

Ереванский Государственный Медицинский Университет им. М. Гераци

Петросян Марине Альбертовна

**ОСОБЕННОСТИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ И ОПЫТ
ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА СРЕДИ
НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ**

Диссертация

На соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.00.03 Внутренние болезни

Научный консультант:

д.м.н., профессор Нариманян М.З.

Ереван - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
Актуальность проблемы.....	9
Цель и задачи исследования.....	15
Научная новизна исследования	16
Практическая значимость исследования.....	16
Объем и структура диссертации	18
Апробация диссертации.....	18
ГЛАВА 1.....	19
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Этиология и патогенез СОАС	19
1.2. Патофизиологические последствия СОАС	25
1.2.1. Хроническая перемежающаяся гипоксия.....	26
1.2.2. Фрагментация и депривация сна	28
1.2.3. Изменения внутригрудного давления	31
1.3. Факторы риска для развития СОАС	34
1.4. Осложнения нелеченого СОАС	37
1.5. Сочетание СОАС с патологией дыхания, не связанной с обструкцией верхних дыхательных путей	43
1.6. Диагностика СОАС	49
1.7. Лечение СОАС.....	53
1.8. Механизм действия СРАР-терапии	56
ГЛАВА 2.....	59
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
ГЛАВА 3.....	74
ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
3.1. Характеристика субъектов исследования по полу	74

3.2.	Характеристика субъектов исследования без СОАС и с наличием СОАС	79
3.3.	Характеристика субъектов исследования по данным респираторной полиграфии	86
ГЛАВА 4.....		106
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА		106
ГЛАВА 5.....		116
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....		116
5.1.	Клиническое прогнозирование СОАС.....	116
5.2.	Никтурия как предиктор апноэ во сне	133
5.3.	Идентификация клинических типов СОАС	140
ГЛАВА 6.....		148
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ И ФАКТОРОВ РИСКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ.....		148
6.1.	Оценка валидности Берлинского опросника в выявлении риска наличия СОАС.....	148
6.2.	Выявление симптомов и факторов риска СОАС посредством Берлинского опросника.....	156
ГЛАВА 7.....		174
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....		174
7.1.	Тактика ведения больных с СОАС.....	174
7.2.	Приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии	177
7.3.	Результаты СРАР-терапии	188
ГЛАВА 8.....		207
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБУЛАТОРНОГО МЕНЕДЖМЕНТА БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА		207
8.1.	Принятие терапевтического решения по данным респираторной полиграфии ..	207
8.2.	Амбулаторный менеджмент больных с высоким риском наличия СОАС.....	212
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		221
ВЫВОДЫ.....		243
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		244

ЛИТЕРАТУРА.....	246
Приложение 1	284
Приложение 2	286
Приложение 3	287
Приложение 4	288
Приложение 5	289

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААМС	–	Американская Академия Медицины Сна
АГ	–	Артериальная гипертензия
АД	–	Артериальное давление
БО	–	Берлинский опросник
ВДП	–	Верхние дыхательные пути
ДЧС	–	Дыхание Чейн-Стокса
ИАГ	–	Индекс апноэ/гипопноэ
ИД	–	Индекс десатурации
ИМТ	–	Индекс массы тела
КДР ЛЖ	–	Конечно-диастолический размер левого желудочка
КДО ЛЖ	–	Конечно-диастолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	–	Конечно-систолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	–	Конечно-систолический объем левого желудочка
ЛЖ	–	Левый желудочек
ЛП	–	Левое предсердие
МС	–	Метаболический синдром
НИВ	–	Неинвазивная вентиляция
ОПЗ	–	Отрицательная прогностическая значимость
ОБ	–	Окружность бедер
ОТ	–	Окружность талии
ОШ	–	Окружность шеи
ОФВ₁	–	Объем форсированного выдоха за 1-ую секунду
ПНП	–	Предсердный натриуретический пептид
ППЗ	–	Положительная прогностическая значимость
ПП	–	Правое предсердие
ПШТ	–	Площадь поверхности тела

ПЖ	–	Правый желудочек
ПЗР ПЖ	–	Передне-задний размер правого желудочка
ПСТ	–	Полисомнография
РП	–	Респираторная полиграфия
СГО	–	Синдром гиповентиляции при ожирении
СД2	–	Сахарный диабет 2 типа
СДПЖ	–	Систолическое давление в правом желудочке
СКБ	–	Суммарный клинический балл
СН	–	Сердечная недостаточность
СНС	–	Симпатическая нервная система
СОС_{25-75%}	–	Средняя объемная скорость выдоха между 25% и 75% ФЖЕЛ
СОАС	–	Синдром обструктивного апноэ сна
ССТК	–	Систолическое смещение трикуспидального кольца
СТГ	–	Соматотропный гормон
ТМЖП	–	Толщина межжелудочковой перегородки
ТЗС ЛЖ	–	Толщина задней стенки левого желудочка
ТСС ПЖ	–	Толщина свободной стенки правого желудочка
ФВ	–	Фракция выброса
ФЖЕЛ	–	Форсированная жизненная емкость легких
ФУ	–	Фракция укорочения
ХОБЛ	–	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХПГ	–	Хроническая перемежающаяся гипоксия
ШДЗ	–	Шкала депрессии Zung
ШСЕ	–	Шкала сонливости Epworth
ЭД	–	Эректильная дисфункция
ЭхоКГ	–	Эхокардиография
AUC	–	Area Under Curve Площадь под кривой

BiPAP	–	Bilevel Positive Airway Pressure Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях
BE	–	Base excess/deficit Избыток/дефицит оснований
CPAP	–	Continuous Positive Airway Pressure Постоянное положительное давление в дыхательных путях
CRP	–	C-reactive protein С-реактивный белок
EPAP	–	Expiratory Positive Airway Pressure Положительное давление в дыхательных путях на выдохе
EPR	–	Expiratory Pressure Relief Облегчение давления на выдохе
GOLD	–	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
HIF-1	–	Hypoxia Induced Factor I Индукцируемый гипоксией фактор I
ICER	–	Incremental Cost-Effectiveness Ratio Возрастающее отношение затраты-эффективность
IL	–	Interleukin Интерлейкин
IPAP	–	Inspiratory Positive Airway Pressure Положительное давление в дыхательных путях на вдохе
NREM	–	Non Rapid Eye Movement Сон без быстрых движений глазных яблок
NF-κB	–	Nuclear factor kappa B Клеточный фактор каппа В
PaO₂	–	Парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaCO₂	–	Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PS	–	Pressure Support Поддержка давлением
SF-8	–	Short Form-8 Короткая форма-8
SWS	–	Slow Wave Sleep Медленноволновой сон
QALY	–	Quality-adjusted life year Сохраненный год жизни с учетом ее качества
REM	–	Rapid Eye Movement Сон с быстрым движением глазных яблок
ROC	–	Receiver Operating Characteristic Функциональные характеристики приемника
SaO₂	–	Сатурация артериальной крови
TNF-α	–	Tumor necrosis factor- α Фактор некроза опухоли- α

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сон является одной из главных физиологических потребностей человека, и одну треть своей жизни человек проводит во сне. Согласно Международной классификации расстройств сна отдельную группу составляют нарушения дыхания во сне [1], характерные проявления которых известны человечеству издревле и наглядно описаны в древних трактатах и в художественной литературе. Типичные для апноэ во сне симптомы описаны у Дионисия – тирана Гераклии времен Александра Великого, у Магаса – короля Кирен III века до н.э. [2]. Хорошо известен герой Диккенса мальчик Джо из “Записок Пиквикского клуба”, грузный, сонливый и храпящий сэр Фальстаф из драмы Шекспира “Генрих IV”. Описания историков позволяют предположить, что апнеиками были президент США Вильям Говард Тафт [3] и император Бразилии Дом Педро II [4].

В научной литературе впервые апноэ во сне независимо друг от друга в 1965 году описали Gastaut, Tassinari, Duroy во Франции [5] и Jung, Kuhlo в Германии [6], положив начало новой области медицины – медицине сна. В 1976 году Gulleminault [7] ввел в употребление термин “Синдром Обструктивного Апноэ Сна” (СОАС) и дал его определение, которое актуально и по сей день. Согласно данному определению СОАС характеризуется наличием храпа, повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью.

Нарушение дыхания во сне является наиболее часто диагностируемой патологией сна и больные с СОАС составляют более 70% от числа пациентов, обследуемых в центрах сна [8]. До недавнего времени эпидемиологические данные о распространенности СОАС основывались на результатах популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии [9-13]. Чаще всего цитируются результаты исследования

Wisconsin Sleep Cohort Study, инициированного в 1988 году в США, согласно которому СОАС наблюдается у 4% мужчин и 2% женщин [9]. На сегодня эти цифры считаются крайне заниженными, учитывая драматический рост ожирения за последние десятилетия [14], что вызвало необходимость в обновлении имеющихся данных. Согласно результатам Wisconsin Sleep Cohort Study за период времени с 2007-2010 гг. распространенность СОАС в США составляет 10-17% среди мужчин и 3-9% среди женщин в зависимости от возраста [15]. В общей популяции населения Швейцарии СОАС средней и тяжелой степени выявлен у 49.7% мужчин и 23.4% женщин [16].

Накопление научных данных о серьезных последствиях нелеченого СОАС расширило географию изучения болезни, и были проведены исследования по выявлению бремени СОАС в различных странах, в частности, в Китае, Корею, Индии, Бразилии [17-20]. Резюмируя данные эпидемиологических исследований, распространенность СОАС в общей популяции населения колеблется в пределах от 3% до 49.7% в зависимости от методов диагностики, критериев определения СОАС и исследуемой популяции [9-20]. Однако частота СОАС значительно выше в специфических группах больных, которые составляют основной контингент терапевтических клиник: СОАС наблюдается у 71-83% больных с рефрактерной артериальной гипертензией [21, 22], у 36% больных с застойной сердечной недостаточностью [23], у 72% больных, перенесших инсульт [24], у 65-86% больных с сахарным диабетом [25, 26], у 70% мужчин и 56% женщин в возрасте старше 65 лет [27], у 40% лиц с избыточным весом [28], 50% с ожирением [29], и 98% с патологическим ожирением [30].

Наряду с широкой распространенностью нелеченый СОАС приводит к серьезным осложнениям. Результаты исследований, проведенных в различных странах мира, а также мета-анализы и системные ревью свидетельствуют, что СОАС является независимым фактором риска для развития артериальной гипертензии [31], легочной гипертензии [32], сердечной недостаточности и болезни коронарных артерий [33], аритмий [34], инсульта [35], инсулинрезистентности и сахарного диабета 2 типа [36, 37], метаболического синдрома [38], депрессии [39], когнитивной дисфункции [40], эректильной дисфункции [41], дорожно-

транспортных происшествий [42]. Нелеченый СОАС значительным образом снижает качество жизни и не позволяет наслаждаться жизнью [43]. Длительные проспективные исследования показали значимое возрастание частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных с нелеченым СОАС по сравнению со здоровой контрольной группой [44]. Уровень смертности у больных с нелеченым СОАС выше, чем в общей популяции населения и у получающих СРАР-терапию больных [45, 46]. При этом смертность у больных с нелеченым СОАС тяжелой степени особенно высока у лиц мужского пола в возрасте до 50 лет [45, 47]. Длительные проспективные исследования также показали, что нелеченый СОАС ассоциируется с высоким уровнем смертности по разным причинам, особенно по причине болезни коронарных артерий [47], с высоким риском внезапной сердечной смерти во время сна и бодрствования [48].

Несмотря на широкую распространенность и развитие грозных осложнений, даже в странах с традиционно функционирующими клиниками сна, где медицина сна официально признана как субспециальность, 93% женщин и 80% мужчин со средней и тяжелой степенью СОАС остаются недиагностированными [49]. Врачи и их пациенты, вследствие низкой информированности о нарушениях дыхания во сне, не связывают два радикальных симптома СОАС – храп и дневную сонливость с каким-либо специфическим диагнозом. В результате разнообразие клинических проявлений СОАС заставляет больных обращаться к различным специалистам в надежде получить объяснение своим многочисленным жалобам. В перечне этих специалистов кардиологи, пульмонологи, психиатры, неврологи, урологи, эндокринологи, оториноларингологи, гастроэнтерологи, гематологи [50]. Неспособность вовремя распознать СОАС дорого обходится как обществу, так и индивиду. В США недиагностированный СОАС обходится в \$3.4 миллиарда дополнительных медицинских расходов [51]. К этому необходимо добавить немедицинские затраты, связанные с дорожно-транспортными происшествиями и снижением продуктивности труда. Исследование, проведенное в Канаде, выявило, что за 10 лет до постановки диагноза стоимость обращаемости за врачебной помощью у больных с СОАС составила \$ 3972 по сравнению с \$ 1969 у лиц того же возраста без СОАС [52]. Анализ данных Национальной Службы Здоровья

Объединенного Королевства за 14 лет показал, что затраты на больного с СОАС, получающего СРАР-терапию, на £973 меньше, чем на нелеченого больного [53]. Раннее выявление и лечение СОАС не только экономит финансы, но и увеличивает продолжительность жизни и обеспечивает достойное качество жизни, о чем свидетельствует анализ такого показателя, как сохраненный год жизни с учетом ее качества [53].

Безусловно, решение вопроса о лечении того или иного заболевания является медицинской, а не экономической проблемой. Тем не менее, экономические анализы, проведенные в различных странах, призваны убедить организаторов системы здравоохранения в необходимости своевременного выявления и лечения больных с СОАС. Такая стратегия не только позволяет экономить средства и ресурсы здравоохранения, но и обеспечивает продолжительность и качество жизни населения.

Таким образом, в связи с широкой распространенностью и развитием грозных осложнений СОАС приобретает существенную медико-социальную значимость и является актуальной проблемой во всем мире. За последние два десятилетия в мире наблюдается беспрецедентное развитие медицины сна [54], в то время как в Армении возможности для диагностики и лечения СОАС крайне ограничены. СОАС остается нераспознанной, недиагностированной и нелеченной патологией. Одной из главных причин, ограничивающих вовлечение образовательных и финансовых ресурсов в решение данной проблемы, является отсутствие данных о распространенности СОАС в Армении. В связи с этим выявление распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении является задачей крайне актуальной. Результаты данного исследования помогут оценить бремя болезни в Армении, что не было сделано до сих пор, а также расширят представления о распространенности СОАС в мире в целом.

