульт, нейропсихические проблемы, нарушения мышления, сексуальные расстройства, дорожно-транспортные происшествия вследствие дневной сонливости и засыпания за рулем.

Исследование по изучению повреждения головного мозга в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ показало (табл.1), что при ИАГ более 15 отмечается выраженный рост количества мелких очаговых изменений в белом веществе головного мозга и распространенность лейкоареоза [5], что подтверждает роль СОАС в развитии цереброваскулярных заболеваний.

Таблица 1

Распространенность немых лакунарных инфарктов (ЛИ) и лейкоареоза (ЛА) в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ

ИАГ	Кол-во пациентов	Кол-во немых ЛИ	Распространенность ЛА
<5	19	0,4±0,8	4 (21,1%)
5-15	25	1,4±4,9	5 (20%)
≥ 15 <30	35	3,7±6,5***	19 (54,3%) ***
≥ 30	113	4,4±6,9***	61 (54,0%) ***

В 1988 году по инициативе авторитетных ученых Конгрессом США было принято решение о создании Национальной Комиссией по исследованию расстройств сна. В 1993 году был опубликован отчет под названием: «Проснись, Америка: предупреждение нации о проблемах сна». Согласно экономическому анализу Комиссии, только прямые потери общества - затраты на лечение расстройств сна составили в 1990 году 15, 9 млрд. долларов США (в том числе: бессонница – 15. 4 млрд. долларов, апноэ сна – 275 млн. долларов, нарколепсия – не менее 64,1 млн. долларов). Было показано, что ежегодно более 38 000 летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний причинно связаны с апноэ сна.

Факторы риска развития СОАС

- 1) возраст;

- 2) увеличение ИМТ;
- 3) мужской пол;
- 4) беременность

Клинические симптомы обструктивного апноэ

Большинство пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) имеют характерный вид, описанный еще Чарльзом Диккенсом у персонажа Джо в Записках Пиквинского клуба: «Это был толстяк с короткой шеей и красным лицом, который постоянно засыпал и начинал храпеть в самых неудобных ситуациях».

Ниже перечислены наиболее часто встречающиеся при СОАС клинические симптомы:

Храп – это акустический феномен, который является следствием вибрации столба воздуха и мягких тканей вследствие турбулентного потока через суженные верхние дыхательные пути. 30-50 % населения в возрасте старше 50 лет храпят. Храп может не сопровождаться остановками дыхания (первичный храп), но достаточно часто является первым симптомом обструктивного апноэ.

Дневная сонливость – наиболее частая жалоба. Выраженность дневной сонливости может быть различной, но достаточно часто это непреодолимая сонливость, которая приводит к засыпанию на рабочем месте, за рулем и является одной из значимых причин ДТП. Считают, что причиной сонливости является выраженный дефицит глубокого дельта сна, так как вследствие частых микроактиваций, следующих за остановками дыхания, переход в глубокий дельта сон становится невозможным. Чем больше остановок дыхания, тем меньше дельта сна.

Артериальная гипертензия, больше выраженная утром после сна. Гипоксия, наступающая во время остановок дыхания сопровождается выбросом адреналина и компенсаторным подъемом артериального давления. Чем более выражена гипоксия во время сна, тем выше уровень АД утром.

Головная боль и тяжесть в голове после сна – являются следствием гипоксии и подъема АД.

Снижение внимания, снижение когнитивных функций – следствие дефицита дельта сна и гипоксической энцефалопатии.

Повышенная двигательная активность во сне – как правило, связана с микроактивациями и вдохом после остановок дыхания.

Эректильная дисфункция - наблюдается у 30-50 % мужчин с синдромом обструктивного апноэ. В качестве возможных механизмов рассматриваются гипоксическая нейропатия, снижение тестостерона (которое также ассоциировано с ожирением), и сосудистые эффекты ассоциированные с гипертензией или диабетом. В любом случае отмечается снижение импотенции при лечении СОАС.

Никтурия (2 и более эпизодов за ночь) - наблюдается у 50 % пациентов с СОАС, хотя механизм развития никтурии в этих случаях не ясен.

Диагностика СОАС

Учитывая характерные жалобы заподозрить синдром обструктивного апноэ с высокой степенью вероятности можно при опросе больного. Для количественного расчета вероятности апноэ удобно пользоваться специальной анкетой. В случае если суммарный балл по анкете больше 4, вероятность наличия апноэ во сне высокая и пациент должен обязательно пройти углубленное обследование

АНКЕТА ДЛЯ СКРИННИНГА СИНДРОМА "АПНОЭ ВО СНЕ"

1. Вы храпите во сне да - 1 нет - 0
2. Окружающие отмечают остановки дыхания во сне
да - 3 нет - 0
3. Отмечается дневная сонливость
в расслабленном состоянии, после еды да - 1 нет - 0
во время активной деятельности да - 3 нет - 0
4. Повышение артериального давления (АД) да - 1 нет - 0
в большей степени повышается диастолическое АД

да - 2 нет - 0

утреннее АД выше, чем вечернее

да - 2 нет - 0

5. Утренние головные боли

да - 1 нет - 0

Общее число баллов _____

Обязательным и единственным методом подтверждающим наличие СОАС и позволяющим оценить его выраженность является полисомнография. Полисомнография – метод длительной (в течение ночи) регистрации электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы подбородочных мышц и переднеберцовой мышцы, электрокардиограммы, ороназального потока воздуха, грудного и брюшного дыхания, сатурации (рис. 2).

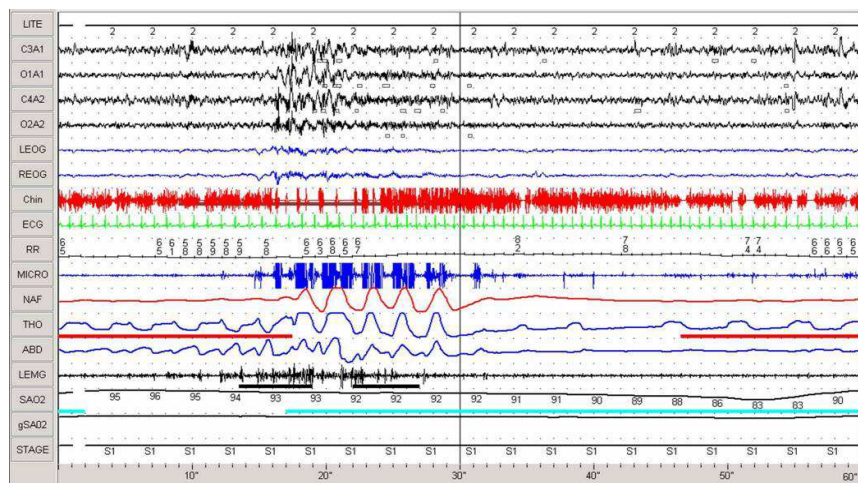
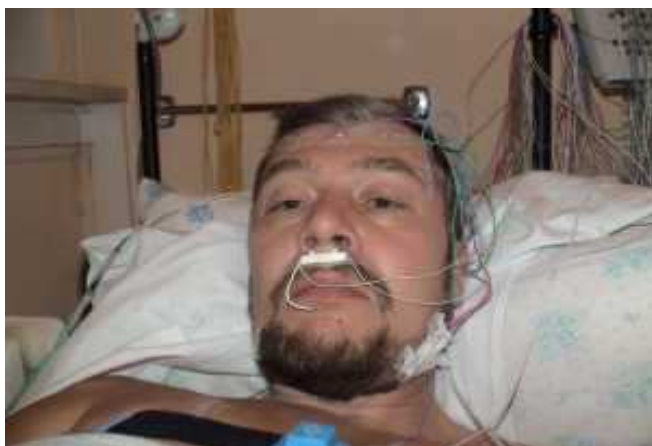


Рис. 2. Регистрация полисомнограммы

Характерными изменениями полисомнограммы при СОАС являются:

- нарушение структуры сна микроактивациями, связанными с эпизодами апноэ и гипопноэ;

- снижение длительности медленноволнового дельта сна и БДГ сна с заменой его на поверхностные стадии сна, что является следствием постоянных микроактиваций и невозможности перехода в более глубокие стадии сна;

- наличие остановок ороназального потока, при сохранении брюшного и грудного дыхания;

- снижение показателей сатурации, которые следуют за эпизодами апноэ, гипопноэ;

- чередования эпизодов бради-тахикардии. Замедление ЧСС во время обструкции, связанное с ростом парасимпатической активности из-за отрицательного внутригрудного давления с последующим ростом ЧСС, связанного с выбросом катехоламинов и снижением венозного возврата после восстановления вентиляции. Синусовая аритмия наиболее характерна, но при более тяжелой гипоксии могут возникать эпизоды асистолии или пароксизмальной желудочковой тахикардии.

- артериальное давление не меряется при рутинной полисомнографии, но при клинических исследованиях было показано транзиторное повышение АД в ответ на гипоксию и микроактивацию после апноэ и гипопноэ.

