

Клинические особенности и прогностическое значение малосимптомных форм обструктивного апноэ сна

Д.Ю. Каллистов, А.И. Романов

ФГУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ, Московская обл.

Проведен сравнительный анализ распространенности симптомов и факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических расстройств в подгруппах пациентов с сопоставимой тяжестью нарушений дыхания во время сна и различной выраженностью дневной симптоматики СОАС. Показано, что уровень дневной сонливости существенно не влияет на величину сердечно-сосудистых рисков у больных с СОАС, что обуславливает необходимость активного инструментального скрининга нарушений дыхания и их длительной коррекции вне зависимости дневных симптомов заболевания. Уточнены механизмы формирования дневной сонливости у больных с СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистые риски, Эпфордская шкала сонливости, профилактика.

A comparative analysis of the spreading of symptoms and risk factors of cardiovascular and metabolic disorders in subgroups of patients with comparable severity of breathing impairments during sleep and different manifestations of day symptoms of the syndrome of obstructive apnoe sleep (SOAS) has been performed. It has been shown that somnolence during the day does not considerably effect the rate of cardiovascular risks in patients with SOAS syndrome. It means that there is a necessity of active instrumental screening of breathing disorders and their long-lasting correction irrespective of day symptoms of the disease. Mechanisms of day somnolence in patients with SOAS have been defined.

Key words: syndrome of obstructive apnoe sleep, cardiovascular risks, Epford school of somnolence, prophylactics.

Нарушения дыхания, вызванные обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, наиболее значимой клинической формой которых является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), широко распространены среди населения и оказывают существенное негативное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни людей, потенцируя развитие целого ряда сердечно-сосудистых и метаболических расстройств [1].

В соответствие с критериями Международной классификации расстройств сна [2], синдром обструктивного апноэ сна, определяемый как сочетание индекса дыхательных нарушений (ИДН – RDI) более 5 событий в час и клинических проявлений заболевания (избыточной дневной сонливости, громкого храпа и подтвержденных другими людьми остановок дыхания во сне, пробуждений с чувством нехватки воздуха и пр.) выявляется у 2 – 7% людей в общей популяции населения. При этом распространенность нарушений дыхания, диагностируемых в соответствие только с инструментальными критериями (ИДН > 5), существенно превышает указанные значения. Вместе с тем, отсутствуют убедительные данные, позволяющие однозначно сложно судить о том, существуют ли различия в долговременных негативных последствиях для здоровья пациентов клинически выраженных и малосимптомных форм СОАС. Механизмы формирования избыточной сонливости у больных с СОАС также остаются объектом научного поиска.

Опыт работы сомнологической службы свидетельствует также о том, что приверженность пациентов с СОАС средней и тяжелой степени к инициации и последующему продолжению лечения с использованием наиболее эффективного на сегодняшний день метода – терапии положительным давлением воздуха в дыхательных путях – во многом определяется наличием и последующей динамикой «дневной» симптоматики заболевания, и в первую очередь избыточной дневной сонливости. Поэтому больные, не имевшие к моменту диагностики и начала терапии выраженных клини-

ческих проявлений болезни, зачастую реже получают адекватное лечение [1].

Цель исследования: провести анализ распространенности и клинической значимости симптомов и факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических расстройств в подгруппах пациентов с сопоставимой тяжестью нарушений дыхания во время сна и различной выраженностью дневной симптоматики СОАС.

Пациенты и методы. В рамках настоящего протокола в 2005 – 2009 годах проведено обследование подгруппы из 517 пациентов реабилитационного центра (327 мужчин и 190 женщин, ср. возраст $54,1 \pm 7,5$ лет), включающее клиническое исследование, сбор кардиологического и сомнологического анамнеза, инструментальную диагностику расстройств сна, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, выявление лабораторных и инструментальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве инструментального метода диагностики расстройств сна проводилось полисомнографическое исследование с использованием системы Grass Heritage (США). Анализ полисомнографических записей предусматривал подсчет стадий сна, реакций ЭЭГ-активации, эпизодов апноэ и гипопноэ, среднего и минимального уровней сатурации артериальной крови. Оценка дневной сонливости проводилась с использованием Эпфордской шкалы (норма от 0 до 10 баллов).

Изучение биохимических показателей проводилось при помощи анализатора Konelab 20. Количественное определение С-реактивного белка, фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ 1, ИЛ6) проводилось методом иммуноферментного анализа (Immulite 1000, США). Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы включало в себя регистрацию ЭКГ, суточного мониторинга артериального давления и эхокардиографии.

Для обработки данных использовалась программа SPSS 11.5 для Windows. Оценка достоверности различий средних и относительных величин проводилась с исполь-

зованием стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента и с2-теста. Оценка статистической взаимосвязи показателей осуществлялась с применением методов корреляционного анализа. Для оценки влияния различных потенциально значимых переменных использован метод бинарной логистической регрессии; результаты представлены в виде отношения шансов или относительных рисков.