Результаты имеющихся исследований свидетельствуют о важной роли этнического происхождения в развитии нарушений дыхания во сне [55]. Поскольку многое неясно в патогенезе СОАС и по сей день, результаты исследований в различных популяциях, в том числе и в армянской, могут пролить свет на вопросы этиологии и патогенеза СОАС. “Золотым стандартом” в диагностике СОАС является полисомнография (ПСГ) [56]. Однако

этот диагностический тест стоит дорого, требует время и высококвалифицированный технический персонал, в связи с чем даже в США и в странах Европы возможности применения ПСГ в качестве диагностического теста ограничены [57, 58]. Все возрастающее количество фактов, свидетельствующих о грозных осложнениях нелеченого СОАС, вызывает необходимость в обследовании широкого контингента больных с различными патологиями, в связи с чем образуются длинные очереди и ограничивается доступ больных к диагностике и лечению [57-59]. Вместе с тем возрастает потребность в быстром тестировании на предмет наличия СОАС в связи с очевидными доказательствами о предотвращении осложнений при своевременно начатом лечении [60]. Именно поэтому большую актуальность приобретает разработка и апробация альтернативных диагностических и лечебных алгоритмов, обеспечивающих амбулаторный менеджмент больных с СОАС [61, 62].

В 2011 году международная рабочая группа в составе Американского Торакального Общества, Американской Академии Медицины Сна (ААМС), Американского Колледжа Торакальных Врачей и Европейского Респираторного Общества поставила задачу перед научным сообществом о необходимости проведения исследований по внедрению амбулаторного менеджмента взрослых с СОАС в клиническую практику [60]. Применение тактики амбулаторного менеджмента в процессе настоящего исследования позволит оценить эффективность данной тактики и обогатит международный опыт амбулаторного ведения больных с подозрением на наличие СОАС в условиях с ограниченными финансовыми и диагностическими возможностями и низкой информированностью населения о нарушениях дыхания во сне.

Ключевым звеном в амбулаторном ведении больных с СОАС является клиническое прогнозирование СОАС, позволяющее выявлять лиц с высокой вероятностью наличия СОАС, которым показан портативный мониторинг и автоматическая СРАР-титрация [60]. На сегодня разработан ряд клинических моделей прогнозирования СОАС на различных популяциях [63]. Однако подобные модели, разработанные на конкретной популяции, не достигают той же диагностической точности при применении ее на другой популяции [64].

Помимо этого, результаты исследований показывают, что возможны значительные отличия между этническими группами относительно роли хорошо известных факторов риска в развитии СОАС [65]. Следовательно, возникает необходимость в разработке клинической прогностической модели для местного применения, что является одной из задач настоящего исследования.

Важность своевременной диагностики СОАС заключается не только в том, что болезнь ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности, но и в том, что СОАС эффективным образом лечится. Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях – CPAP (от англ. **C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure) терапия является эффективным методом лечения СОАС и стандартом в лечении СОАС средней и тяжелой степени [66]. Приемлемость и комплаентность к CPAP-терапии колеблются в широких пределах от 40-100% в различных странах и популяциях [67-70]. Выявление факторов, влияющих на приемлемость и комплаентность к CPAP-терапии среди субъектов настоящего исследования, будет способствовать широкому применению в Армении CPAP-терапии, которая является единственно доказанным эффективным методом лечения СОАС средней и тяжелой степени [71, 72].

За последние десятилетия количество исследований, посвященных изучению СОАС, значительно возросло, и СОАС стал предметом глобального интереса. Однако, библиометрический анализ показал, что продукция научной мысли в области изучения СОАС ограничивается узким кругом стран [73]. Авторы данного анализа считают, что изучение природы СОАС может быть более результативным при вовлечении в научный процесс исследователей из различных регионов мира. Настоящее исследование намерено внести свою лепту в представление о СОАС, изучив особенности и распространенность симптомов СОАС среди населения Армении.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Выявить особенности, распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении и оценить эффективность тактики амбулаторного менеджмента больных с высоким риском наличия СОАС.

Для достижения указанной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Определить характерные особенности субъектов исследования по данным респираторной полиграфии и клинико-антропометрическим показателям.
2. Оценить дыхательную функцию во время бодрствования по данным спирометрии и газов артериальной крови у больных с СОАС.
3. Оценить структурно-функциональные показатели сердца у больных с СОАС.
4. Оценить предиктивную ценность клинических и антропометрических показателей в прогнозировании СОАС.
5. Разработать модель клинического прогнозирования СОАС.
6. Оценить валидность Берлинского опросника для применения в местной популяции.
7. Выявить распространенность симптомов СОАС посредством Берлинского опросника.
8. Оценить результаты СРАР-терапии.
9. Выявить приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии.

Научная новизна исследования

- Впервые выявлена распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении и оценена валидность Берлинского опросника как инструмента оценки риска наличия СОАС в местной популяции.
- Впервые разработана модель клинического прогнозирования СОАС для местного применения, которая отличается от существующих моделей наличием в качестве составного компонента никтурии и мультиморбидности.
- Впервые описана высокая прогностическая значимость никтурии и мультиморбидности в клиническом прогнозировании СОАС.
- Впервые проведена идентификация клинических типов СОАС среди местного населения.
- Впервые в Армении успешно апробирована и оценена эффективность тактики амбулаторного менеджмента больных с подозрением на наличие СОАС. Выявлены факторы, препятствующие успешному применению амбулаторного ведения больных с высоким риском СОАС, и указаны пути их преодоления.
- Впервые в Армении проведена долгосрочная СРАР-терапия больных с СОАС и оценены ее результаты.
- Впервые описаны приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии у больных с СОАС в Армении. Выявлены факторы, определяющие приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии, и предложены действия для повышения приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии среди местного населения.

Практическая значимость исследования

- Высокий уровень распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении свидетельствует о необходимости внедрения в рутинную врачебную практику соответствующих методов, направленных на раннее выявление

СОАС.

- Оценка чувствительности и специфичности Берлинского опросника позволяет рекомендовать его применение в качестве валидного инструмента для определения риска наличия СОАС среди местного населения.
- Высокая предиктивная ценность разработанной модели клинического прогнозирования СОАС позволяет рекомендовать ее применение с целью выявления лиц, для которых инструментальное обследование на предмет наличия СОАС является первоочередной необходимостью.
- Полученная в результате исследования формула расчета индекса апноэ/гипопноэ позволяет прогнозировать тяжесть СОАС, основываясь на легкодоступных данных, таких как клиническая симптоматика и окружность шеи.
- Распространение среди профессионалов и населения информации о клинических типах СОАС, выявленных в ходе исследования, поможет облегчить процесс диагностического поиска и будет способствовать раннему выявлению СОАС.
- Рекомендации по выявлению лиц с высокой вероятностью наличия СОАС тяжелой степени позволят определить контингент больных, у которых применение респираторной полиграфии в качестве диагностического теста даст возможность вынести однозначное терапевтическое решение.
- Анализ результатов амбулаторного менеджмента больных с подозрением на СОАС позволяет рекомендовать внедрение тактики амбулаторного ведения больных с высоким риском наличия СОАС в клиническую практику с указанием условий, предопределяющих успешную инициацию и реализацию этой тактики. Внедрение в клиническую практику амбулаторного менеджмента обеспечит раннее выявление и инициацию лечения СОАС, что будет способствовать предотвращению развития осложнений и обеспечит достойное качество жизни больным с СОАС.
- Успешное применение амбулаторного менеджмента СОАС в Армении может быть полезной информацией при разработке новых протоколов по ведению больных с высоким риском наличия СОАС, особенно в условиях с ограниченными ресурсами.

- Анализ факторов, определяющих отношение к СРАР-терапии, позволяет указать пути повышения приемлемости и комплаентности к данному методу и обеспечить оптимальное лечение больных с СОАС.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах компьютерного текста и включает следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, характеристика субъектов исследования, 5 глав результатов исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 471 источника. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 36 рисунками.

Апробация диссертации

Диссертация апробирована на заседании Научно-координационного совета ЕГМУ 1 октября 2014 г. (протокол N 7).

Материалы диссертации представлены на научно-медицинском конгрессе “Здоровье человека” (Ереван, 2007), на 10-ом конгрессе “Армянский Медицинский Мир” (Нью-Йорк, 2009), на международной конференции “Сексуальное здоровье” (Ереван, 2009), на региональном конгрессе Всемирной ассоциации психиатров (Ереван, 2011), на международных конгрессах “Мужское здоровье” (Ереван, 2012, 2014), на конгрессе Европейского Общества по изучению сна (Париж, 2012), на I Межгосударственном конгрессе врачей “Мост здоровья Арцах-Армения” (Степанакерт, 2012), на заседании Армянской ассоциации по нарушениям сна (Ереван, 2014), на 4-ом международном медицинском конгрессе Армении “Вместе во имя здоровья нации” (Ереван, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 32 работы, в том числе 20 статей.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез СОАС

Верхние дыхательные пути (ВДП) человека представляют собой уникальную структуру, которая в процессе эволюции была приспособлена для выполнения функций речи, дыхания и глотания. Происшедшие в процессе эволюции анатомические изменения, способствующие развитию речи, поставили ВДП под угрозу развития апноэ во сне: способность ВДП человека изменять форму и моментально закрываться, обеспечивая речь, дыхание и глотание, сделали ВДП более склонными к коллапсу, и, следовательно, к развитию апноэ во сне [74]. Ключевым анатомическим изменением в этом эволюционном процессе стало опущение гортани, частичное расположение языка в глотке, укорочение ротовой полости и мягкого неба. Все эти изменения, обеспечившие формирование речи, способствуют склонности ВДП к коллапсу на уровне от хоан до надгортанника. Считается, что давление эволюционного отбора и указанные изменения у мужчин более выражены, чем у женщин, и этим частично объясняется превалирование СОАС у мужчин [75]. Помимо этого, в процессе эволюции под влиянием тестостерона голосовые связки мужчин становятся более длинными и толстыми, обеспечивая мужчинам низкий голос, что способствует еще большему опущению гортани и большей склонности ВДП к коллапсу по сравнению с женщинами [76].

В норме в начале вдоха давление в ВДП становится отрицательным, что должно приводить к коллапсу ВДП, однако активация мышц-дилататоров глотки поддерживает ВДП в открытом состоянии. Во время выдоха давление в дыхательной трубке становится положительным, и ВДП остаются открытыми без фазовой активности мышц. Мышцы-дилататоры глотки активируются под влиянием различных стимулов, но наиболее важным местным стимулом является глоточный дилатирующий рефлекс: отрицательное давление в глотке, развивающееся при вдохе, повышает активность мышц-дилататоров глотки, тем самым предотвращая коллапс глотки при вдохе.

Патофизиологической основой развития СОАС является повышенная склонность ВДП к коллапсу. Во время бодрствования для поддержания ВДП в открытом состоянии у больных с СОАС наблюдается значительная активация мышц-дилататоров глотки, что является нейромышечной компенсацией на имеющийся у апнеиков анатомический дефект глотки. Это доказано на многих фактах, в частности, на примере английских бульдогов – животной модели СОАС [77]. Таким образом, повышенная активность мышц глотки компенсирует анатомические дефекты ВДП у больных с СОАС во время бодрствования и поддерживает нормальное дыхание. Обструкция ВДП во время сна развивается в тех случаях, когда негативное давление, генерируемое дыхательными мышцами, превосходит способность мышц-дилататоров ВДП поддерживать открытое состояние дыхательных путей.

Нормальный сон сопровождается значительными изменениями в контроле и механике дыхания. Наиболее очевидные изменения связаны с изменением положения тела. В положении лежа сила тяжести тянет язык назад к задней стенке глотки, уменьшая ее просвет. При переходе от состояния бодрствования в фазу NREM-сна тонус мышц глотки уменьшается, глоточный дилатирующий рефлекс, также как и все защитные дыхательные рефлексy, угнетается. Изменяется контроль дыхания вследствие снятия респираторного драйва бодрствования. В фазу REM-сна резистентность ВДП увеличивается в 7 раз по сравнению с уровнем бодрствования, все мышцы, кроме диафрагмы, теряют тонус. Изменения в контроле и механике дыхания, происходящие во время сна, при наличии предрасполагающих факторов способствуют развитию обструкции ВДП во сне [78].

Предрасположенность ВДП к коллапсу у апнеиков требует большей активности со стороны мышц ВДП для поддержания их в открытом состоянии во время бодрствования. Во время сна эта компенсаторная способность уменьшается, что является фундаментальной причиной развития обструкции ВДП у больных с СОАС. Склонность ВДП к коллапсу обусловлена множеством факторов, среди которых: уменьшение объема ВДП, изменение резистентности ВДП, нарушение локального мышечного тонуса и чувствительности ВДП, нарушение протективных рефлексов ВДП, денервация и повреждения глотки вследствие длительного храпа и вибрации, фарингеальная нейропатия, патология центрального

респираторного драйва, уменьшение порога микропробуждения, вентиляторная нестабильность, нарушение респираторного контроля, сдвиг жидкости в верхнюю часть тела во время сна [78-80]. Патофизиологические механизмы СОАС продолжают изучаться, однако имеющиеся данные позволяют определить СОАС как мультифакторную патологию, при которой возможно наличие различных механизмов у одного конкретного человека [81]. При этом ни один из известных факторов, будь то уменьшение тонуса мышц-дилататоров ВДП или уменьшение назофарингеального пространства, в одиночку не объясняют развитие и прогрессирование СОАС [82]. Тот факт, что патологическая обструкция ВДП происходит только при определенном состоянии, а именно – во сне, указывает, что необходимы особые условия для ее развития. Есть предположение, что при СОАС происходит повреждение регионов мозга, регулирующих сон, тонус верхних дыхательных путей и кардиореспираторный контроль [82].

До недавнего времени в литературе велись дебаты за и против чисто анатомического генеза СОАС [83]. В настоящее время все больше фактов свидетельствуют о том, что СОАС представляет собой системную патологию, а не локальную болезнь ВДП. Высокая частота неудач оперативных вмешательств на ротоглотке говорит о том, что анатомические нарушения играют не первичную роль в генезе СОАС [84]. Важные доказательства в пользу этой концепции были получены при изучении последствий нелеченого СОАС. В 1998 году Wilcox et al. [85] впервые описали крайне частое сочетание СОАС с компонентами метаболического синдрома и определили это сочетание как “Синдром Z”. Учитывая важность метаболических процессов в патогенезе СОАС, Goughlin et al. [86] выдвинули предположение о том, что СОАС является новым компонентом синдрома X. Выявление уникальной схожести патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона с нейродегенеративными последствиями СОАС, дали основание определить СОАС как воспалительную болезнь мозга [87]. Частое сочетание СОАС и депрессии позволило предположить, что эти две патологии имеют общие механизмы, в частности, нарушение серотонинергической системы [88]. Роль серотонина в патогенезе СОАС была показана при исследовании частоты СОАС у молодых

людей, принимающих метилendiоксиметамфетамин (“экстази”) [89]. Повышение риска развития СОАС у данных лиц и прямая связь между длительностью приема метилendiоксиметамфетамина и тяжестью СОАС показали, что серотониновая дисфункция играет определенную роль в патогенезе СОАС. Многие еще предстоит выяснить, однако имеющиеся на сегодня данные позволяют придерживаться той концепции, что СОАС скорее системная патология, нежели локальная болезнь ВДП.