Выраженность обструктивного апноэ оценивают по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ), который равен количеству эпизодов нарушений дыхания в час. Единичные эпизоды апноэ и гипопноэ нередко регистрируются у здоровых людей. Для оценки значимого для здоровья ИАГ было проведено несколько мультицентровых исследований сопоставляющих выраженность нарушений дыхания с последующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений. На основании этих исследований было сделано заключение, что ИАГ менее 5 в час не сказывается на состоянии здоровья и является нормой для здоровых людей. На основании ИАГ выделяют синдром обструктивного апноэ

легкой степени (5-15 эпизодов в час), средней (от 15 до 30 эпизодов в час) и тяжелой (более 30 в час).

Дополнительными критериями оценки тяжести СОАС могут служить показатели снижения насыщенности крови кислородом на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ, степень деструктивности ночного сна, наличие сердечно-сосудистых осложнений, связанных с нарушением дыхания во сне, выраженность дневной сонливости.

Лечение СОАС

Лечение пациента начинается с объяснения причин развившихся симптомов и риска дальнейших сердечно-сосудистых осложнений.

Многие из факторов риска СОАС связаны с образом жизни. Пациенту должны быть даны рекомендации снизить вес, не употреблять алкоголь и седативные препараты. Доказано, что снижение веса на 10 % снижает ИАГ на 26 % .

У некоторых пациентов остановки дыхания происходят только в положении лежа на спине. В этом случае используют дополнительные приспособления (вшивают мячик в пижаму), препятствующие сну на спине.

Необходима консультация ЛОР врача о возможности хирургической коррекции, направленной на расширение воздухоносных путей (увулотомия, увулоэктомия, тонзилэктомия, увулопалатофарингопластика). Затруднение носового дыхания усиливают храп, поэтому в случаях искривления носовой перегородки, наличия полипов или утолщения слизистой оболочки носовых раковин требуется хирургическое лечение данной патологии.

Все перечисленные меры могут быть эффективны при легкой степени СОАС. В более тяжелых случаях единственным эффективным способом лечения является использование CPAP-терапии – метода создания постоянного положительного давления в дыхательных путях. CPAP терапия впервые была предложена в 1981 году и быстро получила широкое распространение ввиду своей эффективности. Лечение проводится с помощью небольшого компрессора, который подает постоянный поток воздуха под определенным

давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую маску (Рис. 3). Значимый клинический эффект наступает после первой ночи лечения. Отсутствие эпизодов апноэ во время сна приводит к нормализации его структуры, исчезает дневная сонливость и другие проявления заболевания. Лечение практически не дает побочных эффектов. Следует понимать, что использование аппарата не излечивает от заболевания и отмена его использования приводит к восстановлению всех имевшихся жалоб. Большинство пациентов вынуждены использовать аппарат постоянно, но это оправдано значительным улучшением качества их жизни и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с летальным исходом.

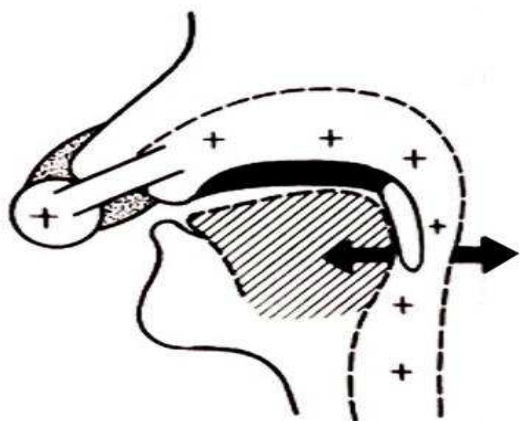


Рис.3. CPAP - терапия

Основным патофизиологическим механизмом развития ЦВЗ и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС считают повторяющиеся эпизоды гипоксии и реоксигенации, определяющие системный ответ, проявляющийся в повышении биомаркеров эндокринно-метаболических и кардиоваскулярных заболеваний. В дополнении к этому СОАС ассоциирован с другими расстройствами, связанными с кардиоваскулярным риском, такими как ожирение, диабет, метаболический синдром. СОАС и метаболический синдром могут оказывать негативный синергичный эффект на развитие сердечно-сосудистой патологии посредством гипоксии, нарушений сна, активацией неспецифического воспаления и СНС [6].

Показано, что пол, возраст, ожирение являются значимыми факторами риска развития СОАС [7] и сердечно-сосудистых заболеваний. В тоже время доказано, что СОАС оказывает независимое влияние на развитие кардиоваскулярных заболеваний после исключения влияния пола, возраста, ИМТ, и курения [8].

СОАС часто ассоциирован с метаболическим синдромом и оказывает независимое влияние на развитие инсулинорезистентности [9].

Индекс апноэ/гипопноэ коррелирует с артериальной гипертензией после исключения влияния пола, возраста, [10].

Считают, что ожирение, метаболический синдром и диабет с одной стороны и СОАС через фрагментацию сна и ремитирующую гипоксию запускают одни и те же патофизиологические механизмы, определяющие развитие системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушение гемостаза, активацию симпатической нервной системы [11].

Роль нарушений структуры сна, связанной с СОАС:

Избирательная депривация глубокого дельта сна у пожилых мужчин приводит к повышению артериального давления [12], а частые микроактивации вызывающие фрагментацию сна коррелируют со снижением общей антиоксидантной защиты [13]. Показано, что

фрагментация сна приводит к нарушению профиля секреции ночного ренина и альдостерона, что определяет никтурию. Показано, что СРАР терапия нормализует секрецию ренина и альдостерона и снижает ночной диурез [14], приводит к снижению уровня ренина, ангиотензина II и снижению артериального давления .

Активация СНС

Предполагают, что СОАС и ремитирующая гипоксия определяют повышение чувствительности хеморецепторов и изменяют центральную симпатическую регуляцию. СРАР терапия снижает активность СНС [32], и нормализует барорефлекс [15].

Оксидативный стресс

У пациентов с СОАС выявлено повышение продукции супероксида нейтрофилами [16] и повышение перекисного окисления липидов [17], которое связывают с ответом на ремитирующую гипоксию. В ряде исследований показано, что СРАР [20].

Системное воспаление

СОАС связан с риском развития цереброваскулярных заболеваний. Существенную роль в этой связи играют факторы воспаления. Проанализировано 512 исследований, посвященных изучению этой взаимосвязи и опубликованных в период с 1968 по 2011 гг, 51 работа была включены в мета анализ (30 работ о роли СРБ, 19 исследований по ФНО альфа, 8 посвящены изучению ICAM, 18- IL-6, 6 – VCAM и 5 исследований по селектину). Результаты исследования показали более высокие значения факторов воспаления у пациентов с СОАС по сравнению с контролем. Рассчитанные значения для этих факторов составили 1,77 для СРБ, 1,03 для ФНО альфа, 2,93 для ICAM, 2,16 - для IL-6, 4,22 для IL-8, 2,08 для VCAM, 1,45 для селектина [6]. Выявлено повышение таких медиаторов воспаления как ФНО альфа и IL-6 [21, 22], уровень которых снижается на фоне СРАР терапии [23, 24]. Повышение СРБ у пациентов с СОАС

коррелирует с индексом апноэ/ гипопноэ [25, 26, 27]. На фоне CPAP терапии отмечается снижение уровня СРБ [28, 29].

Механизм активация воспаления при СОАС до конца не ясен. Считают, что ремитирующая гипоксия может вызывать митохондриальную дисфункцию, экспрессию провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярным осложнениям [30]. Ряд исследователей отводит важную роль в развитии воспалительного ответа хронической симпатической активации [31].

Адгезия лейкоцитов к эндотелию рассматривается в качестве одного из иницирующих процессов в развитии атеросклероза. В ряде сообщений приводятся данные об увеличении экспрессии молекул адгезии у пациентов с СОАС [32, 33].

Гиперкоагуляция

Ряд исследований показали наличие связи между СОАС, гиперкоагуляцией и кардиоваскулярным риском [34, 35]. У пациентов с СОАС выявляется повышенный уровень фибриногена [36], VII, XIIa факторов, тромбин/антитромбин III комплекса, [37], повышенная агрегация тромбоцитов [38], и ингибитора фибринолиза PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена) [39, 40]. Выявлено повышение Д-димера, коррелирующее с выраженностью ночной гипоксемии и степенью СОАС [41]. Было обнаружено, что выраженность фрагментации сна и эффективность сна ассоциированы с повышением фактора Виллебранда [42].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция часто наблюдается у пациентов с СОАС [43] и может играть важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний [44]. В добавлении к факту, что коморбидные СОАС состояния (такие как гипертензия, диабет, гиперлипидемия, курение) могут вызывать развитие эндотелиальной дисфункции, СОАС может быть независимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции в этой группе пациентов.

В ряде исследований выявлено снижение оксида азота (основного вазодилатора) у пациентов с СОАС и нормализация этого параметра на фоне CPAP терапии [45, 46]. В других работах показано повышение эндотелина-1 (основного вазоконстрикторного фактора) у пациентов с СОАС [47, 48]. В то же время имеются исследования, показавшие отсутствие такой связи [49]. Высказано предположение, что повышение эндотелина-1 наблюдается у пациентов с СОАС только в случае сочетания апноэ с сердечно-сосудистым заболеванием, например, гипертонией [50].