Результаты. По результатам инструментального исследования сна, связанные со сном нарушения дыхания, определяемые как наличие индекса нарушений дыхания > 5 событий в час выявлены приблизительно у половины обследованных пациентов стационара.

Таблица 1

Распространенность связанных со сном нарушений дыхания

	ИНД < 5	ИНД 5 – 15	ИНД 15 – 30	ИНД > 30
мужчины	148	55	59	65
женщины	101	40	26	23
всего	249	95	85	88

Из пациентов с выявленными нарушениями дыхания во время сна тяжелой степени (ИНД >30) были сформированы подгруппы сопоставимых по антропометрическим характеристикам больных, различающихся выраженностью дневной симптоматики СОАС. В качестве критерия формирования подгрупп был выбран уровень дневной сонливости, оцененный в соответствие с Эпфордской шкалой, при этом для обеспечения достоверности различий в 1 подгруппу были включены больные с выраженностью сонливости менее 8 баллов, в во вторую – более 12 баллов. Характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристики пациентов с СОАС с различным уровнем сонливости

	ЭШС < 8	ЭШС > 12
количество больных, (м/ж)	31 (21/9)	33 (25/8)
возраст, лет	56,2±4,9	54,1±5,3
ИНД, событий/час	45,3±10,2	47,9±9,8

Тяжесть нарушений дыхания, оцененная в соответствие с величинами индекса нарушений дыхания, в подгруппах была сопоставимой.

Сравнительный анализ распространенности диагностированных сердечно-сосудистых и метаболических расстройств среди пациентов СОАС с различным уровнем сонливости показал отсутствие достоверных различий между подгруппами (рисунок 1).

Изучение основных инструментальных показателей, характеризующих структуру сна, показало, что в подгруппе больных, страдающих от избыточной сонливости, отмечались более высокие (хотя и статистически недостоверные) значения индекса реакций ЭЭГ-активации и несколько большее содержание REM-сна в его структуре.

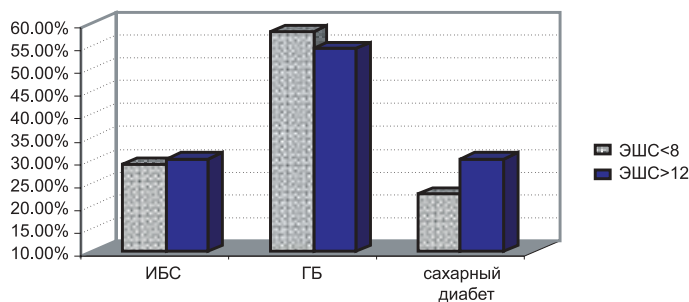


Рис. 1. Распространенность сердечно-сосудистых и метаболических расстройств у больных с СОАС тяжелой степени с различным уровнем сонливости.

Суточное мониторирование артериального давления не выявило существенных различий его величин в подгруппах пациентов с различным уровнем сонливости (рисунок 2).

Таблица 3

Особенности структуры сна в группах пациентов с СОАС с различным уровнем сонливости

	ЭШС < 8	ЭШС > 12
Общее время сна, мин.	395,6±30,5	415,5±40,1
Эффективность сна, %	93,3±3,5	90,7±5,5
Содержание 3 стадии сна, %	4,1±3,6	6,3±5,5
Содержание REM-сна, %	15,3±3,1	23,6±4,1
Индекс реакций ЭЭГ-активации, /час	46,1±7,9	55,1±4,5

По данным эхокардиографии признаки гипертрофии правых отделов сердца выявлялись у 24 (77%) пациентов без избыточной сонливости и 26 (78%) пациентов, страдавших от избыточной сонливости.

Анализ лабораторных показателей свидетельствует о том, что у пациентов обеих подгрупп выявлялись сопоставимые признаки нарушений углеводного и липидного обмена; при этом у больных с избыточной сонливостью отмечены несколько более высокие уровни ФНО.

Проспективное наблюдение в течение 3–4 лет за пациентами с СОАС с различным уровнем сонливости при котором зависимой переменной являлось возникновение новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений, а в качестве независимых переменных – антропометрические показатели, индекс апноэ-гипопноэ и уровень дневной сонливости (в баллах по ЭШС), показало, что факторами, влиявшими на повышение кардио-

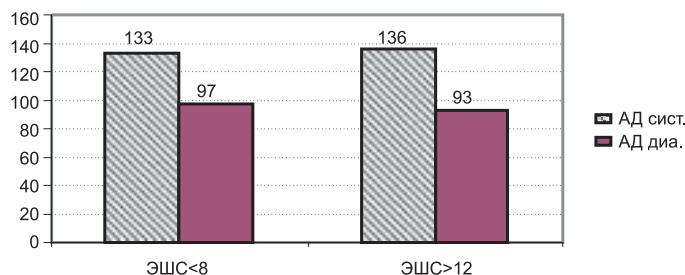


Рис. 2. Результаты СМАД в подгруппах пациентов СОАС с различным уровнем сонливости.