Реализация вышеописанных механизмов обструкции ВДП в патологическое состояние у больного с СОАС происходит следующим образом: человек засыпает, происходит постепенное расслабление мышц глотки, расслабление ее стенок и подавление глоточного дилатирующего рефлекса. В результате один из очередных вдохов приводит к полному спадению дыхательных путей и прекращению легочной вентиляции. При этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на развивающуюся гипоксию. Острый недостаток кислорода приводит к стрессовой реакции и активации симпатoadреналовой системы. Негативная информация от различных органов и систем доходит до мозга и вызывает его пробуждение. В результате пробуждения восстанавливается контроль над глоточной мускулатурой и дыхательные пути открываются. Человек громко всхрапывает, делает несколько глубоких вдохов. В организме восстанавливается нормальное содержание кислорода, человек засыпает и цикл повторяется снова вплоть до 400-500 раз за одну ночь. Таким образом, в течение сна больной должен прилагать большие усилия для обеспечения дыхания, что приводит к нарушению сна. Проще говоря, СОАС – болезнь, при которой две жизненно важные функции – дыхание и сон становятся несовместимыми. И, как образно выразился Kingman Strohl [83], сущность терапии СОАС заключается в поддержании дыхательных путей в состоянии бодрствования, а мозг – в состоянии сна.

Ввиду гетерогенности патофизиологических механизмов развития СОАС, на сегодняшний день предлагается патофизиологическое фенотипирование СОАС, которое базируется на концепции существования четырех основных признаков, предопределяющих возможность развития СОАС у каждого конкретного человека [90, 91]. Этими признаками и соответствующими им фенотипами являются:

1. Склонность верхних дыхательных путей к коллапсу: это наиболее важный признак, поскольку должен быть какой-либо анатомический дефект, способствующий коллапсу ВДП. Убедительные факты, свидетельствующие о нарушении анатомии у больных с СОАС, исходят из исследования Isono et al. [92], в котором авторы измеряли критическое давление (P_{crit}), необходимое для полного коллапса ВДП у лиц в состоянии общей анестезии с полным отсутствием нейромышечной активности. В таком состоянии у больных с СОАС было зарегистрировано положительное P_{crit} , что означает коллабирование ВДП при атмосферном давлении и необходимость применения положительного давления для их открытия [92]. У здоровых лиц контрольной группы при атмосферном давлении ВДП остаются открытыми, а для их коллапса необходимо высокое отрицательное давление от -10 до -15 см H_2O [92]. При легкой степени СОАС и простом храпе P_{crit} может быть слегка отрицательным. Измерение P_{crit} во время сна может предоставить информацию о склонности ВДП к коллапсу у конкретного индивида. Концепция, что апнеики имеют дыхательные пути, склонные к коллапсу во время сна, доказывается необходимостью создания положительного давления в дыхательных путях для поддержания их в открытом состоянии.

Таким образом, данный патофизиологический фенотип СОАС характеризуется анатомической склонностью ВДП к коллапсу, что определяется высокой величиной P_{crit} . При этом имеется значительная вариабельность в анатомии ВДП у больных с СОАС, следовательно, в патогенезе развития СОАС важную роль могут играть также другие механизмы.

2. Неадекватный ответ мышц-дилататоров ВДП во время сна: как было указано выше, открытое состояние ВДП обеспечивается балансом между анатомической структурой ВДП и активностью мышц-дилататоров ВДП. Эти мышцы в состоянии компенсировать анатомические дефекты ВДП во время бодрствования, а у многих людей они способны обеспечить такую компенсацию также во время сна. Тем не менее эта способность мышц-дилататоров ВДП весьма вариабельна. У больных с СОАС происходит неадекватное увеличение активности мышц-дилататоров на отрицательное фарингеальное давление во время сна, что способствует развитию апноэ во сне.

3. Низкий порог респираторного пробуждения: при уменьшении просвета ВДП респираторный драйв увеличивается и по мере достижения порогового уровня происходит пробуждение ото сна. Этот порог весьма variabelен и главным образом определяется двумя вышеописанными признаками. При наличии анатомического дефекта ВДП (например, узкие ВДП) необходима активация фарингеальных мышц для открытия ВДП. Эти мышцы обычно отвечают медленно по мере увеличения P_{aCO_2} и генерации отрицательного давления в ответ на обструкцию ВДП. Следовательно, человек должен оставаться в состоянии сна так долго, чтобы мышцы активировались и восстановили проходимость ВДП, тем самым обеспечив стабильный сон. Если пробуждение происходит слишком рано, то человек циклически переходит из состояния гипопноэ во сне к гиперпноэ во время пробуждения, в процессе которого может развиваться апноэ. В результате низкий порог респираторного пробуждения при повышенном респираторном драйве предрасполагает к развитию апноэ во сне.

4. Нестабильность вентиляторного контроля (повышенная обратная связь): основная цель респираторного контроля заключается в поддержании уровня P_{aCO_2} . Принцип обратной связи обусловлен вентиляторным ответом на гиперкапнию. Чрезмерный вентиляторный ответ на гиперкапнию приводит к нестабильности вентиляторного контроля, а небольшие изменения вентиляции (например, гипопноэ) приводят к преувеличенному ответу (гиперпноэ), что приводит к нарастанию и убыванию вентиляции. При этом в фазе убывания респираторного цикла может произойти апноэ. Таким образом, повышенная обратная связь может вызвать развитие СОАС у лиц с дыхательными путями, по своей структуре склонными к коллапсу.

Разграничение между указанными патофизиологическими фенотипами условно, и возможно наложение нескольких механизмов у одного человека. Точное определение роли каждого из этих механизмов в патогенезе развития у конкретного больного с СОАС является задачей крайне затруднительной. Такую цель поставили перед собой исследователи Eckert et al. [91], сравнив долю анатомического (P_{crit} , при котором происходит коллапс ВДП) и неанатомических (ответ *m. genioglossus*, порог пробуждения, нестабильность вентиляторного контроля) механизмов в развитии СОАС. Это крайне интересное исследование доказало, что

СОАС действительно является гетерогенной патологией и, хотя, анатомические изменения являются важной детерминантой, определяющей развитие СОАС, неанатомические механизмы имеют место у большинства больных с СОАС.

Патофизиологическое фенотипирование СОАС интересно не только с теоретической точки зрения, но и с точки зрения выбора тактики лечения. Хотя на практике трудно точно определить, какой конкретно патофизиологический механизм лежит в основе развития СОАС, знание об этом может помочь при рассмотрении терапевтических подходов, о чем будет сказано ниже.

1.2. Патофизиологические последствия СОАС

Повторяющиеся многократно обструктивные апноэ и дыхательные усилия против закрытых ВДП приводят к следующим последствиям:

1. повторяющаяся гипоксия/реоксигенация, которая определяется как хроническая перемежающаяся гипоксия (ХПГ);
2. гиперкапния;
3. фрагментация сна, депривация сна, нарушение структуры сна с депривацией REM-сна и SWS-сна;
4. повторяющиеся микропробуждения;
5. генерация патологически высокого отрицательного внутригрудного давления при попытке вдоха против закрытых ВДП.

Ответ организма на повторяющиеся эпизоды апноэ есть интегральная сумма на вышеуказанные патофизиологические последствия СОАС, которые приводят к развитию изменений в экспрессии генов и белков в клетках и тканях, определяя молекулярную подпись СОАС [93]. Особое преимущество в изучении молекулярной подписи СОАС заключается в существовании эффективного метода лечения СОАС – CPAP-терапии, который, ликвидируя обструктивные апноэ, предотвращает развитие вышеуказанных патофизиологических последствий [71, 72, 94].

1.2.1. Хроническая перемежающаяся гипоксия

Последствия ХПГ интенсивным образом изучаются на животных моделях, экспериментах с индукцией ХПГ у здоровых людей и у больных с СОАС [95]. Экспериментальные исследования с индукцией ХПГ у мышей и крыс показали развитие широкого спектра нарушений: повышение симпатической активности и развитие артериальной гипертензии [96, 97], повышение уровня катехоламинов [98], дисфункцию печени [99], дефицит обучения с повреждением нейронов коры и гиппокампа [100, 101], персистирующую сонливость с оксидативным повреждением активных при бодрствовании нейронов [102], инсулинрезистентность [103], атеросклероз [104], ремоделирование сосудов [105], прогрессирование опухоли [106], эректильную дисфункцию [107].

Исследование последствий ХПГ проводились также на здоровых людях с целью исключения влияния сопутствующей патологии, а также других, помимо ХПГ, последствий СОАС – гиперкапнии, фрагментации сна и флюктуации внутригрудного давления. Индукция ХПГ у здоровых лиц вызывала продолжительное повышение артериального давления посредством повышения активности симпатической нервной системы (СНС) [108, 109], нарушение толерантности к глюкозе, уменьшение чувствительности к инсулину [110, 111], нарушение регуляции церебрального кровотока [112].

Характерная для ХПГ циклическая гипоксия/реоксигенация, подобно повторяющейся ишемии/реперфузии, вызывает повышенную генерацию реактивного кислорода. Вследствие этого СОАС рассматривается как болезнь оксидативного стресса, которому отводится центральная роль в патогенезе развития коморбидности у больных с СОАС [113, 114]. Согласно данной концепции реактивный кислород приводит к активации индуцируемого гипоксией фактора I (HIF-I), который в свою очередь активирует чувствительные к гипоксии гены. Мишенью для HIF-I являются более 70 генов, вовлеченных в ангиогенез, пролиферацию клеток, апоптоз и обмен энергии [115]. Мишенью для HIF-I является также клеточный фактор каппа В (NF-kB) – проатерогенный фактор, регулирующий множество провоспалительных генов, вовлеченных в развитие атеросклероза [116]. Активация NF-kB

приводит к повышению экспрессии цитокинов воспаления TNF- α , IL-6, IL-8, которые повышают экспрессию молекул адгезии, активируют моноциты, лимфоциты и эндотелиальные клетки. Повышенная адгезивность между лейкоцитами и эндотелиальными клетками ведет к повреждению эндотелия и эндотелиальной дисфункции [117]. Свободнорадикальный кислород связывается с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, уменьшая биодоступность NO и ослабляя NO-зависимую вазодилатацию [118]. Важным фактором, доказывающим независимую связь между СОАС и оксидативным стрессом, является значимое уменьшение маркеров оксидативного стресса на фоне СРАР-терапии [119]. Повышенная продукция реактивного кислорода у больных с СОАС вызывает также хроническое воспаление, как местное [120], так и системное [121], с повышением уровня CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 и уменьшением уровня маркеров воспаления после СРАР-терапии [119-123].

Повышение симпатической активности у больных с СОАС доказано посредством микронейрографии – прямого измерения мышечной симпатической нервной активности [124], а также уменьшением этой активности после СРАР-терапии [125]. Как следствие повышения активности СНС повышается уровень катехоламинов, который снижается после СРАР-терапии [126]. Симпатическая активация усиливает липолиз с высвобождением свободных жирных кислот [127], которые в свою очередь активируют воспаление и являются медиаторами инсулинрезистентности [128]. Повышение уровня катехоламинов, гипоксия и гиперкапния вызывают активацию тромбоцитов, о чем свидетельствует повышенный уровень Р-селектина – маркера активации тромбоцитов [129]. Хроническая гипоксия повышает секрецию эритропоэтина, вызывая полицитемию и повышение гематокрита, что ликвидируется СРАР-терапией [130]. Гипоксия является также мощным стимулом для продукции эндотелина-1, уровень которого у больных с СОАС уменьшается при ликвидации гипоксии методом СРАР-терапии [131]. Повторяющаяся каждую ночь гипоксия/реоксигенация, определяемая как хроническая перемежающаяся гипоксия, приводит к кумуляции вышеописанных нарушений, способствуя процессу раннего старения [132]. Таким образом, повторяющиеся апноэ у больных с СОАС приводят к хронической

перемежающей гипоксии, последствием которой являются симпатическая активация, оксидативный стресс и воспаление.

1.2.2. Фрагментация и депривация сна

Из двух жизненно важных функций – дыхание и сон, мозг предпочитает дыхание сну, вследствие чего эпизоды гипоксии и гиперкапнии приводят к микропробуждениям для восстановления дыхания. Повторяющиеся микропробуждения нарушают структуру сна, приводят к фрагментации и депривации сна с уменьшением REM-сна и SWS-сна [133]. Фрагментация и депривация сна вызывают дневную сонливость, нарушение когнитивной функции, психомоторной бдительности и настроения [134, 135]. Каждое микропробуждение ассоциируется с вспышкой симпатической активности [136], подъемами артериального давления, изменениями атриовентрикулярной проводимости и реполяризации желудочков [137].

Исследования последних лет показали, что сон играет важную роль в поддержании гомеостаза и сложным образом связан с метаболическими, иммунологическими и гормональными процессами [138, 139]. Выявлению связи между сном и метаболизмом способствовало изучение причин эпидемии ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) в США. Анализ изменений в образе жизни населения показал, что единственная значительная переменная – это уменьшение продолжительности сна, которое произошло в том же интервале времени, что и распространение ожирения и СД2 [140]. Данная гипотеза дала начало изучению влияния количества и качества сна на состояние здоровья человека. Системное ревью и мета-анализ 10 проспективных исследований, проведенных в США, Европе и Японии показали, что качество и количество сна являются значимыми предикторами развития СД2 [141]. Изучение влияния ночного и дневного сна на риск развития СД2 показало, что сочетание дневного сна ≥ 1 ч с ночным сном < 5 ч ассоциируется с наибольшим риском развития СД2 [142]. Именно такой паттерн сна характерен для больных с СОАС. Мета-анализ 15 проспективных исследований, проведенных в США, странах Европы и Азии

выявил, что длительность сна < 5 ч повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [143]. Мета-анализ 45 одномоментных исследований со всех континентов показал увеличение риска ожирения среди детей и взрослых с короткой продолжительностью сна [144]. В настоящее время является признанным фактом, что эпидемия ожирения и диабета в современном мире в определенной мере обусловлена недостатком сна [145]. Мета-анализ 60 исследований, изучающих когнитивную функцию у работников здравоохранения, показал, что уменьшение длительности сна вызывает понижение когнитивной функции [146]. Исследование среди интернов в отделении интенсивной терапии выявило, что в результате недосыпания в первую очередь страдают способности решать сложные задачи и поддерживать длительное пристальное внимание [147].