Роль вибрации при храпе

Высказывается предположение, что вибрация, создаваемая храпом может быть фактором риска развития атеросклеротического поражения каротидных артерий [51, 52]. Получено экспериментальное подтверждение этой гипотезы [53].

Ожирение

СОАС присутствует у 40% пациентов [54]. Такие показатели ожирения как ИМТ, окружность шеи [55, 56]. Интересным фактом оказалось обнаружение более выраженного висцерального жира по данным КТ у пациентов с апноэ по сравнению с пациентами без апноэ при одинаковом ИМТ в обеих сравниваемых группах [57]. Висцеральный жир может играть роль в развитии нарушений дыхания определяя гиповентиляцию во время сна [58]. В последнее время наблюдается рост исследований посвященных изучению связи между СОАС и биологически активными веществами, синтезируемыми адипоцитами [59]. Жировую ткань рассматривают как эндокринный орган, продуцирующий различные биологически активные вещества - **адипокины** [60, 61]. В последние годы открыто много новых гормонов, продуцируемых адипоцитами. К их числу относятся лептин, адипонектин [62]. Эти вещества участвуют в регуляции интенсивности обмена, веса, ангиогенеза, реакции сосудов, развитии атерогенеза и диабета [63, 64]. В последнее время появились работы рассматривающие роль этих веществ в

патогенезе СОАС, так как были получены данные о снижении исходно повышенного уровня этих [65, 66, 67, 68].

Оментин

Оментин – это белок, который продуцируется висцеральными жировыми клетками и влияет на чувствительность к инсулину [69, 70]. Основной циркулирующей формой является оментин-1. У пациентов с абдоминальным ожирением отмечается снижение уровня циркулирующего оментина [61, 71, 72, 73]. Сниженный уровень оментина-1 коррелирует также с инсулинорезистентностью [74, 75], развитием диабета 2 типа [76] и атеросклерозом коронарных [72] и брахиоцефальных артерий [77, 78] и в целом с развитием метаболического синдрома [61]. Снижение оментина обнаружено также при некоторых неспецифических воспалительных заболеваниях, таких как болезнь Крона, ревматоидный артрит [79], псориаз [71]. Суммируя эти данные можно говорить о противовоспалительном, антиатерогенном и антидиабетическом действии оментина-1 [69, 80, 81] и использовать этот показатель как биологический маркер развития метаболического синдрома. Только 2 исследования были направлены на изучение роли оментина в патогенезе СОАС в результате которых были получены противоположные результаты: сниженный уровень оментина-1 у пациентов с СОАС по сравнению с контролем [82] и исходное повышение оментина-1 у пациентов с СОАС с его снижением после 3 месяцев СРАР терапии [83]. Имеющиеся данные не позволяют сделать окончательный вывод о роли оментина в патогенезе СОАС. Сложность в интерпретации данных о роли оментина связана также с его высокой вариабельностью и зависимостью от многих причин. Так сопоставление данных о концентрации оментина в плазме здоровых испытуемых, представленных в имеющихся публикациях, показали значительные колебания [83].

Лептин

Лептин – синтезируемый адипоцитами гормон, который участвует в регуляции массы тела, влияя на аппетит и расход энергии [84]. Кроме того, лептин является цитокином и таким образом участвует в процессах воспаления. Несколько исследований выявили повышение лептина у пациентов с СОАС [85, 86, 87], а эффективная СРАР терапия влияла на уровень лептина [88, 89]. Предполагают, что эффект СРАР терапии может быть связан со снижением симпатической активации [90] и улучшением чувствительности к инсулину [91].

Адипонектин

Адипонектин – синтезируемый адипоцитами цитокин, который оказывает регулирующее влияние на метаболизм глюкозы и липидов, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. Уровень плазменного адипонектина снижен у пациентов с избыточной массой тела и метаболическим синдромом [92, 93]. СОАС ассоциирован с уменьшением уровня адипонектина [94, 95], однако сведения об изменении плазменного адипонектина при СРАР терапии противоречивы [96, 97].

Резистин

Резистин – гормон синтезируемый адипоцитами, функции которого окончательно не установлены. Предполагают, что он участвует в процессах связанных с воспалением, функцией эндотелия, тромбозом, ангиогенезом [98]. При обследовании 20 пациентов с избыточной массой тела и СОАС не было выявлено значимых изменений уровня резистина на фоне СРАР терапии [99].

Грелин

Грелин - гормон, который влияет на аппетит и отложения жировой ткани, и его физиологический эффект противоположен лептину. Экспериментально показано, что грелин может уменьшать активность симпатической нервной системы [100], что позволяет предполагать возможность его использования при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [101]. При обследовании 30

пациентов с ожирением и СОАС было выявлено значимое повышение уровня грелина по сравнению с контролем и его снижение на фоне СРАР терапии [102]. Выявлена значимая корреляция между уровнем грелина и индексом аноэ/гипопноэ [103].

Инсулинорезистентность

Распространенность СОАС среди пациентов с сахарным диабетом высока и составляет по данным ряда исследований 23-36% [104, 105, 106]. Экспериментально показано, что интермиттирующая гипоксия приводит к нарушению гомеостаза глюкозы [107]. В ряде клинических работ также показана связь между СОАС и инсулинорезистентностью вне зависимости от ожирения [108, 109, 110].

Метаболический синдром

Распространенность метаболического синдрома среди пациентов с СОАС превышает 50% [190, 196]. Пациенты с ожирением и СОАС имеют более высокий уровень липидов, глюкозы, лептина и фибриногена, чем пациенты с ожирением без СОАС [191]. Кроме того, пациенты с ожирением и СОАС имеют более высокий уровень инсулина по сравнению с группой сопоставимой по ИМТ, но без СОАС [192], а длительная СРАР терапия приводит к снижению артериального давления и нормализации метаболизма глюкозы и липидов [200].

Мелатонин

Роль мелатонина в патогенезе СОАС практически не изучалась. Известно, что мелатонин – это гормон, продуцируемый шишковидной железой, в строгой зависимости от циркадно ритма. Уровень секреции мелатонина зависит от освещенности и регулируется супрахиазмальными ядрами таламуса (8, 44, 45). В норме пик синтеза мелатонина отмечается в 2 часа ночи, а минимальный уровень в 12 часов дня. Интерес к изучению продукции мелатонина у пациентов с СОАС определяется имеющимися представлениями о роли мелатонина в развитии метаболического синдрома и кардиоваскулярной патологии. Единственное исследование по изучению уровня мелатонина у 10

пациентов с СОАС показало смещение пика синтеза ночного мелатонина с 02.00 p.m. на 06.00 p.m. с последующей нормализацией этого соотношения через 3 месяца СРАР терапии, что позволяет говорить о возможной роли мелатонина в патогенезе СОАС [47]

Кроме того, мелатонин синтезируется гастроинтерстициальными клетками, вне зависимости от освещенности, и зависит от приема пищи. Обсуждается возможное использование мелатонина в лечении ожирения (46).

СОАС и ремитирующая гипоксия ассоциированы с ранним развитием сосудистых изменений. Экспериментальные и клинические данные доказывают специфическую роль интермитирующей гипоксии в изменении стенок сосудов и развитии атеросклероза. СОАС вызывает независимые от других факторов повреждения сосудистой стенки: эндотелиальную дисфункцию вследствие изменения регуляции тонуса сосудов, неспецифическое воспаление сосудистой стенки и оксидативный стресс. Все больше данных накапливается о связи СОАС и метаболического синдрома. Клинические исследования выявили влияние СОАС на обмен глюкозы, холестерина и маркеров воспаления. Выявление тесной связи СОАС с эндокринно-метаболическими процессами и повреждением сосудов, позволяет отнести СОАС к системным заболеваниям.

Основным predisposing фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ во сне является избыточная масса тела. В этой связи актуальным является проведение обследования направленного на своевременное выявление нарушений дыхания во сне среди сотрудников МЧС с избыточной массой тела, которая часто сочетается с метаболическим синдромом.

ГЛАВА 2. Материалы и методы Методы и методики исследования

Методики обследования включали:

- полисомнографическое обследование - для оценки структуры сна, наличия и выраженности храпа, нарушении дыхания во сне и снижения сатурации;

- ультразвуковую диагностику состояния экстра- и интракраниальных артерий с оценкой толщины комплекса интима- медиа, количества бляшек, степени стенозирования сосудов;

- методы лабораторной диагностики – оценка метаболических нарушений, функций печени, почек, суточных колебаний экскреции мелатонина;

- методики нейропсихологического тестирования для оценки тревоги, депрессии, когнитивных функций, дневной сонливости, качества сна.

Обоснование выбора методов обследования и детальное изложение методик представлено в промежуточных отчетах за 2013 и 2014 года.

ГЛАВА 3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ (КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ)

Было обследовано 170 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2013 по 2015 годы, имевшие жалобы на храп.