Таблица 4

Результаты лабораторных исследований в подгруппах пациентов с СОАС с различным уровнем сонливости

	ЭШС < 7	ЭШС > 13
Гемоглобин, г/л	150,1±7,7	153,2±6,2
Глюкоза, ммоль/л	6,1±2,1	6,8±1,3
Холестерин, ммоль/л	6,3±2,2	6,1±2,0
Триглицериды, ммоль/л	2,98±1,1	2,87±1,9
СРБ, мг/л	1,89±0,33	1,91±0,36
Интерлейкин ИЛ-1β пг/мл	6,35±1,54	7,15±3,22
ФНО, пг/мл	7,37±3,2	11,5±2,3*

*p<0.05

васкулярных рисков являлись индекс апноэ-гипопноэ (ОШ = 2,1), индекс массы тела (ОШ = 1,7), возраст (ОШ=1,5). Уровень дневной сонливости не был ассоциирован с существенным повышением рисков (ОШ = 1,02).

Таким образом, пациенты с СОАС независимо от уровня избыточной дневной сонливости имеют сопоставимую выраженность клинико-инструментальных и лабораторных проявлений метаболических расстройств и нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Уровень сонливости по результатам среднесрочного проспективного наблюдения не был ассоциирован с существенным изолированным повышением кардиоваскулярных рисков.

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что так называемые «малосимптомные» клинические формы СОАС тяжелой степени достаточно широко распространены среди пациентов многопрофильного стационара. Частота выявления малосимптомных и симптоматических форм заболевания в обследованной клинической группе больных оказалась практически одинаковой. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в общей популяции населения, свидетельствуют о том, что соотношение всех выявленных нарушений дыхания во время сна с индексом апноэ-гипопноэ > 5 к клинически симптоматическим формам составляет 5:1 – 4:1 [3]. Таким образом, клинические варианты связанных со сном нарушений дыхания, не сопровождающиеся выраженной дневной симптоматикой, широко распространены как среди населения в целом, так и в отдельных группах больных стационаров.

Основной результат настоящего исследования заключается в том, что распространенность диагностированных кардиоваскулярных и метаболических расстройств, а также основные показатели характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, липидного и углеводного обмена, выраженность системного воспаления существенно не различались в подгруппах больных с СОАС с различной выраженностью дневной симптоматики, что диктует необходимость более активного выявления и лечения этих вариантов СОАС. Об актуальности исследований по этой тематике свидетельствует тот факт, что за последние годы появляется все больше научных данных о неблагоприятном клиническом и прогностическом значении малосимптомных расстройств сна. По данным М. Kohler и соавт. [4], у пациентов с СОАС с незначительной выраженностью дневной симптоматики выявлялись

статистически значимые нарушения эндотелиальной функции и ригидность стенок артерий.

Еще одна проблема, поднятая в рамках настоящего исследования, посвящена анализу роли отдельных факторов в формировании «дневных» симптомов у пациентов с нарушениями дыхания во время сна. У обследованных нами больных с дневной сонливостью отмечались несколько более высокая удельная доля REM-стадии сна в его структуре, повышенное значение индекса реакций ЭЭГ активации и относительно более высокие уровни ФНО плазмы по сравнению с больными, не имевшими явных признаков сонливости днем.

Анализ литературных источников, посвященных изучению механизмов формирования избыточной сонливости у больных с СОАС, позволяют выявить ряд клинико-лабораторных предикторов этого состояния. Так, по данным А. Ursavas избыточная дневная сонливость, наблюдаемая у части пациентов СОАС, формируется с участием ряда патофизиологических механизмов и нейромедиаторов, включая субстанцию Р [5]. Результаты работы испанских исследователей [6], показали, что избыточная дневная сонливость у больных с обструктивным апноэ сна ассоциирована с уровнем инсулин-резистентности, вне зависимости от наличия ожирения. Эти сведения во многом подтверждают полученные нами данные о наличии у пациентов СОАС с избыточной сонливостью повышенных значений ФНО, который, в свою очередь, связан с инсулин-резистентностью рядом физиологических механизмов [7].

Подводя итоги, следует отметить, что сопоставимое негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и ряд метаболических показателей связанных со сном нарушений дыхания с различной выраженностью дневной симптоматики обуславливает необходимость активного выявления малосимптомных форм СОАС. Поэтому в настоящее время можно считать обоснованным мнение о том, что врачи и пациенты должны осознавать необходимость длительного регулярного лечения нарушений дыхания во время сна вне зависимости от наличия их клинической симптоматики, также как сейчас ни у кого не вызывает сомнения необходимость коррекции бессимптомных случаев повышенного артериального давления, гипергликемии или нарушений липидного обмена.

Литература

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. // *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2009; №3: pp.263-276.
2. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.*
3. Young T, Palta M, Dempsey J. // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol.328. – pp.1230–1235.
4. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling JR. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; Vol.178; pp. 984–988.
5. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, et al. // *Chest*, 2007; 131: pp. 1400 – 1405
6. Barcelo A, Barbe F, de la Pefia M, et. al. // *Thorax* 2008; 63; pp. 946–950
7. Wei Y, Chen K, Whaley–Connell AT, et.al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 2008; 294: pp 673 – 680.