Впервые экспериментальное исследование по изучению влияния депривации сна на метаболизм и эндокринную систему провели Spiegel et al. в 1999 году [148]. Оказалось, что при лишении сна снижается толерантность к глюкозе и концентрация тиреотропина, повышается концентрация кортизола и активность СНС. Авторы сделали заключение: депривация сна оказывает вредное воздействие на обмен углеводов и эндокринную функцию; эффект депривации сна подобен изменениям при физиологическом старении; лишение сна может усугубить течение связанных с возрастом хронических болезней, каковыми являются диабет и артериальная гипертензия. Искусственное ограничение длительности сна у здоровых лиц показало, что хроническая рестрикция сна вызывает потребление высококалорийной пищи в поздние ночные часы и увеличение веса [149].

Депривация и фрагментация сна вызывают метаболическую дисрегуляцию посредством различных механизмов, одним из которых является изменение профиля секреции гормонов. Нарушение структуры сна приводит к нарушению секреции соматотропного гормона (СТГ) и тестостерона. 70% ночной секреции СТГ происходит в фазу SWS-сна [150]. Уменьшение или полное исчезновение SWS-сна у больных с СОАС приводит к уменьшению секреции СТГ, уровень которого восстанавливается после CPAP-терапии [151]. У детей дефицит СТГ приводит к задержке роста, а у взрослых – к развитию

центрального ожирения, уменьшению мышечной и костной массы [152]. Депривация SWS сна вызывает снижение чувствительности к инсулину без компенсаторного повышения высвобождения инсулина, что ведет к нарушению толерантности к глюкозе и повышению риска развития диабета [153].

Существует также определенная связь между структурой сна и секрецией половых гормонов. Пик секреции тестостерона и ночная пенильная тумесценция наблюдаются в фазу REM-сна [154]. Депривация REM-сна приводит к нарушению ночного ритма секреции тестостерона [155], а комбинированное влияние фрагментации сна и гипоксии – к уменьшению ночной секреции лютеинизирующего гормона и тестостерона [156].

Гипоксия, микропробуждения и фрагментация сна нарушают нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [157]. Лишение сна повышает уровень кортизола [148], активизирует воспаление с выбросом маркеров воспаления IL-1, IL-6, TNF- α и CRP [138]. Короткая длительность сна уменьшает секрецию лептина – гормона, подавляющего аппетит, и повышает секрецию грелина – гормона, стимулирующего аппетит [158]. Нарушение баланса лептин-грелин вызывает чувство голода и повышает аппетит, стимулируя негомеостатический прием пищи, т.е. прием пищи вследствие эмоционально-психологической необходимости, а не вследствие необходимости в пополнении калорий [159].

Исследования в течение последних двух десятилетий показали двунаправленную связь между иммунной системой и сном [160]. В результате хронической депривации сна уменьшается количество и подавляется активность циркулирующих естественных клеток-киллеров (NK cells), подавляется способность IL-2 активировать NK-клетки и уменьшается количество лимфокин-активируемых клеток-киллеров (LAK cells) [161, 162]. Депривация сна значительным образом нарушает функциональный ритм естественных регуляторных T-клеток (nTreg) и CD4+CD25T-клеток [163]. Острая и хроническая депривация сна приводит к достоверному снижению титра антител после вакцинации против гриппа [164]. Нарушению иммунной системы при СОАС способствуют также повышение уровня IL-6 и кортизола. Депривация сна, нарушение структуры сна, в особенности потеря REM-сна, значительно

уменьшают порог болевой чувствительности [165]. Таким образом, нарушение структуры сна, фрагментация и депривация сна у больных с СОАС вызывают активацию СНС, нарушение ритма секреции гормонов, снижение чувствительности к инсулину, активацию воспалительных процессов с повышением уровня маркеров воспаления, нарушение баланса лептина и грелина, нарушения в иммунной системе, снижение порога болевой чувствительности.

Исследования по изучению механизмов негативного воздействия депривации сна на здоровье человека продолжаются. В 2013 г. Moller-Levet et al. [166] опубликовали результаты исследования по влиянию депривации сна на амплитуду экспрессии транскриптом крови человека. Авторы выявили, что уменьшение длительности сна нарушает регуляцию 711 генов, вовлеченных в процесс регуляции циркадных ритмов, гомеостаза сна, оксидативного стресса и метаболизма. Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что длительность и качество сна оказывают значительное влияние на состояние здоровья человека посредством различных механизмов.

1.2.3. Изменения внутригрудного давления

Повторяющаяся обструкция ВДП приводит к попыткам вдоха против закрытых ВДП (подобно маневру Мюллера), что вызывает генерацию патологически высокого отрицательного внутригрудного давления. Повышенное отрицательное внутригрудное давление увеличивает венозный возврат в правые камеры сердца, что ведет к расширению правого желудочка, сдвигу межжелудочковой перегородки влево и нарушению диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) [167]. Дыхательные усилия против закрытых ВДП, генерируя патологически высокое отрицательное внутригрудное давление, увеличивают трансмуральное давление ЛЖ путем увеличения разницы между интраторакальным и экстраторакальным давлением, тем самым увеличивая постнагрузку. Повышенное отрицательное внутригрудное давление нарушает релаксацию ЛЖ, усугубляя нарушение его наполнения. Сочетание повышенной постнагрузки ЛЖ со сниженной

преднагрузкой приводит к уменьшению ударного объема в течение апноэ. После завершения апноэ ударный объем резко возрастает [167]. Отрицательное внутригрудное давление повышает венозный приток в правое предсердие. Повторяющиеся колебания давления в грудной клетке с резко повышенным отрицательным давлением вызывают также “ложный” сигнал о перегрузке сердца объемом. Эти последствия повторяющихся апноэ вызывают гормональный ответ в виде повышения секреции предсердного натриуретического пептида (ПНП) и уменьшение секреции антидиуретического гормона с увеличением продукции мочи [168, 169]. Помимо этого, ХПГ вызывает легочную вазоконстрикцию, ведущую к дилатации правого предсердия и повышению высвобождения ПНП [170]. Повышенный уровень ПНП у больных с СОАС нормализуется после CPAP-терапии [171].

При попытке вдоха против закрытых ВДП симпатический выход к мышцам в начальном периоде почти полностью подавляется, а к концу – в 3 раза превосходит исходный уровень [172]. Чередующиеся периоды апноэ и гипервентиляции приводят к попеременной стимуляции вагуса и симпатикуса. Практически при каждом апноэ развивается брадикардия, что является результатом комбинированного эффекта задержки дыхания и гипоксии [167]. При этом, чем длиннее апноэ и глубже десатурация, тем выраженнее брадикардия. Восстановление дыхания после завершения апноэ сопровождается резким повышением активности симпатикуса, тахикардией и повышением АД. В результате повторяющиеся эпизоды апноэ и гипервентиляции вызывают циклическую вариацию ритма сердца в виде тахикардии. Постепенное повышение АД и частоты сердцебиения повышают потребность миокарда в кислороде, и именно в это время происходит наиболее глубокая десатурация, что приводит к ночной стенокардии и изменению ST-сегмента во время сна [173]. Ишемия миокарда при этом может быть также асимптоматичной.

Таким образом, патофизиологические последствия нелеченого СОАС в виде ХПГ, депривации и фрагментации сна и колебания внутригрудного давления приводят к широкому спектру осложнений, каковыми являются: хроническая симпатическая активация, оксидативный стресс и воспаление, метаболическая дисрегуляция, нарушение ритма секреции гормонов, нарушение иммунитета. Исследования в этом направлении

продолжаются. В частности, изучается роль адипокинов, нейрокинов, аполипопротеинов, молекул адгезии в развитии последствий СОАС. Оксидативный стресс, воспаление и симпатическая активация влияют на экспрессию адипокинов белой жировой тканью [93]. Лептин – адипокин, известный как гормон насыщения, играет важную роль в регуляции энергетического баланса. Уровень лептина у больных с СОАС повышен независимо от массы жировой ткани, что частично объясняется как адаптивный механизм для поддержания вентиляции, поскольку лептин является также мощным дыхательным стимулятором [174, 175]. При этом СОАС является лептинрезистентным состоянием, вследствие чего регуляторная роль лептина в уменьшении массы жировой ткани не функционирует, что ведет к повышению аппетита и нарастанию веса [175]. Помимо этого высокий уровень лептина вызывает симпатическую активацию, повышение АД, инсулинрезистентность, сахарный диабет, ожирение и является независимым фактором риска для развития сердечно-сосудистой патологии [176]. CPAP-терапия уменьшает уровень лептина у больных с СОАС, что свидетельствует о восстановлении чувствительности рецепторов к лептину, а также уменьшении концентрации лептина вследствие ликвидации апноэ и улучшения вентиляции [177]. Грелин – стимулирующий аппетит адипокин, уровень которого у больных с СОАС повышен. Аппетитстимулирующий эффект грелина способствует нарастанию веса у больных с СОАС. Уровень грелина уменьшается после CPAP-терапии [177]. Адипонектин – имеет противовоспалительную функцию, ингибирует активацию NF- κ B и продукцию IL-6, TNF- α . Адипонектин также индуцирует продукцию противовоспалительного интерлейкина IL-10, является эндогенным стимулятором чувствительности к инсулину и обладает антиатерогенным свойством [93]. Оксидативный стресс ингибирует продукцию адипонектина у больных с СОАС, уровень которого восстанавливается после CPAP-терапии [178]. Орехсин-А – аппетитстимулирующий нейропептид, уровень которого у больных с СОАС повышен, что играет определенную роль в нарастании массы тела, а также в развитии сонливости и нарушении внимания и бдительности [179]. Сывороточный амилоид А – белок острой фазы воспаления, экспрессия которого повышается цитокинами воспаления. Его высокий уровень у больных с СОАС ассоциируется с высоким риском болезни коронарных артерий и нейродегенеративными процессами в мозге [180].

1.3. Факторы риска для развития СОАС

Ожирение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ожирение является строгим фактором риска для развития СОАС. Вероятность наличия СОАС повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) [9]. Ожирение нарушает нормальную механику ВДП посредством различных механизмов, включая увеличение парафарингеального жира и уменьшение просвета ВДП, нарушение нервного компенсаторного механизма, поддерживающего ВДП в открытом состоянии, нестабильность респираторного контроля, уменьшение функциональной остаточной емкости легких с уменьшением тракции ВДП [181]. Однако роль ожирения в патогенезе СОАС не ограничивается механическим эффектом, а обусловлена также метаболической активностью висцерального жира. В частности, жировая ткань является источником цитокинов воспаления, сомногенная активность которых вызывает глобальную депрессию ЦНС и нарушение нервно-мышечного контроля ВДП [182]. В результате ожирение сопровождается повышенной склонностью ВДП к коллапсу. В свою очередь СОАС предрасполагает к нарастанию ожирения, поскольку вызывает выраженную дневную сонливость и уменьшение физической активности, нарушение секреции СТГ, нарушение метаболизма с развитием инсулинрезистентности и СД2, нарушение баланса лептина, грелина и орексина. Таким образом, ожирение и СОАС образуют порочный круг: ожирение вызывает СОАС, а СОАС усугубляет ожирение [183]. Безусловно, ожирение является важным фактором риска для развития СОАС. Однако, если бы в патофизиологии СОАС ожирение играло центральную и единственную роль, то апноэ во сне было бы более характерно для женщин, поскольку женщин с ожирением больше, чем мужчин [184].

Пол. У мужчин риск развития апноэ в 2-3 раза выше, чем у женщин того же веса [185]. Причины строгого преобладания СОАС среди мужчин не совсем ясны, и исследования в этом направлении продолжаются. Поскольку коллапсатбельность ВДП обусловлена размерами ВДП, тонусом окружающих мышц и характером окружающих тканей, то различия во всех этих показателях и обуславливают различие в склонности к развитию апноэ

во сне. У женщин ВДП широкие и короткие, что делает их менее склонными к коллапсу по сравнению с узкими и длинными ВДП у мужчин. Важная роль в развитии СОАС придается половым гормонам. Предполагается, что андрогены повышают склонность ВДП к коллапсу, а эстрогены и прогестерон – наоборот, повышают тонус глоточных мышц-дилататоров [186]. Этим частично объясняется резкое увеличение риска СОАС у женщин в постменопаузе и уменьшение этого риска при заместительной терапии гормонами [187]. Помимо этого, СОАС значительно чаще наблюдается у женщин с высоким уровнем андрогенов, как, например, при синдроме поликистозных яичников [188] и при экзогенном назначении тестостерона [189]. Важную роль играет также тип ожирения: характерный для мужчин центральный тип ожирения способствует развитию СОАС, в то время как периферическое ожирение предохраняет женщин от апноэ во сне [181].

Возраст. СОАС поражает все возрастные группы – от новорожденных до стариков. Частота СОАС среди детей по различным данным колеблется от 1-4% с пиком в возрасте 2-7 лет преимущественно у мальчиков с избыточным весом [190]. Для новорожденных эпизоды апноэ наиболее характерны в периоде от 2 до 7 месяцев. С возрастом частота СОАС возрастает, достигая 31-81% после 65 лет [10, 27]. У пожилых наблюдается более глубокая десатурация во сне, более длинные эпизоды апноэ. Частота СОАС увеличивается к 6-7 десятилетию жизни независимо от индекса массы тела, что объясняется физиологическим старением с уменьшением эластичности ВДП, выносливости мышц, дегенерацией респираторного центра [191]. Возможно также наличие других, неизвестных доселе факторов, с возрастом повышающих склонность ВДП к коллапсу.

Беременность. Высокий риск развития СОАС описан у более 10% беременных женщин [192]. Развитию СОАС во время беременности способствуют уменьшение просвета ВДП вследствие увеличения веса и задержки жидкости; уменьшение функциональной остаточной емкости и остаточного объема легких; увеличение минутной вентиляции; положение на спине и фрагментация сна [193]. У беременных женщин с СОАС имеется высокая вероятность гестационной гипертензии, диабета и непланированного Кесарева сечения [194].

Этническая принадлежность. СОАС имеет различную распространенность и особенности в разных популяциях вследствие расовых и этнических отличий в факторах риска, включая ожирение, характер распределения жира, краниофациальную морфологию [185]. Афроамериканцы в 2.5 раза чаще страдают СОАС по сравнению с белой расой, и этим частично объясняется высокая частота артериальной гипертензии среди них [195]. Исследование The Sleep Heart Health Study с вовлечением 13194 мужчин и женщин обнаружило, что черные и белые испанского происхождения храпят чаще, чем белые неиспанского происхождения независимо от индекса массы тела и других факторов риска [196]. Помимо степени распространенности, наблюдаются также отличия в основных характеристиках болезни: у японцев имеется слабая корреляция между тяжестью СОАС и индексом массы тела по сравнению с европейцами; у азиатов наблюдается более тяжелое течение болезни [55].