Все обследованные - сотрудники МЧС России, продолжающие работу в министерстве, в возрасте от 22 до 69 лет ($47,5 \pm 9,1$). Только 14 человек (8%) были старше 60 лет.

Ожирение является основной причиной нарушений дыхания во сне. Высокая распространенность ожирения в популяции в целом является основной причиной постоянного роста распространенности нарушений дыхания во сне. Подавляющее большинство обследованных 160 (94 %) имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25$), средний индекс массы тела по группе составил $31,7 \pm$

5,8. Ожирение диагностировано в 60% случаев. Распределение обследованных пациентов в зависимости от индекса массы тела представлено на Рис.1.

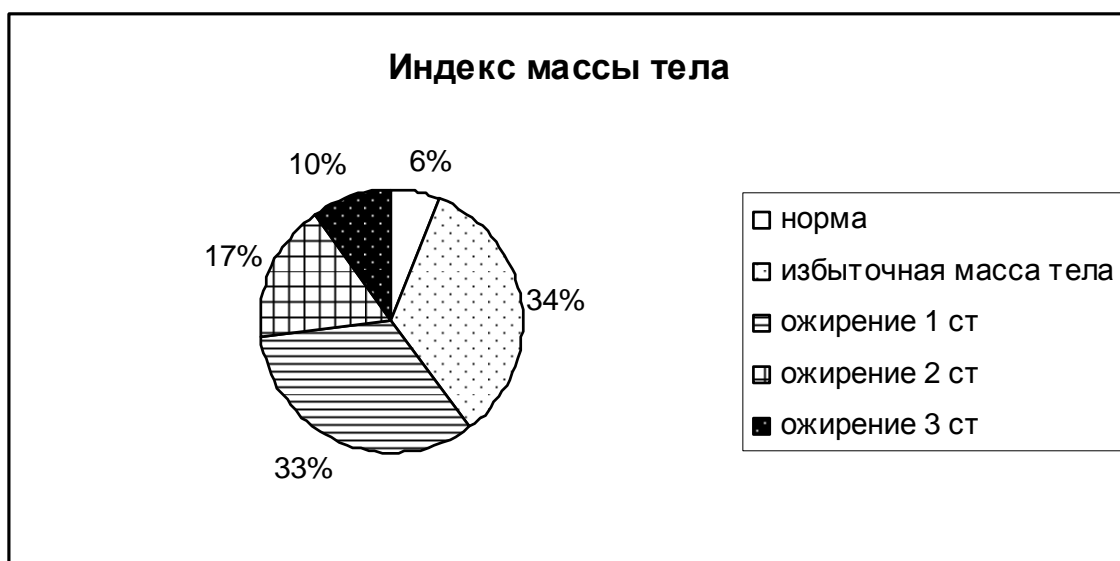


Рис. 1. Распределение показателей индекса массы тела в группе пациентов с жалобами на наличие храпа.

Всем пациентам измеряли окружность талии. У 127 (75 %) обследованных окружность талии составила более 100 см.

Гипертоническая болезнь диагностирована у 80% обследованных, при этом не смотря на прием гипотензивной терапии отсутствие достижения целевых значений артериального давления имело место в 39 % случаев, в том числе наличие утреннего систолического давления ≥ 140 мм рт ст выявлено у 29 (17%) пациентов, диастолического ≥ 90 мм рт ст у 46 (27 %).

Для скрининга нарушений сна и возможного апноэ во сне было проведено анкетирование сотрудников МЧС России, состоящее из субъективной оценки ночного сна, скрининга синдрома «апноэ во сне», шкалы дневной сонливости Эпворса.

В результате данного обследования выявили изменения по всем анкетам. Жалобы на нарушения сна отмечали 124 (73 %) обследованных, жалобы на нарушение дыхания во сне имелись у 106 (62%) пациентов. Средние значения по анкетам в группе были значимо ниже нормативных значений (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика показателей анкетирования сотрудников МЧС России с жалобами на храп ($M \pm sd$)

Анкеты исследования нарушений сна (баллы)		Среднее значение	Значение нормы
Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна	обычно	$19,3 \pm 3,5$	≥ 22
	в ночь исследования	$19,2 \pm 3,4$	≥ 22
Анкета апноэ во сне		$5,2 \pm 2,6$	≤ 4
Шкала сонливости Epworth		$7,4 \pm 4,9$	≤ 5

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с жалобами на храп имели избыточную массу тела, гипертоническую болезнь, нарушение сна и снижение работоспособности из-за повышенной дневной сонливости. Предварительное анкетирование позволило заподозрить наличие остановок дыхания во сне у 99 (58%) сотрудников МЧС с храпом. Для верификации наличия апноэ и его тяжести всем пациентам с храпом было выполнено комплексное полисомнографическое обследование.

Результаты полисомнографического исследования

В результате проведенного полисомнографического исследования повышенный индекс апноэ/гипопноэ ($ИАГ \geq 5$) был выявлен у 92 (54 %) обследованных, у 26 % - была зафиксирована легкая степень синдрома обструктивного апноэ ($ИАГ$ имел значения от 5 до 15), у 24 (14%) средняя степень апноэ ($ИАГ$ от 15 до 30) и у 24 (14 %) тяжелая степень апноэ ($ИАГ \geq 30$). У 78 (46%) пациентов с индексом апноэ\гипопноэ меньше 5 был диагностирован первичный храп (рис.2).

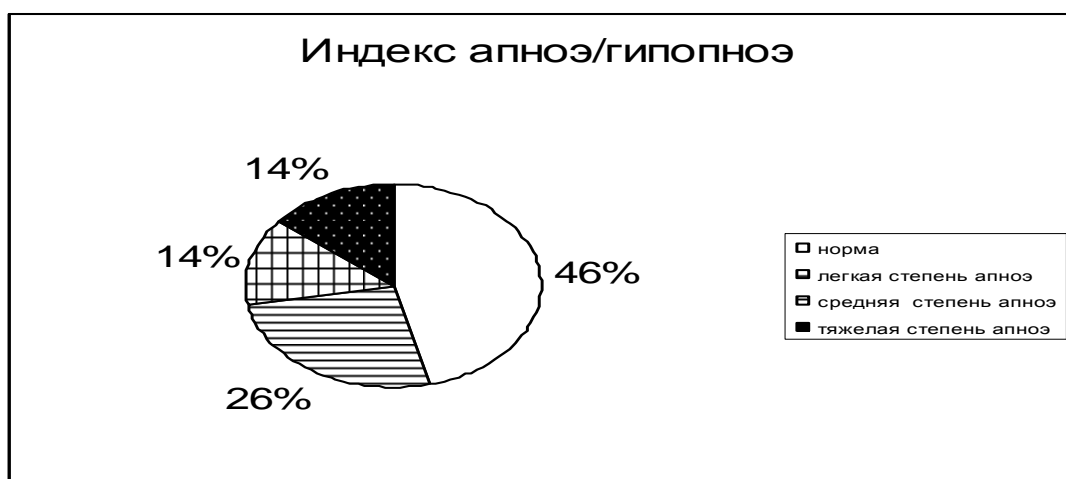


Рис.2. Распространенность тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) по данным полисомнографии у сотрудников МЧС России с жалобами на храп.

Средний индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) по группе составил $14,3 \pm 21,1$, что значительно отличается от нормы (до 5).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия\отсутствия апноэ во сне представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от отсутствия/наличия апноэ во сне (n / %)

Показатели		Отсутствие апноэ (n = 78)	Наличие апноэ (n = 92)	p □
Возраст	до 45 лет	38 (49 %)	39 (43 %)	-
	более 45 лет	39 (51 %)	52 (57 %)	-
Избыточная масса тела (кг/р ²)		67 (88 %)	91 (100 %)	0,01
Окружность талии более 100 см		53 (69 %)	68 (75 %)	-
Наличие гипертонической болезни		37 (47 %)	77 (84 %)	0,01
Анкета нарушений сна / обычно (менее 22 баллов)		61 (79 %)	64 (70 %)	-
Анкета нарушений сна / в ночь исследования (менее 22 баллов)		58 (75 %)	64 (70 %)	-
Анкета апноэ во сне (более 4 баллов)		30 (39 %)	76 (84 %)	0,001
Шкала дневной сонливости Epworth (более 5 баллов)		47 (61 %)	57 (63 %)	-

Клиническая характеристика пациентов
в зависимости от отсутствия/наличия апноэ во сне ($M \pm sd$)

Показатели	Отсутствие апноэ (n = 78)	Наличие апноэ (n = 92)	p □
Возраст (годы)	45,3 ± 9,0	49,2 ± 8,7	0,05
Индекс массы тела (кг/р ²)	29,9 ± 5,3	33,2 ± 5,8	0,01
Окружность талии (см)	104,6 ± 19,2	108,1 ± 12,7	-
Анкета нарушений сна / обычно (баллы)	18,4 ± 3,9	20,1 ± 2,9	0,01
Анкета нарушений сна / в ночь исследования (баллы)	19,3 ± 3,4	19,2 ± 3,5	-
Анкета апноэ во сне (баллы)	4,2 ± 2,5	5,9 ± 2,4	0,001
Шкала дневной сонливости Epworth (баллы)	7,1 ± 5,1	7,7 ± 4,7	-

В целом, сотрудники МЧС России с выявленным апноэ во сне были старше по возрасту, имели более высокий индекс массы тела, чаще имели гипертоническую болезнь, чем пациенты с первичным храпом. В тоже время группы не отличались по выраженности дневной сонливости и субъективной оценке качества сна. Таким образом, нарушения сна и дневная сонливость связаны у сотрудников МЧС России не только с нарушением дыхания во сне, но и с инсомнией.

Для более детального определения зависимости клинических проявлений от нарушений дыхания во сне было проведено сопоставление клинических характеристик с тяжестью апноэ (табл.4).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от выраженности синдрома обструктивного апноэ во сне

Показатели	Первичный храп n=78	СОАС легкой степени n=44	СОАС средней степени n=24	СОАС тяжелой степени n=24
Выраженная дневная сонливость	18 (23 %)	11 (25 %)	5 (21 %)	10 (42 %)*
Ожирение (ИМТ ≥ 30)	37 (47 %)	23 (52 %)	13 (54 %)	20 (83 %) **
Наличие гипертонической болезни	59 (76%)	36 (82%)	18 (75%)	23 (95%) *
АД систолическое ≥ 140 мм рт ст	8 (10%)	9 (20 %)	3 (13 %)	9 (37 %) **
АД диастолическое ≥ 90 мм рт ст	18 (23 %)	12 (27 %)	2 (8 %)	14 (58 %) **

Примечание: * – $p < 0,05$ ** – $p < 0,01$ достоверность различий с группой с первичным храпом

Как видно из таблицы распространенность ожирения, гипертонической болезни, утреннего подъема артериального давления, выраженной дневной сонливости значительно возрастает только при апноэ тяжелой степени. Достоверных различий по этим параметрам между пациентами с первичным храпом, апноэ легкой и средней степени тяжести выявлено не было. Это соответствует имеющимся в литературе данным о значительном влиянии апноэ средней и тяжелой степени тяжести на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости обязательного лечения апноэ с целью улучшения качества жизни и профилактики таких серьезных осложнений как инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сосудистых причин.

Результаты ультразвуковой диагностики атеросклероза сонных артерий

Утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие бляшек в сонных артериях являются общепринятыми биомаркерами субклинического атеросклероза [9]. Гипертонически-гипертрофическая реакция меди рассматривается как ранняя фаза атеросклероза (АС), которая может быть оценена по толщине КИМ, в то время как бляшки в сонных артериях появляются на более поздних стадиях и могут отражать наличие воспаления, окисления, эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечных клеток [10]. Ряд исследований показали, что утолщение КИМ и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) являются факторами риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, вне зависимости от пола, возраста и других общепринятых факторов риска [11, 12, 13, 14].

Атеросклероз не имеет своих клинических проявлений на ранних стадиях и может сразу проявиться тяжелыми осложнениями при разрыве бляшки. Это определяет необходимость лечения АС на ранних стадиях, тем более что лечение выраженного атеросклероза менее эффективно, чем предотвращение его развития [15]. Актуальным является не только раннее выявление изменений в сонных артериях, но и определение основных модифицируемых факторов риска развития утолщений КИМ и появления АСБ, а также способов их эффективной коррекции.

В настоящее время описано более 200 факторов сосудистого риска, действие которых влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза [16, 17]. Традиционно развитие атеросклероза связывают с повышенным артериальным давлением [18], гиперхолестеринемией [19], повышением уровня ультрачувствительного С-реактивного белка (hsCRP) [20], гомоцистеина [21], сахарным диабетом [22], избыточным весом [22], гиподинамией [18, 23], высоким уровнем стресса [24].

Синдром обструктивного апноэ сна и связанная с ним ремитирующая гипоксия рассматриваются рядом авторов как независимый фактор риска

развития атеросклероза, хотя сведения о параметрах сатурации, определяющих прогрессирование атеросклероза противоречивы [4, 5, 6].

Ультразвуковая диагностика атеросклероза сонных артерий выполнена 92 сотрудникам МЧС России с жалобами на храп. Утолщение КИМ выявлено у 35 (38 %) обследованных, наличие атеросклеротических бляшек у 25 (27 %) обследованных. Оценка зависимости между выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий и наличием апноэ показало, что распространенность АС бляшек не зависела от тяжести апноэ, хотя имелась тенденция к увеличению распространенности бляшек у пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ. Утолщение КИМ значительно чаще регистрировалось у пациентов с тяжелой степенью апноэ, по сравнению с пациентами с первичным храпом, легкой и средней степенью тяжести апноэ (табл. 5).

Проведение корреляционного анализа подтвердило отсутствие связи между ИАГ и наличием бляшек и выявило взаимосвязь между выраженностью апноэ и утолщением комплекса интима-медиа ($r=0,22$ $p < 0,05$).

Таблица 5

Распространенность атеросклеротических бляшек и утолщения КИМ в зависимости от тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне

Показатели	Первичный храп n=43	СОАС легкой степени n=19	СОАС средней степени n=19	СОАС тяжелой степени n=11
Утолщение КИМ > 0,9 мм	14 (33 %)	5 (26 %)	8 (42 %)	8 (72 %)**
Наличие АС бляшек	10 (23 %)	5 (26 %)	6 (32 %)	4 (36 %)

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверность различий с группой с первичным храпом

Таким образом, ремитирующая гипоксия развивающаяся при апноэ является дополнительным фактором риска изменения комплекса интима-медиа, что определяет в дальнейшем развитие сосудистой патологии. Хотя непосредственного влияния апноэ на развитие АС бляшек в обследованной

группе выявлено не было, отсутствие взаимосвязи может быть следствием малочисленности обследованной группы.

Результаты лабораторной диагностики

Лабораторные исследования были выполнены для 74 сотрудников МЧС, с жалобами на храп и/или наличие у них избыточного веса (20 женщин и 54 мужчины) в возрасте от 22 до 67 лет (средний возраст $47 \pm 10,4$ лет). Из них только 5 человек имели ИМТ меньше 25, то есть 93% (69) обследованных имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25$).

Программа лабораторного обследования сотрудников МЧС была составлена с учетом известных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний и включала оценку функции печени и состояния липидного обмена, параметров водно-электролитного обмена, маркеров метаболического синдрома, суточных колебаний экскреции 6-оксисульфатмелатонина (6-COMT). Все исследования были выполнены в отделе лабораторной диагностики ВЦЭРМ на биохимическом анализаторе «UniCel DxС 600» (Beckman Coulter, США), планшетном фотометре «VICTOR». Были использованы реактивы фирм производителей оборудования. Определение 6-COMT проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы «Bühlmann» (Германия). Качество исследований обеспечивалось проведением внутреннего и внешнего контроля качества лабораторных исследований.

Результаты лабораторного обследования сформированных групп пациентов в зависимости от выраженности синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) представлены в табл. 6.

Показатели биохимического исследования крови пациентов с различной степенью выраженности апноэ (M±SD)

Показатели	Первичный храп n=33	СОАС легкой степени n=17	СОАС средней степени тяжести n=10	СОАС тяжелой степени n=12
АЛТ, Е/л (0-50)	39,1±19,2	39,6±32,6	46,3±28,8	38,2±13,1
АСТ, Е/л (0-40)	25,1±12,3	30,1±21,9	34,1±24,7	27±8,2
Амилаза, Е/л (28-100)	48,5±13,2	56±24,6	30,5±9,1	40,7±12,8
Билирубин общ., мкмоль/л (0-20)	16,4±6,3	17,8±7,8	16,8±3,5	16,5±4,1
ГГТП, Е/л (5-50)	41±23,4	92,6±107	76±71,7	68,5±95,1
Глюкоза, ммоль/л (3,5-5,8)	5,7±0,96	5,9±0,97	5,83±0,6	5,8±1,38
НbA1c, % (4,2-6,2)	5,6±0,7	5,7±1,0	5,5±0,6	6,0±1,0
Креатинин, мкмоль/л (50-115)	81,5±13,9	85,5±13,4	70,1±14,9	91,5±10,4
СКФ, (> 90)	95,9±13,3	87,6±14,4*	95,9±14,3	85,1±11,8*
Мочевая кислота, мкмоль/л (140-420)	360±84	367±101	375±77	389±86
СРБ, мг/л, (< 2)	4,6±2,1	9,5±2,8	2,9±1,4	7,0±10,6
ХС общий, ммоль/л (3,3-5,7)	5,7±1,1	6,0±1,3	5,7±1,2	6,2±1,4
ХС ЛПВП, ммоль/л (1,03-2,0)	1,14±0,23	1,15±0,25	1,05±0,25	1,03±0,14*
ХС ЛПНП, ммоль/л (2,5-4,0)	3,7±1,1	3,4±1,2	3,5±1,4	3,8±0,9
ХС ЛПОНП, ммоль/л (0,27-1,04)	0,89±0,56	1,46±1,3	1,19±0,7	1,28±1,2
ТГ, ммоль/л (0,6-2,28)	1,94±1,2	3,17±2,8	2,2±0,7	2,8±2,5
КА, (< 3)	4,1±1,27	4,3±1,23	4,6±1,21	4,7±1,22

Примечание: ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, НbA1c – гликированный гемоглобин.