Генетика. СОАС – комплексная патология, обусловленная генетическими факторами, определяющими ожирение, характер распределения жира, тонус мышц ВДП, краниофациальную морфологию, вентиляторный контроль, циркадный ритм, регуляцию цикла сон-бодрствование, серотонинергическую систему, уровень адипокинов [197]. Выявлено, что в 35-40% случаев тяжесть СОАС обусловлена генетикой, а также описаны семейные случаи СОАС [197]. Генетическими факторами объясняются также этнические отличия в распространенности и степени тяжести СОАС. СОАС ассоциируется с генетическими патологиями, при которых наблюдается нарушение краниофациальной морфологии и анатомии ВДП, как, например, при трисомии 21, ахондроплазии, мальформации Arnold-Chiari, мукополисахаридозе, синдромах Klippel-Feil, Pierre Robin, Alpert, Treacher-Collins, Marfan [79]. Генетический код СОАС интенсивно изучается. Обнаружено, что генотип $\epsilon 4$ Аполипопротеина Е, хорошо известного фактора риска для развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, связан с высоким риском развития СОАС [198]. Полиморфизм трех генов серотонинергической системы – SLC6A4, HTR24 и HTR2C также ассоциируется с СОАС [197, 199].

1.4. Осложнения нелеченого СОАС

Сердечно-сосудистые осложнения. Патологические последствия СОАС объясняют развитие широкого спектра осложнений у больных с нелеченым СОАС. Первичной мишенью СОАС является сердечно-сосудистая система [200], в связи с чем СОАС определяется как “респираторный синдром со множественной сердечно-сосудистой манифестацией” [201]. Огромное количество исследований в различных странах мира посвящено выявлению связи между СОАС и сердечно-сосудистой патологией, а также механизмам, обуславливающим эту связь. Результаты этих исследований обобщены в системных ревью [202, 203], “State of the Art” статьях [167] и консенсусе экспертов [204]. В настоящее время все возрастающее количество фактов свидетельствует о том, что СОАС является независимым фактором риска для развития артериальной гипертензии [31], легочной гипертензии [32], болезни коронарных артерий и сердечной недостаточности [33], аритмий [34] и инсульта [35]. Высокий риск развития инсульта у больных с СОАС является одним из главных аргументов, которым руководствуются государственные и частные страховые компании развитых стран для покрытия расходов на диагностику и лечение СОАС [205].

СОАС приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений посредством следующих механизмов [167, 202-204]:

- симпатическая активация с последующей вазоконстрикцией, повышением уровня катехоламинов, тахикардией, нарушением вариабельности сердечного ритма;
- оксидативный стресс и воспаление;
- эндотелиальная дисфункция;
- повышение свертываемости;
- метаболическая дисрегуляция с лептинрезистентностью, инсулинрезистентностью и ожирением.

В международных протоколах СОАС определяется как идентифицируемая причина вторичной АГ, одна из причин развития резистентной артериальной гипертензии и легочной гипертензии [206-208].

Инсулинрезистентность и сахарный диабет 2 типа. Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что СОАС является независимым и, что очень важно, модифицируемым фактором риска для развития инсулинрезистентности [209] и СД2 [36, 37, 210]. Мета-анализ пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что СРАР-терапия уменьшает резистентность к инсулину у больных с СОАС без диабета [211]. Механизмы, посредством которых СОАС ведет к развитию инсулинрезистентности и СД2, рассмотрены выше. Это – симпатическая активация с повышением уровня катехоламинов; нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с повышением выброса кортизола; оксидативный стресс и воспаление с активацией цитокинов воспаления; изменение профиля адипокинов с развитием лептинрезистентности, уменьшением уровня грелина и адипонектина; уменьшение длительности сна с депривацией SWS-сна. Основываясь на неоспоримых доказательствах о двунаправленной связи между СОАС и СД2, Международная Федерация по Диабету настоятельно рекомендует рассматривать вероятность наличия СОАС у всех больных с СД2 и метаболическим синдромом [212].

Метаболический синдром (МС). Крайне частое сочетание СОАС с компонентами метаболического синдрома выдвинуло несколько предположений по этому поводу: СОАС способствует развитию МС; СОАС является манифестацией МС; СОАС проявляется в кластере с компонентами МС, что усугубляет кардиоваскулярный риск МС и придает ему новую сущность, определяемую как Синдром Z [85, 86, 213].

Реальность существования Синдрома Z доказана эмпирически на пятифакторной иерархической модели, включающей четыре компонента метаболического синдрома (инсулинрезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия) и СОАС [214]. В данной модели ожирение имеет самый высокий коэффициент нагрузки. По степени убывания коэффициента нагрузки после ожирения следуют СОАС, инсулинрезистентность,

артериальная гипертензия и дислипидемия. Это исследование эмпирически доказывает сосуществование метаболических нарушений с СОАС и реальность существования Синдрома Z.

Эректильная дисфункция (ЭД). Еще в 1977 г., на заре изучения клинических проявлений СОАС, Guilleminault et al. [215] обнаружили наличие сексуальных проблем у 48% мужчин с СОАС в возрасте от 25 до 65 лет. В 2012г. на Международном конгрессе специалистов по изучению сна Dombrowsky доложил результаты исследования, которое выявило наличие ЭД у 43% больных с СОАС со средним возрастом в 45 лет [216]. Автор высказал свое удивление по поводу неожиданно высокого уровня ЭД у мужчин среднего возраста. Его удивление было еще большим, когда он обнаружил значительное улучшение ЭД после СРАР-терапии.

Механизмы, посредством которых СОАС ведет к развитию ЭД, разнообразны. Это нарушение гипофизарно-гонадальной оси с нарушением секреции тестостерона и лютеинизирующего гормона; нарушение экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы с уменьшением высвобождения NO и нарушением NO-опосредованной вазодилатации; повышение уровня эндотелина; периферическая нейропатия; потеря протективной ночной эрекции в результате депривации REM-сна; подавление REM-ассоциированной ночной эрекции на фоне высокой активности СНС [156-158, 217]. Помимо указанных механизмов, непосредственно влияющих на эректильную функцию, СОАС может привести к ЭД опосредованно через артериальную гипертензию и СД2. Причинно-следственная связь между СОАС и ЭД доказывается также эффективным влиянием СРАР-терапии на эректильную функцию [216]. Результаты системного ревью рекомендуют рассматривать наличие сопутствующего СОАС у больных с ЭД, особенно у тех, кто рефрактерен к рутинному лечению [217]. СОАС оказывает негативное влияние также на сексуальную функцию женщин [218].

Повреждение структур мозга. Изучение морфологии мозга у больных с СОАС посредством магнитно-резонансной томографии высокого разрешения показало повреждение белого вещества и уменьшение объема серого вещества в различных регионах

мозга, включая фронтальную и париетальную кору, височную долю, гиппокамп и мозжечок [219, 220]. Диффузный и билатеральный характер потери серого вещества позволил предположить, что, по крайней мере часть этих повреждений является следствием гипоксии, гиперкапнии и уменьшения перфузии вследствие повторяющихся апноэ [219]. Уменьшение объема маммилярного тела у больных с СОАС объясняет характерное для СОАС нарушение памяти [221]. Результаты протон-магнитно-резонансной спектроскопии – неинвазивной техники изучения метаболизма мозга, показали изменения коры мозга, соответствующие потере нейронов [222]. Степень повреждения нейронов у больных с СОАС находится в прямой зависимости от уровня минимальной сатурации в течение сна. Оценка изменений в результате CPAP-терапии показала увеличение объема серого вещества в области гиппокампа и фронтальных структур и уменьшение повреждения белого вещества мозга [220, 223], хотя метаболические нарушения при этом остаются неизменными [222].

Депрессия. По данным Guilleminault et al. [215] 24% мужчин с диагнозом СОАС были консультированы психиатром по поводу депрессии. Популяционное исследование с вовлечением 18 980 взрослых из 5 европейских стран показало, что 18% взрослых с депрессией имеют нарушение дыхания во сне, а 17.6% взрослых с нарушением дыхания во сне имеют депрессию [224]. После контроля по ИМТ и АД оказалось, что риск наличия СОАС у больных с депрессией в 5.26 раз выше, чем в общей популяции населения. По данным различных авторов депрессия наблюдается у 7-63%, а тревожные расстройства – у 11-70% больных с СОАС [225]. О причинно-следственной связи между СОАС и депрессией свидетельствует также облегчение депрессивной симптоматики на фоне CPAP-терапии [226].

Результаты исследований свидетельствуют, что у больных с СОАС имеют место нейродегенеративные процессы в мозге [227]. Структурные и функциональные повреждения мозга при СОАС описаны в областях, повреждение которых характерно и для депрессии, чем и объясняется частое сочетание этих двух патологий [228]. Повреждение структур мозга у больных с СОАС обусловлено гипоксией, гиперкапнией, уменьшением перфузии мозга, нарушением структуры сна и серотонинергической системы, которая помимо регуляции настроения, цикла сон-бодрствование вовлечена также в регуляцию тонуса мышц ВДП [227,

228]. Автор широкомасштабного популяционного исследования Ohayon M. настоятельно рекомендует иметь в виду связь между депрессией и СОАС, поскольку если у больного имеется СОАС, то ему можно радикальным образом помочь [224].

Gold A.R. [229] выдвинул предположение о связи между нарушением дыхания во сне, тревожными расстройствами и функциональным соматическим синдромом, в который включается синдром раздраженной кишки, фибромиалгия, мигрень, некардиогенная грудная боль, синдром гипервентиляции, синдром хронической усталости, синдром закрытых помещений. По мнению автора в основе теоретической модели, связывающей СОАС с функциональным соматическим синдромом и тревожными расстройствами, лежит вызываемая СОАС хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Нарушение нейрокогнитивной функции. Мета-анализ 25 исследований по влиянию СОАС на нейрокогнитивное функционирование показал, что СОАС приводит к уменьшению способности сохранять внимание на длительный период времени, ухудшению моторной координации и исполнительной функции, которая включает рабочую память, ментальную гибкость, плавность речи, способность к планированию и решению проблем [230]. Обзор результатов 55 исследований по влиянию ХПГ на когнитивную функцию у детей выявил отрицательное воздействие ХПГ на рост, развитие и академическую успеваемость [231].

СОАС – самое распространенное органическое нарушение сна, вызывающее дневную сонливость [232]. Выявлено, что около 80% больных с СОАС жалуются на выраженную дневную сонливость, а у 50% наблюдаются изменения личности [233], что приводит к ограничению трудоспособности, затруднению в выполнении интеллектуальных заданий, нарушению межличностных отношений и уменьшению эффективности труда [233, 234]. Помимо этого, у 50% мужчин с СОАС наблюдаются профессиональные аварии, а у женщин происшествия на рабочем месте регистрируются в 6 раз чаще, чем в контрольной группе без СОАС [235].

Дорожно-транспортные происшествия. Дневная сонливость, нарушение внимания, бдительности и моторной координации являются причинами дорожно-транспортных

происшествий у больных с СОАС. Исследования показали, что деградация исполнительской функции в результате депривации сна равносильна и даже превышает таковую при принятии алкоголя [236]. Системное ревью и мета-анализ исследований показал, что СОАС повышает риск дорожно-транспортных происшествий в среднем в 1.21-4.89 раз [237]. По данным Garbarino et al. [238], 17-19% смертей на транспортных магистралях происходят по причине засыпания за рулем. Результаты мета-анализа показали значительное протективное влияние CPAP-терапии на частоту транспортных аварий [239]. Учитывая эти данные, Совет медицинских экспертов Департамента Транспорта США выдвинул требование о дисквалификации коммерческих водителей, у которых имеется СОАС с ИАГ>20, если водитель не получает CPAP-терапию [240]. В 25 странах Европы законодательство определяет лиц с нелеченым СОАС как несоответствующих для вождения [241].

Смертность при СОАС. Длительные проспективные исследования показали высокий уровень смертности у больных с нелеченым СОАС по разным причинам, особенно по причине инфаркта миокарда и инсульта [44-48]. Анализ смертности в когорте Wisconsin Sleep Cohort Study (n=1522) в течение 22 лет показал, что после поправки на возраст, пол, ИМТ и курение СОАС ассоциируется с повышенной общей смертностью и смертностью по причине злокачественных новообразований [242]. Наличие СОАС средней и тяжелой степени было связано с повышением риска смертности от рака в общей популяции населения в 2.0-4.8 раза. Это первое популяционное исследование, выявившее связь между СОАС и раком. Основываясь на этих данных, а также на результатах ускоренного роста опухолевых клеток на фоне гипоксии в эксперименте с животными [106], известные исследователи в области СОАС Redline S. и Quan S.F. опубликовали комментарий, в котором определили СОАС как механизм развития смертельной триады – сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и рака [243].

Связанное со здоровьем качество жизни. Учитывая широкую распространенность СОАС и его выраженное влияние на физическое и ментальное функционирование человека, неудивительно, что оценка качества жизни у больных с СОАС стала предметом активного научного исследования [244]. Системное ревью этих исследований показало значительное

снижение качества жизни у больных с СОАС по сравнению со здоровыми людьми того же пола и возраста [43]. При этом страдает качество жизни не только самих больных, но и их партнеров по кровати, которые часто жалуются на бессонницу, утреннюю головную боль, дневную сонливость и усталость [245]. Важно отметить, что при CPAP-терапии улучшается качество жизни не только у больных с СОАС, но и у их партнеров по кровати [246].

1.5. Сочетание СОАС с патологией дыхания, не связанной с обструкцией верхних дыхательных путей

В связи с высокой распространенностью СОАС в общей популяции населения, имеется определенная вероятность сочетания СОАС с другими патологиями дыхания, не связанными с обструкцией ВДП. Поскольку среди субъектов исследования наблюдалось сочетание СОАС с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), синдромом гиповентиляции при ожирении (СГО) и дыханием Чейн-Стокса (ДЧС), был проведен обзор литературы относительно частоты и особенностей подобных сочетаний.

Дыхание Чейн-Стокса было описано задолго до открытия СОАС – в начале XIX века у больных с сердечной недостаточностью [247, 248]. Характерными проявлениями ДЧС являются дневная сонливость, инсомния и эпизоды ночной одышки. Зачастую больные не предъявляют ни одну из указанных жалоб, и ДЧС выявляется по счастливой случайности во время обследования. Среди известных причин для развития ДЧС чаще всего указываются сердечная недостаточность (СН) (25-40%) и перенесенный инсульт (10%) [1]. Принципиальными факторами риска для развития ДЧС являются мужской пол, гипокапния, фибрилляция предсердий и возраст старше 60 лет [249]. Причины, по которым ДЧС крайне редко наблюдается у женщин, пока неизвестны, однако отличие в частоте ДЧС между полами считается одним из факторов, объясняющих более высокий уровень смертности от СН у мужчин по сравнению с женщинами [250].