Оценка параметров, характеризующих функцию печени, показала увеличение активности АЛТ у 33 % (11 человек) пациентов с первичным храпом и 25 % (10 человек) - с СОАС. При этом только у единичных пациентов был выявлен незначительный подъем содержания общего билирубина. Средние значения активности ГГТП были выше у пациентов с СОАС по сравнению с группой пациентов с первичным храпом (табл. 6). Однако детальный анализ показал, что в обеих группах только 12-15 % пациентов имели повышенную активность ГГТП, но среди пациентов с СОАС независимо от тяжести течения

у 6 человек активность ГГТП была выше 150,0 Е/л, в то время как у пациентов с первичным храпом активность ГГТП не превышала 70,0 Е/л (4 человека). Таким образом, только около 30 % обследованных пациентов имели те или иные признаки нарушения функции печени, которые не были связаны с тяжестью нарушений дыхания во сне.

В связи с тем, что по данным ряда авторов СОАС может быть ассоциирован с диабетом, в программу лабораторного обследования были включены исследования уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) как индикатора длительно сохраняющейся гипергликемии. В обследованной нами группе пациентов только у 5 человек был выявлен уровень глюкозы больше 7,0 ммоль/л (2 – в группе с первичным храпом и 3 - в группе с СОАС). Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 4-х пациентов из группы с первичным храпом (12,1 %) и у 11 – из группы с СОАС (28,2 %) независимо от тяжести нарушений дыхания во сне. При этом уровень HbA1c превысил верхний предел референтного интервала только у одного пациента из 74. Представленные данные свидетельствуют о более частых нарушениях углеводного обмена в группе пациентов с СОАС (38 %) по сравнению с пациентами с первичным храпом (18 %).

Наиболее ярко различия между обследуемыми группами выявляются при анализе показателей, характеризующих атерогенные сдвиги. Интегральный показатель атерогенных сдвигов – коэффициент атерогенности (КА) был повышен практически у всех пациентов. Однако, если в группе пациентов с первичным храпом КА был выше 3 у 75 % пациентов (25 человек), то в группе с СОАС – у 84 % (33 человека). При этом в группе с тяжелым течением СОАС не было ни одного пациента с КА меньше 3,0, что свидетельствует о выраженных изменениях липидного обмена атерогенного характера. Подобные сдвиги были в основном обусловлены более низкими значениями холестерина ЛПВП в группе пациентов с тяжелым течением СОАС ($1,03 \pm 0,4$ ммоль/л) по сравнению с группой пациентов с первичным храпом ($1,14 \pm 0,23$ ммоль/л, $P < 0,05$). Содержание холестерина ЛПВП достоверно и обратно-пропорционально

коррелирует с ИМТ и окружностью талии ($r = -0,32$ и $r = -0,44$ соответственно, $P < 0,05$). Содержание холестерина ЛПНП превышало верхний предел референтного интервала (4,0 ммоль/л) у 45 % пациентов (15 человек) из группы с первичным храпом и 35 % (16 человек) – из группы с СОАС и не было связано с тяжестью течения СОАС. Содержание общего холестерина не различалось в зависимости от степени нарушений дыхания во сне, хотя в группе с СОАС повышенный уровень общего холестерина встречался чаще – 21,2 % пациентов с первичным храпом и 46,5 % пациентов с СОАС имели уровень общего холестерина выше 5,8 ммоль/л. В группе пациентов с СОАС независимо от тяжести расстройств дыхания чаще встречалась гипертриглицеридемия – 43,6 % (17 человек) по сравнению с пациентами группы с первичным храпом – 21,2 % (7 человек), что, в сущности, является отражением различий в степени ожирения этих групп обследуемых лиц. Кроме того, достоверные положительные корреляционные связи содержания ТГ с активностью АЛТ, ГГТП, концентрацией глюкозы и КА указывают на роль метаболических нарушений в развитии СОАС. Высокую степень корреляции с ИМТ и ОТ показывает еще один маркер метаболического синдрома мочевая кислота ($r = -0,45$ и $r = -0,58$ соответственно, $P < 0,05$), но ее уровень практически не связан с тяжестью нарушений дыхания во сне.

Фактором, усугубляющим выраженность атеросклероза, может служить С-реактивный белок (СРБ) как маркер воспаления сосудов. Уровень СРБ выше 2,0 мг/л рассматривается как фактор риска атеросклероза и нежелательных сердечно-сосудистых событий. Почти половина из обследованных нами пациентов имели уровень СРБ $> 2,0$ мг/л, который не был связан с выраженностью расстройств дыхания во сне.

В патогенезе СОАС важную роль может играть нарушение функции почек, о которой можно судить по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитанной по концентрации креатинина в сыворотке крови с учетом возраста и пола пациента. В исследуемых нами группах пациентов было выявлено достоверное снижение СКФ при тяжелом течении СОАС по

сравнению с группой первичного храпа ($P < 0,05$). СКФ меньше 90 была определена у 9 пациентов с первичным храпом (27,2%) и у 18 пациентов с СОАС (46,2 %). При этом среди всех обследованных пациентов у 12-и СКФ была меньше 80, а у 4-х – меньше 70. Эти данные свидетельствуют о высоком риске развития почечной недостаточности у пациентов с СОАС, особенно при его тяжелом течении.

В связи с возможной ролью дефицита мелатонина в патогенезе СОАС у всех пациентов определяли экскрецию метаболита мелатонина - 6-оксисульфатмелатонина (6-COMT) в трех порциях мочи: дневная – с 8-00 до 20-00, вечерняя – с 20-00 до 23-00, ночная – с 23-00 до 8-00 часов. Анализ результатов выявил достоверное снижение ночной экскреции 6-COMT в группе пациентов с тяжелым течением СОАС ($11,3 \pm 7,1$ мкг, Me = 8,7 [7,4; 15,1]) по сравнению с пациентами с первичным храпом ($16,8 \pm 11,9$, Me = 16,4 [10,4; 25,7], $P = 0,05$) в сочетании с выраженной тенденцией к увеличению экскреции 6-COMT в вечернее время, то есть к смещению пика синтеза мелатонина (пациенты с первичным храпом – $2,7 \pm 3,1$, Me = 1,2 [0,87; 2,73]; пациенты с СОАС – $4,0 \pm 3,7$, Me = 2,5 [1,2; 6,03], $P > 0,05$). Также, у пациентов с СОАС ниже стало соотношение ночной и дневной экскреции 6-COMT. Если в группе с первичным храпом это соотношение в среднем было близко к 2 – $1,9 \pm 1,8$, Me = 1,1 [0,6; 2,7], то в группе с тяжелым течением СОАС оно в среднем составило $1,1 \pm 0,6$, Me = 0,9 [0,3; 1,7], $P < 0,05$. Таким образом, по мере возрастания тяжести нарушений дыхания во сне снижается синтез мелатонина в ночное время, что может дополнительно приводить к ухудшению качества сна у этих пациентов.

Характеристика эмоционально-волевой сферы и когнитивных нарушений у сотрудников МЧС России с храпом и нарушениями дыхания во сне

Всем сотрудникам МЧС России с храпом исследовали когнитивную и эмоционально-волевую сферу.

Когнитивные функции исследовали с помощью скрининговых шкал (MMSE, FAB, МОСА). Снижение результатов по шкале MMSE выявлено у 18 (10 %) обследованных, снижение результатов по FAB – у 34 (19 %), и по шкале МОСА – у 18 (10 %) сотрудников МЧС России, имевших жалобы на храп (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика когнитивных и эмоционально-волевых функций у сотрудников МЧС России с жалобами на храп (M ± sd)

Шкалы (баллы)	Среднее значение	Значение нормы
MMSE	28,3 ± 1,0	28 – 30
FAB	17,3 ± 0,8	17 – 18
МОСА	26,6 ± 1,5	26 – 30
Тревожность	5,9 ± 3,7	□ 8
Депрессия	4,7 ± 3,0	□ 8

В группе сотрудников МЧС России средние значения по скрининговым шкалам находились в пределах нормативных значений.

С помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) выявили повышенную тревожность у 57 (32 %) пациентов, из них 44 (25 %) характеризовались начальной симптоматикой и у 13 (7 %) выявлены признаки клинически выраженной тревожности. Признаки депрессивного состояния имелись у 31 (17 %) сотрудника МЧС России, при этом пограничная (субклинически выраженная) - у 27 (15 %), а у 4 (2 %) – признаки клинически выраженной депрессии. Средние значения тревоги и депрессии в группе не превышали нормативные значения.

Для исследования влияния апноэ во сне на когнитивные функции мы разделили сотрудников МЧС России на две группы. В первую группу вошли 78 сотрудников МЧС России, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) у которых составил менее 5 баллов по результатам полисомнографии, во вторую группу вошли 92 сотрудников МЧС России с индексом апноэ/гипопноэ более 5.

Распространенность когнитивных и аффективных нарушений у обследованных сотрудников МЧС России в зависимости от наличия апноэ во сне представлена в табл. 8.

Таблица 8

Распространенность когнитивных и аффективных нарушений у сотрудников МЧС России в зависимости от наличия апноэ во сне

Шкалы (баллы)	Отсутствие апноэ (n = 78)	Наличие апноэ (n = 92)	p □
MMSE (менее 28 баллов)	7 (9 %)	11 (10 %)	-
FAB (менее 17 баллов)	7 (9 %)	27 (30 %)	0,001
МОСА (менее 26 баллов)	0	18 (20 %)	0,001
Тревожность	34 (44 %)	23 (25 %)	0,01
Депрессия	18 (23 %)	13 (14 %)	-

Снижение когнитивных функций по шкалам FAB и МОСА чаще встречается в группе с наличием апноэ, хотя достоверных различий по средним значениям изучаемых параметров выявлено не было (табл. 9). Повышение тревоги и депрессии чаще встречались у пациентов без апноэ (табл. 8 и 9).

Таблица 9

Когнитивные функций у сотрудников МЧС России
в зависимости от наличия апноэ во сне ($M \pm sd$)

Шкалы (баллы)	Отсутствие апноэ (n = 78)	Наличие апноэ (n = 92)	p □
MMSE	28,4 ± 0,5	28,1 ± 1,3	-
FAB	17,5 ± 0,5	17,1 ± 0,9	-
МОСА	26,8 ± 1,0	26,5 ± 1,9	-
Тревожность	6,8 ± 3,6	5,2 ± 3,5	0,01
Депрессия	5,2 ± 2,9	4,4 ± 3,0	-

Для выделения факторов влияющих на снижение когнитивных функций был проведен корреляционный анализ (табл. 10).

Таблица 10

Факторы риска развития когнитивного снижения по результатам
корреляционного анализа

Показатель	MMSE	FAB	МОСА	Тревога	Депрессия
Возраст, годы		- 0,501	- 0,258	0,218	
Индекс массы тела		- 0,256			
Окружность талии		- 0,325		-0,244	
Анкета нарушений сна	0,345			- 0,458	- 0,489
Анкета апноэ во сне					0,241
Шкала дневной сонливости Epworth			- 0,280		
Общее время сна (TST)	0,229				- 0,211
Эффективность сна (TST/TIB*100 %)	0,365				
Латентность сна (LS)	- 0,495				
Время бодрствования внутри сна (мин.)	- 0,451				
Время гипоксии (мин.)			- 0,480		
Индекс апноэ/гипопноэ		- 0,219	- 0,359	- 0,219	- 0,226
Тревога, баллы			- 0,261		
Депрессия, баллы	- 0,207		- 0,247		

Примечание: в таблице приведены значения при $p < 0,05$.

Жалобы на нарушения сна, снижение общего времени и эффективности сна, а также увеличение латентности сна и времени бодрствования во время

сна, наличие депрессии у сотрудников МЧС России коррелировали со снижением результатов по шкале MMSE ($p < 0,05$).

Снижение результатов по шкале FAB зависело от возраста, индекса массы тела, окружности талии и индекса апноэ/гипопноэ во сне ($p < 0,05$).

Снижение результатов по шкале МОСА коррелировало с увеличением возраста и жалобами на наличие дневной сонливости, наличием тревожности и депрессии, увеличением времени гипоксии и индекса апноэ/гипопноэ по результатам полисомнографии ($p < 0,05$).

Наличие тревожно-депрессивного расстройства у сотрудников МЧС России коррелирует с жалобами на нарушения сна и наличием апноэ. Тревожность также коррелирует с возрастом, а депрессия – с общим временем сна ($p < 0,05$).

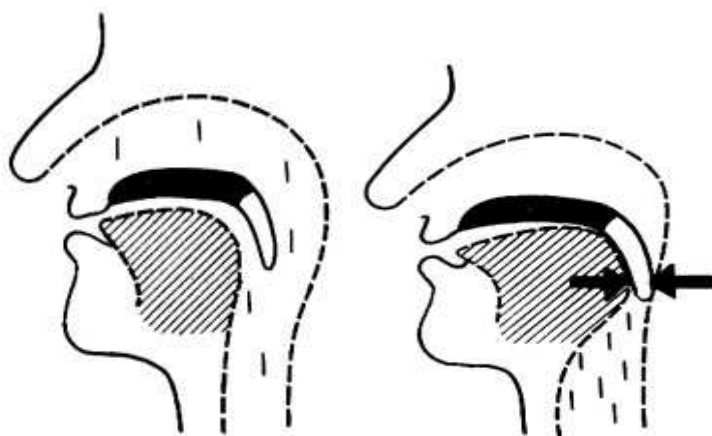
Таким образом, сохранение нормального сна является значимым для сохранения когнитивных функций. Непосредственное влияние на когнитивные функции оказывает как дефицит самого сна и его фрагментация, так и нарушения дыхания во сне. Нарушения сна и дыхания во сне являются значимыми факторами риска развития когнитивного снижения и должны обязательно учитываться при лечении и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

Результаты лечения

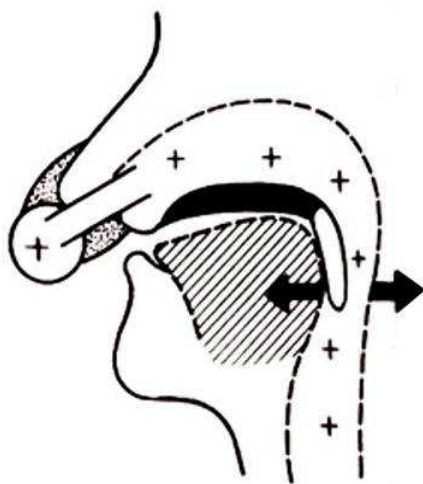
Выбор тактики лечения зависел от выраженности нарушений дыхания во сне. Всем пациентам с первичным храпом и синдромом обструктивного апноэ легкой степени было рекомендована консультация ЛОР с решением вопроса об оперативном лечении и снижении веса при ИМТ > 24 .

Повторная госпитализация на ЛОР отделение для хирургического лечения была выполнена только 12 пациентам. Комплексная хирургическая коррекция структур полости носа была выполнена в 8 случаях, 4 пациентам произведена уволопалатофарингопластика. У пациентов с первичных храпом отмечалось уменьшение храпа в послеоперационном периоде.

Пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степени объяснялась необходимость постоянной СИПАП терапии. Метод лечения СОАС посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях был предложен Sullivan С. Е. С соавт в 1981 г. СИПАП терапия представляет собой разновидность неинвазивной вспомогательной вентиляции легких при которой создание постоянного избыточного положительного давления в дыхательных путях препятствует спадению глотки и устраняет как храп, так и эпизоды апноэ и гипопноэ. В результате использования во время сна аппарата, поддерживающего необходимое давления воздуха в воздухоносных путях (Рис. 3) полностью устраняются эпизоды снижения сатурации и прерывается каскад патохимических и патофизиологических механизмов определяющих развитие цереброваскулярной патологии. В настоящее время этот метод входит в стандарт обязательного лечения пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ.



А



Б

Рис.3. Лечение апноэ с помощью СИПАП терапии

А - спадение дыхательных путей во время сна в период апноэ

Б - создание положительного давления в дыхательных путях, препятствующего развитию апноэ.

Только 10 из 46 пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ приобрели аппараты и постоянно пользуются ими. Низкая приверженность использования СИПАП терапии имеет несколько причин:

- дискомфорт от использования маски и психологическая неподготовленность к ежедневному использованию аппарата;
- высокая коммерческая стоимость СИПАП оборудования.

Наибольшая приверженность к СИПАП терапии выявлена у пациентов с выраженной императивной дневной сонливостью, которая мешала профессиональной деятельности и значительно снижалась уже после первой ночи СИПАП терапии. При наличии дневной сонливости, связанной с СОАС, использование СИПАП терапии нормализовала дневную активность в 100% случаев.

Никтурия или учащенное ночное мочеиспускание (от 2 до 7 раз за ночь), связанное с СОАС имело место в 40% случаев среднетяжелого и тяжелого апноэ сна. Только 5 пациентов с учащенным ночным мочеиспусканием

получали СИПАП терапию. Во всех случаях отмечалось нормализация ночного диуреза.

При отсутствии значимой дневной сонливости и никтурии пациенты не ощущали субъективно значимого улучшения качества жизни с первой ночи использования СИПАП, а высокий риск развития цереброваскулярной патологии в дальнейшем не был достаточно убедительным фактом, для приобретения СИПАП в большинстве случаев.

Анализ результатов проведенного лечения показывает его высокую эффективность и определяет необходимость разъяснительной работы, мотивирующей пациентов с храпом и избыточным весом к изменению образа жизни, снижению веса и использованию СИПАП терапии при тяжелой степени апноэ.