В основе развития ДЧС лежат следующие механизмы: большинство больных с СН хронически гипервентируют вследствие стимуляции легочных вагусных рецепторов застоем жидкости в легких и усиленной центральной и периферической

хемочувствительностью [251]. Во время сна респираторный драйв бодрствования отсутствует, а вследствие горизонтального положения увеличивается венозный возврат от конечностей, что усиливает застой в легких, стимулирует рецепторы вагуса и вызывает рефлекс гипервентиляции. Увеличение вентиляции ведет к уменьшению PaCO_2 ниже апнеического порога. Апнеический порог определяется как уровень PaCO_2 , ниже которого ритмичное дыхание прекращается [252]. При уменьшении PaCO_2 ниже апнеического порога центральный респираторный драйв прекращается и развивается центральное апноэ, которое продолжается пока PaCO_2 не повышается выше необходимого для стимуляции дыхания апнеического порога [253]. В отличие от СОАС микропробуждение не является необходимостью для восстановления дыхания, но оно возникает при восстановлении дыхания и последующей апноэ гипервентиляции. Патофизиология ДЧС при инсульте и почечной недостаточности не изучена в деталях. Тем не менее, считается, что апноэ при этих патологиях развивается также вследствие уменьшения PaCO_2 ниже апнеического порога. У больных с почечной недостаточностью определенную роль в стимуляции гипервентиляции может играть застой в легких [1]. ДЧС может иметь место и во время бодрствования, в этом случае его клиническая значимость менее известна и изучена, чем во время сна. ДЧС во время бодрствования также может сопровождаться одышкой и быть признаком наличия вызывающей ее хронической патологии – сердечной недостаточности, инсульта или почечной недостаточности [1].

Последствия ДЧС подобны таковым при СОАС: апноэ, гипоксия, задержка CO_2 и микропробуждения повышают активность СНС [254]. Повышенные респираторные усилия между эпизодами апноэ уменьшают внутригрудное давление и повышают трансмуральное давление в левом желудочке. Потенциальная связь между ДЧС и маркерами воспаления, оксидативного стресса и сосудистой эндотелиальной дисфункцией еще подлежит изучению [254]. В отличие от СОАС, ДЧС является не причиной, а следствием СН и является тревожным сигналом, свидетельствующим о необходимости интенсивного лечения СН [254]. Наличие ДЧС у больных с СН свидетельствует о плохом прогнозе и является независимым фактором риска высокой смертности [1]. У больных с СН выявление ДЧС крайне важно,

поскольку стандартная фармакотерапия СН не оказывает влияния на ДЧС и его последствия. Лечение ДЧС предполагает применение различных методов неинвазивной вентиляции, включая CPAP-терапию, BiPAP-терапию и адаптивную сервентиляцию [255]. Среди методов неинвазивной вентиляции при ДЧС наиболее изученным является CPAP-терапия.

До открытия нарушений дыхания во сне больным с выраженным ожирением, гиперкапнией и дневной сонливостью ставился диагноз “синдром Пиквика” [256]. Определение данного синдрома было дано Burwell et al. в 1956 г. и сыграло двойную роль в истории медицины сна. С одной стороны, это определение отделило открытие нарушений дыхания во сне, поскольку научная общественность стала приписывать выраженную дневную сонливость высокому уровню $PaCO_2$, а с другой – именно у больных с синдромом Пиквика впервые было описано апноэ во сне [5, 6]. По сей день нет доказательств о том, что гиперкапния вызывает дневную сонливость, хотя несомненно, что высокий уровень CO_2 нарушает церебральный кровоток.

Длительное время понятие “синдром Пиквика” относили ко всем больным с СОАС независимо от дневного уровня $PaCO_2$. Определенная путаница в разграничении между СОАС и СГО существует и по сей день, однако в настоящее время доказано, что у большинства больных с СОАС нет стойкой дневной гиперкапнии [257] и хотя у 90% больных с СГО имеется также апноэ во сне, наличие одной патологии, в частности, СГО, не подразумевает обязательное наличие другой, т.е. СОАС [258]. В связи с этим ААМС рекомендует различать СОАС, синдром Пиквика и СГО и не применять понятия “синдром Пиквика” и “синдром гиповентиляции при ожирении” для определения апноэ во сне, поскольку эти понятия указывают на наличие гиповентиляции, а не на обструкцию ВДП [1].

По данным литературы СГО наблюдается у 10-30% больных с СОАС в зависимости от методов исследования, определения ожирения и порогового критерия ИАГ [259]. На сегодня не известно других факторов риска для развития СГО помимо патологического ожирения, и риск наличия СГО возрастает по мере увеличения степени ожирения [260]. Развитие респираторных нарушений при СГО обусловлено тремя факторами: нарушение дыхательной функции, изменение вентиляторного контроля и наличие нарушений дыхания

во сне. Несомненно, что ожирение само по себе вызывает весь указанный спектр нарушений, однако, определенная часть лиц с ожирением в состоянии компенсировать нарушения, вызванные избыточным весом и поддерживать эукапническое состояние во время бодрствования. Следовательно, СГО развивается только тогда, когда компенсаторные механизмы истощаются или вовсе не функционируют [261]. Респираторный драйв у лиц с ожирением усилен для компенсации перегрузки весом и поддержания эукапнического состояния. При недостаточном усилении респираторного драйва, которое наблюдается при СГО, происходит повышение уровня CO_2 . Помимо этого по сравнению со здоровыми людьми ответ на гипоксию и гиперкапнию у больных с СГО ослаблен. Предполагается, что потеря хемочувствительности имеет генетическую основу. Больные с СГО более гипоксичны во время бодрствования и в течение сна, чем лица с ожирением и эукапнией. Хроническое подвергание гипоксии ослабляет респираторный драйв и повышает вероятность развития гиповентиляции [260]. Есть данные, свидетельствующие о том, что длительность сна с сатурацией менее 90% является строгим предиктором дневной гиперкапнии [262]. В патогенезе развития СГО у больных с ожирением важную роль играет лептин – адипокин, обуславливающий связь между ожирением, респираторным контролем и развитием гиперкапнии. Данные об этом получены в результате исследований на лептин-резистентных мышах, которые, подобно людям с СГО, имеют патологическое ожирение, дневную гиперкапнию и притупленный ответ на гиперкапнию [263]. Уровень лептина повышен у больных с СГО и еще более повышен при сочетании СГО с СОАС [264]. Повышение лептина является компенсаторным механизмом для поддержания необходимого уровня вентиляции с целью преодоления повышенной нагрузки на респираторную систему. Больные с СОАС и дневной гиперкапнией имеют значительно более слабый ответ на гиперкапнию по сравнению с эукапничными больными с СОАС при одинаковом уровне лептина [265]. Это свидетельствует о том, что стимуляторное влияние лептина на вентиляцию у некоторых лиц снижено в связи с резистентностью к лептину, что предрасполагает к развитию гиперкапнии. Таким образом, развитие центральной резистентности к лептину ограничивает нормальный компенсаторный механизм для преодоления вызванной ожирением перегрузки

на респираторную систему. Распространенность СГО в общей популяции населения неизвестна, т.к. главным критерием идентификации СГО является величина $PaCO_2$, что в эпидемиологических исследованиях рутинно не определяется. Тем не менее, предполагается, что около 0.37% населения США страдает СГО, что составляет несколько сотен тысяч человек [266, 267]. В связи с быстрым увеличением числа лиц с патологическим ожирением ($ИМТ \geq 40$) и суперожирением ($ИМТ \geq 50$), СГО следует рассматривать как важную клиническую и социальную проблему [259], которая, к сожалению, часто пропускается, несмотря на высокий уровень госпитализации и коморбидности [268].

Наличие СГО у больных с СОАС осложняет состояние больного. При подобном сочетании предпочтительным методом неинвазивной вентиляции является длительная двухуровневая вентиляция, в результате которой нормализуются газы крови, вентиляторный ответ на CO_2 и значительно улучшается качество жизни [269]. Наличие СГО является показанием для длительной неинвазивной вентиляции в домашних условиях [270].

Поскольку СОАС и ХОБЛ являются наиболее распространенными заболеваниями легких, то они часто сочетаются. Подобное сочетание было определено как “синдром перекреста” и введено в клиническую практику в 1985 г. [271]. В настоящее время нет определенных данных о распространенности синдрома перекреста, но предполагается, что сочетание СОАС и ХОБЛ имеет место в 0.5% случаев [272]. Результаты масштабного популяционного исследования The Sleep Heart Health Study показали, что в общей популяции частота СОАС среди больных с ХОБЛ не больше, чем среди лиц без ХОБЛ [273]. Исследование MONICA-II, проведенное в Европе, также не обнаружило связи между двумя патологиями [274]. Эти результаты позволили предположить, что сочетание СОАС и ХОБЛ является случайным и патофизиологической связи между этими двумя патологиями нет. Однако, указанные исследования имели важное ограничение, поскольку у субъектов исследования по данным спирометрии отмечалась обструкция легкой степени. Существует ли патофизиологическая связь между СОАС и тяжелым ХОБЛ по сей день остается неизвестным. Есть множество возможных механизмов, посредством которых одна патология может вызвать или осложнить течение другой. Например, характерная для ХОБЛ миопатия

скелетных мышц нарушает функцию мышц-дилататоров ВДП; лечение ХОБЛ ингаляционными кортикостероидами может вызвать локальную миопатию фарингеальных мышц; наличие правосторонней сердечной недостаточности приводит к перераспределению жидкости в горизонтальном положении, что может способствовать развитию апноэ во сне [275, 276]. В свою очередь наличие СОАС может вызывать обострение ХОБЛ. Исследование на животной модели показало, что повторяющийся коллапс ВДП повышает резистентность нижних дыхательных путей [277]. Помимо этого, больные с СОАС с целью уменьшения веса или для преодоления выраженной дневной сонливости обычно больше курят [278]. Поскольку и СОАС, и ХОБЛ сопровождаются десатурацией во время сна, то больные с синдромом перекреста имеют две причины для ночной гипоксии и в течение сна длительное время находятся с уровнем сатурации менее 90% и даже менее 80%. Является доказанным фактом, что ночная десатурация вызывает повышение системного артериального давления и давления в легочной артерии [31, 32]. Описаны также различного типа аритмии во время ночных эпизодов десатурации [279].

Таким образом, сочетание СОАС и ХОБЛ осложняет течение каждой патологии, в связи с чем необходимо своевременное выявление синдрома перекреста, что обеспечивает полезную информацию в плане прогноза и определения агрессивности в лечении каждой патологии. Такой подход крайне важен, поскольку смертность при синдроме перекреста превышает таковую при наличии ХОБЛ или СОАС в отдельности [278]. Следует также отметить, что наличие синдрома перекреста вызывает необходимость в обследовании на предмет наличия легочной гипертензии. Согласно руководству Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества больные с легкой степенью ХОБЛ и признаками легочной гипертензии должны быть обследованы на предмет наличия СОАС [280]. Неинвазивная вентиляция является стандартом в лечении сочетания СОАС и ХОБЛ [270, 281]. При тяжелом течении ХОБЛ для коррекции гипоксемии необходимо к неинвазивной вентиляции присоединять кислородотерапию [282].

1.6. Диагностика СОАС

Впервые апноэ во сне было зарегистрировано при полисомнографическом мониторинге у больных с крайне тяжелой степенью ожирения [5,6]. По сей день ПСГ остается “золотым стандартом” в диагностике СОАС [56]. Посредством ПСГ проводится электроэнцефалография (ЭЭГ), электроокулография (ЭОГ), электромиография (ЭМГ), ритм-ЭКГ, регистрация воздушного потока, храпа, движений грудной клетки и живота, определяется сатурация. ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ позволяют определить состояние сон/бодрствование и фазу сна. Анализ всех параметров ПСГ в совокупности позволяет выявить наличие и характер дыхательных нарушений и убедиться, что они происходят в состоянии сна. Как было указано выше, ПСГ – трудоемкое обследование, для которого требуется дорогостоящее оборудование и высококвалифицированный технический персонал. Технический прогресс и развитие технологии микрочипов привели к созданию портативных систем для мониторинга дыхания во сне. Эти системы значительно проще в применении, позволяют проводить исследование в домашних условиях и в процессе исследования не требуют постоянного наблюдения со стороны медицинского персонала.

Согласно классификации ААМС системы для диагностики СОАС классифицируются следующим образом [56]:

I тип: полная ночная полисомнография в условиях лаборатории, которая является стандартом для сравнения результатов всех остальных типов исследований;

II тип: портативная полисомнография;

III тип: портативная система тестирования апноэ во сне. Регистрирует как минимум 4 параметра, включая вентиляцию и поток воздуха (минимум 2 канала респираторного движения или респираторное движение и поток воздуха), частоту сердцебиения или ЭКГ и сатурацию кислорода;

IV тип: продолжительная регистрация одного или двух параметров: один или два канала, как правило, включает регистрацию сатурации кислорода и потока воздуха.

Согласно руководству ААМС портативные мониторы могут быть использованы в диагностике СОАС у пациентов с высокой вероятностью наличия СОАС средней или тяжелой степени [283]. Наличие специфичных симптомов, как ночных, так и дневных, позволяет применять стратегию прогнозирования и определения степени вероятности наличия СОАС.

Ночные симптомы. Для СОАС характерен громкий прерывистый храп с интервалами полной тишины и отсутствия дыхания. Периоды остановок дыхания завершаются громким всхрапыванием, гиперактивностью и гипервентиляцией [7]. Хотя некоторые больные просыпаются с чувством удушья, страха и сердцебиения, большинство из них остаются в неведении о происходящем с ними во сне. Все, что происходит с больным во время сна образно описывают партнеры по кровати, в связи с чем их присутствие обязательно при осмотре больного с подозрением на СОАС. Беспокойный сон с громким храпом является частой причиной супружеских разладов. По данным одного исследования 46% супружеских пар спят в разных комнатах [284]. Хотя храп является важным ключом в распознании СОАС, его отсутствие не исключает СОАС.