3.7. Алгоритм диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ сна

1. Проведение скринингового тестирования на наличие апноэ всем пациентам с жалобами на храп и/или остановки дыхания во сне.
 1. Измерение сатурации в течение 1 ночи всем пациентам с жалобами на храп и всем пациентам с избыточной массой тела.
 2. Проведение комплексной полисомнографии всем пациентам при наличии ≥ 4 баллов по анкете для скрининга синдрома апноэ во сне.
 3. При выявлении снижения сатурации при ночном исследовании сатурации проведение комплексной полисомнографии.
 4. Тактика дальнейшего обследования и лечения зависит от тяжести апноэ, диагностированного по результатам комплексной полисомнографии.

Пациентам с первичным храпом и СОАС легкой степени рекомендовать госпитализацию на ЛОР отделение для проведения оперативного лечения или обращение к стоматологам для подбора индивидуальной капы от храпа. Оперативное лечение и использование капы должно сочетаться с индивидуальной программой для снижения веса и постоянной гимнастикой для повышения тонуса мышц языка и глотки.

Пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью обструктивного апноэ госпитализировать на отделение неврологии для комплексной диагностики нарушений метаболизма, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии и проведения нескольких ночей СИПАП терапии с оценкой ее эффективности. В результате обследования предлагать индивидуальную программу профилактики и лечения цереброваскулярной патологии, включающей постоянную СИПАП терапию с установленными параметрами и дополнительные мероприятия по лечению выявленных цереброваскулярных заболеваний.

Заключение

Проведенное по плану НИР комплексное обследование сотрудников МЧС России, предъявлявших жалобы на храп, выявило широкую распространенность клинически значимых нарушений дыхания во сне в обследованной группе, состоящей из 139 мужчин и 31 женщины в возрасте от 22 до 69 лет, а также существенное влияние выявленных нарушений дыхания на развитие цереброваскулярной патологии.

подавляющее большинство пациентов с жалобами на храп имели избыточную массу тела, гипертоническую болезнь, нарушение сна и снижение работоспособности из-за повышенной дневной сонливости. Предварительное анкетирование позволило заподозрить наличие остановок дыхания во сне у 58% обследованных. В результате проведенного полисомнографического исследования повышенный индекс апноэ/гипопноэ был выявлен у 54 % обследованных, у 26 % - была зафиксирована легкая степень синдрома обструктивного апноэ, у 14% средняя степень апноэ и у 14 % тяжелая степень апноэ.

Утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие бляшек в сонных артериях являются общепринятыми биомаркерами субклинического атеросклероза. В обследованной группе утолщение КИМ значительно чаще

регистрировалось у пациентов с тяжелой степенью апноэ (72%) по сравнению с пациентами с первичным храпом, легкой и средней степенью тяжести апноэ (33% - 42 %). Эти результаты подтверждают имеющиеся представления о непосредственном влиянии гипоксии, развивающейся при апноэ, на состояние сосудистой стенки с последующим развитием сосудистых заболеваний.

Результаты комплексного лабораторного обследования выявили более частые нарушения углеводного обмена в группе пациентов с СОАС (38 %) по сравнению с пациентами с первичным храпом (18 %). Наиболее ярко различия между обследуемыми группами выявляются при анализе показателей, характеризующих атерогенные сдвиги. Интегральный показатель атерогенных сдвигов – коэффициент атерогенности (КА) был повышен практически у всех пациентов. Однако, если в группе пациентов с первичным храпом КА был выше 3,0 у 75 % пациентов, то в группе с СОАС – у 84 %, при этом в группе с тяжелым течением СОАС в 100% случаев. Подобные сдвиги были в основном обусловлены более низкими значениями холестерина ЛПВП в группе пациентов с тяжелым течением СОАС по сравнению с группой пациентов с первичным храпом. Воспаление, рассматривается как один из ведущих механизмов развития сосудистой патологии, а повышение уровня СРБ больше 2,0 мг/л, как маркер этого воспаления. Почти половина из обследованных нами пациентов имели повышенный уровень СРБ, который коррелировал с утолщением КИМ, в то же время значимой связи СРБ с выраженностью апноэ выявлено не было. Предполагают, что гипоксия, вызванная СОАС, может приводить к поражению мелких сосудов и нарушению микроциркуляции. В качестве маркера нарушения микроциркуляции в почках можно рассматривать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитанной по концентрации креатинина в сыворотке крови с учетом возраста и пола пациента. В исследуемых нами группах пациентов было выявлено достоверное снижение СКФ при тяжелом течении СОАС по сравнению с группой первичного храпа. Эти данные свидетельствуют о высоком риске развития почечной недостаточности у пациентов с СОАС, особенно при его тяжелом течении. В

целом, тяжелая степень апноэ была ассоциирована с более грубыми метаболическими нарушениями, которые определяли прогрессирование сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

Детальное обследование когнитивных функций с помощью нейропсихологического тестирования выявило отсутствие значимого снижения у большинства обследованных. В тоже время выявлено достоверно более частое снижение когнитивных функций у пациентов с тяжелым апноэ по сравнению с пациентами с первичным храпом по шкалам FAV (30% и 9% соответственно) и МОСА (20% и 0% соответственно). Эти шкалы должны быть рекомендованы для рутинного обследования пациентов с целью выявления когнитивного снижения. Кроме того, значимым для развития когнитивного снижения оказались и нарушения сна инсомнического характера (нарушение инициации сна, поддержания сна, эффективности сна его фрагментация). Таким образом, сохранение нормального сна является значимым для сохранения когнитивных функций. Непосредственное влияние на когнитивные функции оказывает как дефицит самого сна и его фрагментация, так и нарушения дыхания во сне. Нарушения сна и дыхания во сне являются значимыми факторами риска развития когнитивного снижения и должны обязательно учитываться при лечении и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

В результате комплексного обследования, включавшего полисомнографию, нейропсихологическое тестирование, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга и лабораторную диагностику выявлена взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением, гипертонической болезнью, нарушением метаболизма, микроциркуляции, снижением дневной работоспособности и когнитивных функций. Наиболее четко данная взаимосвязь прослеживается при тяжелой степени апноэ, когда количество эпизодов нарушения дыхания превышает 30 за час сна.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм обследования пациентов с жалобами на храп, выполнение которого позволит своевременно диагностировать как нарушения дыхания во сне, так и связанные

с ним цереброваскулярные заболевания и проводить эффективное лечение и профилактику данных заболеваний.

Литература

1. Franklin K.A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thorac Dis.* 2015 Aug; 7 (8): 1311-22.
2. Garvey J. F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015 May;
3. Lavie L., Lavie P. Molecular mechanisms of disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur. Respir. J.*, 2009, 33: 1467-1484.
4. Bager J. P., Hammer L., Levy P. et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*, 2005, 128: 3407-3412.
5. Gunnarsson S.I., Peppard P.E., Korcarz C.T. et al. Minimal nocturnal oxygen saturation predicts future subclinical carotid atherosclerosis: the Wisconsin sleep cohort. *J. Sleep Res.* 2015 Jun 22 [Epub ahead of print].
6. Nadeem R., Harvey M., Singh M. et al. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int. J. Vasc. Med.* 2013; 2013: 839582.
7. Levy P., Bonsignore M. R., Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur. Respir. J.*, 2009, 34: 243-260.
8. Baguet J.P., Barone-Rochette G., Tamisier R. et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2012, 9: 679-688.
9. Bauera M. [et al.]. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis // *Swiss Med Wkly.* 2012; 142: w13705.
10. Hegele R. A. The pathogenesis of atherosclerosis // *Clin Chim Acta* – 1996. – Vol. 246, N 1-2. – P. 21–38.

11. Lee C.J., Park S. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55, N 3. – P. 551-557.
12. Lorenz M.W. [et al.]. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS) // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, N1. – P. 87–92.
13. Nambi V. [et al.]. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P.1600– 1607.
14. Polak J.F. [et al.]. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events // *N.Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365, N3. – P. 213– 221.
15. Insull W.J. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque response to medical treatment // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122(1Suppl). – P.31– 34.
16. Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012. Т.11, № 2. С. 76–84.
17. Insull W.J. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque response to medical treatment // *Am. J. Dutheil F.* [et al.]. Atherogenic subfraction of lipoproteins in the treatment of metabolic syndrome by physical activity and diet – the RESOLVE Trial // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 112–132.
18. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия /под редакцией П.А.Лебедева// Самара.: ООО «Офорт». 2010. 192 с.

19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр// Атеросклероз и дислипидемия. 2012. №9. С. 5-53.

20. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. // Поликлиника. 2010. №1. С. 18□22.

21. Федин А.И. и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта //Журн. неврол. и психиатр. (Приложение «Инсульт»). 2002. №6. С. 24-28.

22. Перова Н.В., Метельская В.А. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции //М.: «Московский государственный медико-стоматологический университет». 2008. 64 с.

23. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. //М.: МЕДпресс-информ . 2009. 352 с.

24. Григорьева В.Н. [и др.]. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2000. № 5. С. 14-18.