Освидетельствованные партнерами по кровати остановки дыхания во сне являются вторым характерным симптомом СОАС. На их наличие указывают около 75% партнеров по кровати [285], в то время как на чувство удушья во сне жалуются лишь 18-31% больных [286]. Остановки дыхания во сне вызывают страх и тревогу у партнеров по кровати, которые часто будят и тормошат спящих. Почти половина больных указывают на беспокойный сон, потливость, особенно в области головы и шеи, что объясняется напряженными дыхательными усилиями во время обструкции ВДП [286]. Дыхательные движения против закрытых ВДП приводят к повышению венозного возврата в правый желудочек и нарушают функцию левого желудочка, что повышает давление заклинивания в легочной артерии и вызывает чувство удушья [287]. В связи с этим необходимо отличать удушье во сне, вызванное сердечной недостаточностью и СОАС, хотя нередко эти патологии сочетаются [288]. Для больных с СОАС характерны жалобы, свойственные для гастроэзофагального рефлюкса. Мощные дыхательные усилия в течение апноэ/гипопноэ приводят к высокому

отрицательному внутригрудному давлению во время вдоха и повышению внутрибрюшного давления во время выдоха. Повышение градиента между внутригрудным и внутрибрюшным давлением вызывает движение содержимого желудка в пищевод, что в свою очередь осложняет течение СОАС [289]. Другим характерным ночным симптомом для СОАС является никтурия: 28% больных указывают на ночные посещения туалета в среднем от 4 до 7 раз [290]. Почти 74% больных указывают на сухость во рту и около 36% – на слюнотечение изо рта [284], что является полезным указателем на наличие СОАС, особенно у женщин в пременопаузальном периоде, у которых наблюдается ограниченная и атипичная клиническая презентация СОАС [291].

Дневные симптомы. Дневная сонливость и усталость являются наиболее частыми жалобами больных с СОАС [234, 284, 285]. Дневная сонливость может иметь слабые последствия (сонливость в дневные часы, во время собраний или в виде дневной дремоты), тяжелые последствия (сон во время еды или беседы) и катастрофические последствия (сон во время вождения автомобиля). Подобная сонливость обычно указывает на депривацию и фрагментацию сна и наиболее частой причиной этого является СОАС. Сонливость может не осознаваться больными и оцениваться как “усталость” и “утомление”. Дневная сонливость может сочетаться с инсомнией в ночные часы, что особенно характерно для женщин [292, 293]. Сочетание СОАС с инсомнией получило в литературе название “sleep apnea plus” [292]. У больных с СОАС часто наблюдаются нарушение памяти и способности к концентрации, дефицит внимания [284], изменения личности, включая агрессивность, раздражительность и тревожность [294], головные боли по утрам [295], депрессия [224, 225], сексуальные нарушения [41, 215-218]. Строгое преобладание мужчин в центрах сна вызвало предположение, что СОАС у женщин в большинстве случаев остается недиагностированным и причиной тому служит отличная от мужчин симптоматика болезни [296].

Таким образом, клинические проявления СОАС многообразны и затрагивают практически все органы и системы. Некоторые из этих проявлений имеют низкую специфичность в диагностике СОАС, поскольку характерны для многих патологий и трудно определяются, являются ли они следствием СОАС или симптомами самостоятельной

патологии. Наряду с этим, наличие сугубо специфичных для СОАС симптомов, таких как храп, остановки дыхания во сне и дневная сонливость, позволяет разработать стратегию клинического прогнозирования и стратификации риска СОАС. Необходимость в этом возникла вследствие широкой распространенности СОАС, осложняющей инструментальную диагностику для всех больных. Стратификация риска позволяет проводить инструментальную диагностику в первую очередь у больных с высоким риском наличия СОАС.

Важную роль в прогнозировании СОАС играют антропометрические показатели, в частности, ИМТ, окружность шеи, состояние ротоглотки [297, 298]. Разработаны различные прогностические модели, основанные на клинических и антропометрических показателях, некоторые из которых требуют сложные математические калькуляции [298-302]. Одной из простых моделей прогнозирования является модель, называемая “окружность шеи с поправкой”, согласно которой для выявления риска СОАС к окружности шеи в сантиметрах прибавляется 4 см при наличии артериальной гипертензии, 3 см при наличии храпа и еще 3 см при наличии чувства удушья во сне [302]. При сумме баллов менее 43 вероятность СОАС низкая, 43-48 – умеренная, а более 48 – высокая. В отличие от подобных моделей, опросники проще в рутинном клиническом применении и широко используются для скрининга СОАС. Системное ревью исследований по применению опросников для скрининга СОАС показало, что наиболее применяемым является Берлинский опросник [303], разработанный на международном конгрессе в Берлине в 1996 г. как метод оценки риска наличия СОАС [304]. Клинические прогностические модели и опросники позволяют лишь оценить риск наличия СОАС, но не устанавливают диагноз. Клинический диагноз СОАС ставится только на основе инструментального исследования. “Золотым стандартом” в диагностике СОАС является ПСГ, а для больных с высоким риском наличия СОАС приемлемым методом исследования является портативный мониторинг [56, 283].

Согласно Международной классификации расстройств сна [1], диагноз СОАС ставится в следующих случаях:

А. Наличие, по крайней мере, одной из нижеперечисленных жалоб:

1. Пациент жалуется на дневную сонливость, неосвежающий сон, усталость или инсомнию;
2. Пациент просыпается с чувством удушья;
3. Партнер по кровати свидетельствует о громком храпе, остановках дыхания во сне.

В. Полисомнография свидетельствует о следующем:

1. Пять и более респираторных нарушений в течение 1 часа сна (апноэ, гипопноэ);
2. Наличие респираторных усилий в течение респираторных нарушений.

Или

С. Полисомнография свидетельствует о следующем:

1. Пятнадцать и более респираторных нарушений в течение 1 часа сна;
2. Наличие респираторных усилий в течение респираторных нарушений.

Д. Состояние не объясняется наличием какого-либо другого нарушения сна, или другой медицинской, неврологической проблемой или применением лекарственных средств.

А, В и Д или С и Д удовлетворяют критериям диагноза СОАС.

1.7. Лечение СОАС

Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях – CPAP-терапия является “золотым стандартом” в лечении СОАС и единственным на сегодняшний день эффективным методом лечения СОАС [66]. CPAP-терапию для лечения СОАС впервые в 1981 году предложил Sullivan на примере 5 больных [94]. В первые годы CPAP-терапия казалась странным методом лечения и лишь к 1985 году она была признана как реалистичный метод длительной терапии СОАС. На начальном этапе CPAP-аппараты были громоздкими и шумными. Интерфейсы для доставки воздуха в дыхательные пути были крайне неудобными, и больные использовали клей для их прикрепления. В связи с быстрым исчезновением симптомов, в особенности дневной сонливости, число пользователей прогрессивно увеличивалось, что способствовало техническому совершенствованию аппаратов и интерфейсов для CPAP-терапии [305]. Исследования последних лет показали, что CPAP-терапия предотвращает развитие сердечно-сосудистых, нейрорповеденческих,

метаболических и сексуальных осложнений, улучшает качество жизни, уменьшает частоту дорожно-транспортных происшествий [41, 44, 211, 239, 306-308]. По официальному утверждению Американского Торакального Общества от 1994 года СРАР-терапия считается эффективным методом лечения СОАС [309]. Согласно отчету ААМС от 2006 года СРАР-терапия является стандартом в лечении СОАС средней и тяжелой степени [66]. Данная рекомендация имеет первую степень доказательности, поскольку основана на результатах рандомизированных исследований с хорошим дизайном и низким уровнем альфа и бета-ошибок. Ввиду того, что постоянное положительное давление в дыхательных путях полностью ликвидирует обструкцию ВДП, т.е. патофизиологическую основу СОАС, СРАР-терапия имеет первенство в лечении СОАС и является референтным методом для сравнения эффективности других методов лечения СОАС [310].

СРАР-терапия является экономически выгодным методом лечения [53, 311]. Она не только экономит финансы, но и увеличивает продолжительность жизни, обеспечивая ее качество [53]. Учитывая именно это обстоятельство, в развитых странах государственные и частные страховые компании покрывают расходы на диагностику и лечение СОАС [205], что способствовало и продолжает способствовать техническому совершенствованию оборудования для неинвазивной вентиляции [305].

СРАР-терапия как метод неинвазивной вентиляции наряду с ViРАР-терапией широко применяется не только при СОАС, но и при лечении обструктивных болезней легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, муковисцидоз), рестриктивной патологии легких (гиповентиляция при ожирении, нейромышечные заболевания, деформация грудной клетки), при паренхиматозных заболеваниях легких (пневмония, острый респираторный дистресс синдром), при кардиогенном отеке легких и при отлучении от искусственной вентиляции легких [270, 312].

Для лечения СОАС применяются также поведенческая терапия, ротовые приспособления и хирургические вмешательства [313]. Поведенческая терапия включает снижение веса (желательно снижение индекса массы тела до 25 и менее), физическую активность, позиционную терапию, воздержание от алкоголя и седативных средств

непосредственно перед сном. Ротовые приспособления рекомендуются для больных с СОАС легкой и умеренной тяжести, которые отказываются от СРАР-терапии [314]. Несмотря на наличие различных хирургических методик и их совершенствование, на сегодня нет очевидных фактов об эффективности хирургического лечения СОАС [84, 315]. С целью фармакотерапии СОАС рассматривается возможность применения метилксантинов, ингибиторов обратного захвата серотонина, антагонистов рецепторов серотонина, прогестерона, ацетазоламида, модафинила [316]. Однако нет доказательных фактов эффективности медикаментозного лечения СОАС, в связи с чем фармакотерапия в лечении СОАС не применяется [317].

Таким образом, по сей день “золотым стандартом” в лечении СОАС остается СРАР-терапия, которая эффективна при всех патофизиологических фенотипах СОАС, о которых было указано в главе 1.1. Однако, идентификация конкретного доминирующего фенотипа СОАС позволяет использовать альтернативные методы лечения. Ниже приводятся терапевтические подходы при каждом из 4-х патофизиологических фенотипов СОАС [318]:

Склонность верхних дыхательных путей к коллапсу: внутриротовые приспособления, хирургия ВДП, приспособление Winx [318].

Неадекватный ответ мышц-дилататоров ВДП во время сна: на сегодня нет эффективных методов воздействия на активность мышц-дилататоров глотки ни во время бодрствования, ни во время сна. Исследования по разработке препаратов, активирующих мышцы глотки, находятся в процессе [319].

Низкий порог респираторного пробуждения: в процессе исследования находятся гипнотики – эсзопиклон и тразодон [318].

Нестабильность вентиляторного контроля: кислород и ацетазоламид могут ослабить повышенную обратную связь.

Анализ эффективности затрат на диагностику и лечение СОАС. Экономические анализы, проведенные в различных странах мира, показали, что нелеченый СОАС является тяжелым финансовым бременем для системы здравоохранения [51-53]. В экономике здравоохранения для анализа эффективности затрат на ту или иную процедуру, связанную со

здоровьем, применяется показатель возрастающего отношения затрат-эффективности (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). ICER показывает возрастание пользы при применении диагностической или лечебной процедуры, по сравнению с контрольной группой, у которой эти процедуры не применялись [320]. Затраты выражаются в денежных единицах, а эффективность оценивается как сохраненный год жизни с учетом ее качества (quality-adjusted life year, QALY). Медицинская процедура считается оптимальной или предпочтительной стратегией, если отношение ICER/QALY составляет менее \$50,000. Подобный анализ относительно эффективности затрат на диагностику и лечение СОАС проведен в США [321]. Оценивалось влияние CPAP-терапии на 3 жизненно важных последствия СОАС – инсульт, инфаркт миокарда и транспортные аварии. Отношение ICER/QALY на диагностику СОАС составило \$17,131, а на CPAP-терапию больных со средней и тяжелой степенью – \$15,915, что значительно ниже порога, определенного для предпочитаемой медицинской стратегии. Результаты исследования доказали, что диагностика и CPAP-терапия однозначно являются экономически выгодной стратегией в ведении больных с СОАС.

1.8. Механизм действия CPAP-терапии

CPAP-аппарат представляет собой генератор воздушного потока, который подается в дыхательные пути через интерфейс под определенным давлением, необходимым для предотвращения коллапса ВДП во время сна (рис. 1). CPAP-аппарат поддерживает постоянное положительное давление в ВДП в течение дыхательного цикла и действует как пневматическая шина, раздувающая ВДП, тем самым препятствуя коллапсу ВДП и устраняя основной механизм развития СОАС [322]. Рассмотрим механизмы действия CPAP-терапии, которая имеет как непосредственный, так и отдаленный эффект.

Непосредственный эффект CPAP-терапии.

Поддержание ВДП в открытом состоянии: как было указано выше, обструктивные апноэ являются результатом дисбаланса между силами, способствующими коллапсу и стабилизации ВДП. Трансфарингеальный инспираторный градиент давления является ведущей силой, ответственной за коллапс ВДП.

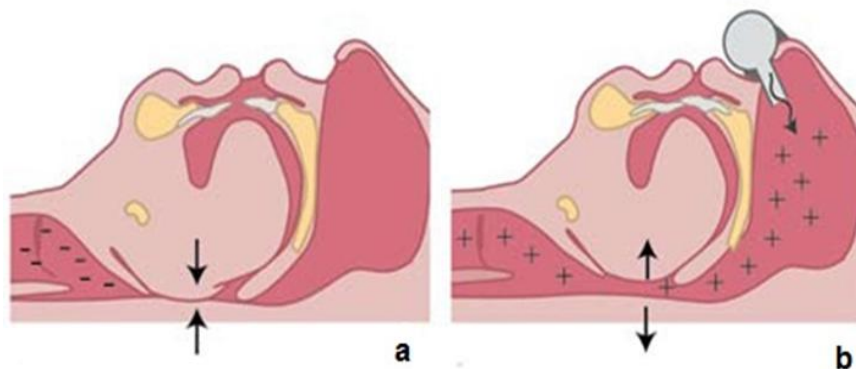


Рисунок 1. Механизм действия CPAP-терапии

a – спадение ВДП при СОАС

b – положительное давление в дыхательных путях препятствует спадению ВДП

Уменьшение калибра и повышение резистентности ВДП, и, следовательно, податливости ведет к нестабильности ВДП и склонности к обструкции. Поскольку поддержка ВДП в открытом состоянии обусловлена также объемом легких, уменьшение конечного экспираторного объема легких, имеющее место в периоде между апноэ, также способствует обструкции ВДП [323]. Открытое состояние дыхательных путей поддерживается адаптационным сокращением мышц-дилататоров ВДП (*m. genioglossus*, *m. geniohyoideus*, *m. stylopharyngeus*, *m. tensor palatine*, *m. alae nasi*) [322]. Флюктуация активности указанных мышц, а также дыхательных мышц в течение апноэ и межапноэического периода предопределяет начало апноэ [324]. Эффект CPAP-терапии обусловлен влиянием на все указанные факторы, обеспечивая пневматическое расширение ВДП и поддержание их в открытом состоянии. CPAP уменьшает также частоту необструктивных апноэ, конвертируя центральные апноэ в смешанные, последние в обструктивные апноэ и в изолированный храп, и в конечном итоге в спокойное дыхание [325]. Этот факт свидетельствует о том, что коллапс ВДП может ингибировать респираторные усилия, а также показывает, что и обструктивные, и необструктивные эпизоды имеют общие механизмы развития [322].

Ликвидация вызываемой апноэ десатурации. Постоянное положительное давление в дыхательных путях полностью устраняет апноэ и ликвидирует последствия апноэ в виде эпизодов десатурации. CPAP способствует увеличению объема легких и повышению

предшествующей каждому апноэ сатурации, тем самым способствуя улучшению ночной оксигенации.

Улучшение структуры сна. CPAP-терапия, ликвидируя эпизоды апноэ и десатурации, предотвращает возникновение микропробуждений, и, следовательно, фрагментацию сна, оказывая выраженный эффект на структуру сна, включая уменьшение I-II стадий сна, возобновление SWS-сна и REM-сна, увеличение длительности и плотности REM-сна [326].

Отдаленные эффекты CPAP-терапии. После 4-6 недель CPAP-терапии наблюдается увеличение поперечного сечения глотки и уменьшение отека слизистой ВДП [327], уменьшение воспаления ВДП [120]. Подобное улучшение в морфологии ВДП обуславливает сохранение положительного эффекта CPAP-терапии на определенное время после ее прекращения [328]. Однозначная эффективность CPAP-терапии в ликвидации апноэ привела к тому, что CPAP-терапия является не только референтным методом для оценки эффективности других методов лечения СОАС, но и интенсивно применяется при изучении патофизиологических последствий СОАС, как об этом было указано выше.

Противопоказания и побочные эффекты CPAP-терапии. CPAP-терапия не имеет абсолютных противопоказаний. Относительными противопоказаниями являются буллезная эмфизема легких, рецидивирующий синусит и отит [309]. CPAP-терапия является безопасным методом лечения [66, 309]. Побочные эффекты CPAP-терапии незначительны и обратимы. Наиболее частыми побочными эффектами являются локальное раздражение кожи под маской (~50%), раздражение глаз (~ 25%), сухость слизистых носа и глотки (~30%), заложенность носа и/или ринорея (~ 25%) [309]. Первые два эффекта могут быть ликвидированы правильным подбором маски, последние два – присоединением увлажнителя к системе.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что СОАС является широко распространенной патологией и ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности. При этом существует эффективный метод лечения СОАС, и рано начатое лечение предотвращает развитие осложнений. В Армении СОАС остается нераспознанной, недиагностированной и нелеченной патологией, что стало стимулом для инициации настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа состоит из двух частей – клинического и популяционного исследования. В клиническое исследование вовлечены 108 человек в возрасте от 26 до 73 лет, которые были направлены или обратились самостоятельно с целью обследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне в лабораторию сна Научно-медицинского центра “Сурб Нерсес Мец” (ныне Медицинский центр “Измирлян”) с июня 2008 по февраль 2013 гг. Среди субъектов исследования 71 человек (65.7%) проживали в Ереване, 37 (34.3%) – в различных районах Республики.

Для выявления СОАС проводилась респираторная полиграфия в домашних условиях посредством диагностического устройства ApneaLink, ResMed, Australia. Респираторный полиграф ApneaLink относится к портативным мониторам 4-го типа и регистрирует храп и поток воздуха через нос с помощью канюли назального давления, сатурацию и пульс посредством пульсоксиметра Nonin Xpod Oximeter Type 3012 for ApneaLink. Согласно руководству ААМС портативные мониторы рекомендуются для диагностики СОАС у пациентов с высокой вероятностью наличия СОАС [283]. Широкое применение портативных мониторов в Европе и Азии показало, что исследование в домашних условиях с регистрацией респираторных параметров достаточно информативно для постановки диагноза СОАС и исключения нарушений дыхания во сне, особенно в сочетании с соответствующей клинической оценкой [329-332]. Сравнение результатов исследования посредством портативного монитора ApneaLink с данными полисомнографии показали высокую чувствительность и специфичность ApneaLink в выявлении обструктивных апноэ и дыхания Чейн-Стокса [333-335].

Результаты респираторной полиграфии анализировались автоматически аналитической системой ApneaLink (Version 8.0), после чего проводился анализ ручным методом, что является принятой нормой и проводится согласно правилам ААМС [336]. Посредством ручного анализа проверяется и уточняется характер и длительность анализированных автоматически респираторных нарушений, что значительным образом

влияет на точность полученного результата [337]. Термины, используемые для характеристики СОАС, определяются согласно критериям ААМС [336]: апноэ определяется как уменьшение воздушного потока $\geq 90\%$ от базового и длительностью ≥ 10 сек; гипопноэ – как уменьшение воздушного потока $\geq 30\%$ от базового, длительностью ≥ 10 сек и сопровождающееся десатурацией $\geq 4\%$ по сравнению с предшествующей гипопноэ сатурации. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) определяется как общее число эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Индекс десатурации (ИД) определяется как количество эпизодов десатурации за 1 час сна. В результате респираторной полиграфии определялись также ограничение воздушного потока, частота дыхания во сне, базовая, средняя и минимальная сатурации, длительность исследования с сатурацией $\leq 90\%$ и $\leq 80\%$ в минутах и процентах от общей длительности исследования, максимальная длительность апноэ, наличие дыхания Чейн-Стокса, средняя, минимальная и максимальная частота пульса во сне. Дыхание Чейн-Стокса (ДЧС) определялось как наличие повторяющихся центральных апноэ/гипопноэ в сочетании с нарастанием и убыванием дыхательного объема по типу крещендо-декрещендо [1].

Главной характеристикой СОАС является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), по которому определяется наличие СОАС и степень его тяжести. В рамках настоящего исследования для постановки диагноза СОАС был установлен пороговый критерий ИАГ, равный 15, в соответствии с которым диагноз СОАС ставился при выявлении ИАГ ≥ 15 . Получение в результате респираторной полиграфии величины ИАГ менее 15 определялось как отсутствие клинически значимого СОАС.

Выбор в качестве порогового критерия ИАГ для диагностики СОАС величины, равной 15, обоснован следующими фактами:

1. ИАГ ≥ 15 – пороговый критерий, предложенный ААМС в Международной классификации расстройств сна [1];
2. Чувствительность и специфичность диагностической системы ApneaLink в выявлении СОАС оптимальна при ИАГ ≥ 15 : чувствительность составляет 91%, специфичность – 95% [338];

3. Пороговый критерий ИАГ ≥ 15 установлен для выбора тактики лечения: при ИАГ ≥ 15 имеет место СОАС средней и тяжелой степени, при которых оптимальной тактикой лечения является СРАР-терапия [71, 72].

Наличие ИАГ < 5 и храпа определялось как простой храп [339]. Наличие ИАГ ≥ 5 определялось как СОАС, степень тяжести которой оценивалась по критериям ААМС [336]: ИАГ=5-14 – СОАС легкой степени, который в рамках настоящего исследования определен как отсутствие клинически значимого СОАС; ИАГ=15-29 – СОАС средней тяжести; ИАГ ≥ 30 – СОАС тяжелой степени. Больные с ИАГ ≥ 60 были выделены в отдельную группу как СОАС крайне тяжелой степени. Тактика лечения простого храпа и СОАС легкой степени практически одинакова и включает поведенческое лечение, хирургическое вмешательство, применение ротовых приспособлений, а также СРАР-терапию [313, 339, 340]. СРАР-терапия является наиболее эффективным методом лечения храпа и СОАС любой степени тяжести, однако результаты исследований показывают низкую комплаентность к СРАР-терапии при легкой степени болезни [339], в связи с чем СРАР-терапия считается “золотым стандартом” для лечения СОАС средней и тяжелой степени [71, 72].

Исходя из вышеизложенного, исследуемые были разделены на две группы по величине ИАГ: ИАГ < 15 – субъекты исследования без клинически значимого СОАС и ИАГ ≥ 15 – больные с СОАС, которые в свою очередь были разделены на группы согласно степени тяжести болезни: СОАС средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения согласно критериям ААМС [341]. Сочетание СОАС и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определялось как “Синдром перекреста” [271]. Диагноз ХОБЛ ставился согласно критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких [342]. ХОБЛ определялся по данным спирометрии: $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0.70$ и $ОФВ_1 \geq 80\%$ – ХОБЛ легкой степени тяжести; $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0.70$ и $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ – ХОБЛ средней тяжести; $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0.70$ и $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ – ХОБЛ тяжелого течения; $ОФВ_1 < 30\%$ от должного – ХОБЛ крайне тяжелого течения.

Наличие ожирения ($ИМТ \geq 30$) и дневного уровня $PaCO_2 \geq 45$ mm Hg при отсутствии

других причин для гиповентиляции, таких как тяжелые обструктивные или рестриктивные патологии легких, выраженный кифосколиоз, нейромышечные заболевания определялось как “синдром гиповентиляции при ожирении” [260].

Риск наличия СОАС оценивался посредством широко используемого Берлинского опросника (БО) (Приложение 1). БО был разработан на международном конгрессе в Берлине в 1996 г. как метод оценки риска наличия СОАС [304]. Вопросы, включенные в опросник, были выбраны на основе имеющихся научных данных о прогностической силе тех или иных симптомов в диагностике нарушений дыхания во сне. Конференция пришла к консенсусу о включении ограниченного числа вопросов, касающихся наиболее характерных проявлений СОАС. БО включает 3 категории вопросов: категория 1 состоит из 4 вопросов по поводу храпа и остановок дыхания во сне; категория 2 включает вопросы о дневной сонливости, усталости и засыпании за рулем; категория 3 касается наличия артериальной гипертензии и величины ИМТ. Категории 1 и 2 считаются положительными, если сумма баллов составляет 2 и более. Категория 3 положительна при наличии высокого АД и/или при ИМТ, равном 30 и более. При наличии двух и более положительных категорий риск СОАС оценивается как высокий, при одной положительной категории или отсутствии таковой риск СОАС определяется как низкий.

Анализ исследований по оценке валидности БО показал достаточно высокую диагностическую точность БО в прогнозировании СОАС. Чувствительность в прогнозировании ИАГ $>$ 5 составила 0.84, специфичность – 0.75, положительная прогностическая значимость – 0.93, отрицательная прогностическая значимость – 0.55 [343]. БО широко применяется для оценки риска СОАС в различных странах и популяциях, включая США и Европу [344, 345], Индию [346], Иран [347], Королевство Саудовской Аравии [348, 349], Иорданию [350]. БО используется также для оценки риска СОАС в специфических группах, как, например, среди коммерческих водителей [351], среди пациентов хирургических клиник [352], больных с фибрилляцией предсердий [353] и резистентной артериальной гипертензией [354]. По данным системного ревью БО является наиболее часто используемым опросником для прогнозирования риска СОАС [303].

Наличие дневной сонливости определялось по Шкале сонливости Epworth (ШСЕ) – широко используемого теста для самооценки уровня дневной сонливости (Приложение 2) [355]. Субъекты исследования опрашивались относительно сонливости в различных ситуациях. Частота засыпания оценивалась в баллах от 0 до 3. Максимальный балл ШСЕ составляет 24. Патологическая сонливость определяется при 10 и более баллах.

Наличие характерных для СОАС симптомов определялось с помощью специального опросника, включающего целевые вопросы, направленные на выявление клинических проявлений СОАС (Приложение 3). В опросник включены 16 характерных для СОАС симптомов: громкий прерывистый храп, освидетельствованные остановки дыхания во сне, пробуждения ото сна с чувством удушья, беспокойный неосвежающий сон, учащенное ночное мочеиспускание, избыточная потливость во время сна, головная боль по утрам, сухость во рту по утрам, дневная сонливость, бессонница, хроническая усталость, снижение памяти и внимания, высокое артериальное давление, нарастание массы тела, сексуальные нарушения, изжога по ночам. Наличие каждого симптома оценивалось в 1 балл. Сумма баллов определялась как суммарный клинический балл (СКБ), максимум которого составил 16. Опрос проводился в присутствии супруга(и)/партнера по кровати. Субъекты исследования опрашивались также по поводу курения, наличия хронической патологии, постоянного приема лекарств. Наличие у одного субъекта помимо СОАС двух и более хронических болезней определялось как наличие мультиморбидности [356].

Самооценка связанного со здоровьем качества жизни проводилась по опроснику SF-8, который является сокращенной формой от SF-36 – наиболее часто используемого опросника для самооценки качества жизни при СОАС (Приложение 4) [43]. SF-8 состоит из 8 вопросов относительно физического функционирования и ментального здоровья в повседневной жизни. Оценка результатов опросника проводилась посредством онлайн подсчета [357]. Максимальный балл как для физического, так и для ментального компонентов составляет 70, минимальный – 30, средний – 50. Для оценки депрессивной симптоматики исследуемые самостоятельно заполняли опросник Шкала депрессии Zung (ШДZ), который состоит из 20 вопросов, оцениваемых по четырехбалльной шкале (Приложение 5) [358]. Суммарный балл

составляет 25-100 и оценивается следующим образом: 24-49 – норма; 50-59 – легкая депрессия; 60-69 – умеренная депрессия; 70 и выше – тяжелая депрессия. ШДЗ применяется для оценки депрессивной симптоматики у больных с СОАС, а также для оценки влияния СРАР-терапии на депрессивную симптоматику [359, 360].

У субъектов исследования определялись следующие антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ) как вес, выраженный в килограммах, деленный на рост, выраженный в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$); окружность шеи (ОШ), измеряемая на уровне перстневидного хряща; окружность талии (ОТ), измеряемая по середине между нижним ребром и подвздошным гребнем; окружность бедер (ОБ) – по самой широкой части ягодиц [361]. ИМТ является показателем общего ожирения, ОШ отражает степень парафарингеального жира [362], отношение ОТ/ОБ определяет наличие центрального ожирения [363]. Величина ОТ/ОБ > 0.9 у мужчин и > 0.85 у женщин определяется как наличие центрального ожирения [363]. Проводилась оценка ротоглотки по Mallampati согласно принятым критериям: класс I – видны небные дужки, мягкое небо, задняя стенка глотки; класс II – видны небные дужки, мягкое небо, но преддверие полости рта закрыто спинкой языка; класс III – видно только мягкое небо; класс IV – видно только твердое небо [364]. Площадь поверхности тела (ППТ, м^2) определялась по формуле Mosteller [365]:

$$\text{ППТ} = \sqrt{\frac{\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)}}{3600}}$$

Субъекты исследования были разделены на группы по ИМТ согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения: < 18.5 – недостаток веса; 18.5 - 24.9 – нормальный вес; 25-29.9 – избыток веса; 30 - 34.9 – ожирение I степени; 35 - 39.9 – ожирение II степени; ≥ 40 – ожирение III степени [366]. Субъекты исследования были также разделены на группы по возрасту: 18 - 29; 30 - 49; 50 -69; ≥ 70 лет. С целью оценки состояния дыхательной системы во время бодрствования определялись вентиляционная функция легких и газы артериальной крови. Спирометрия проводилась на спирометре PrestoFLASH, USA согласно принятым нормам [367]. Определялись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, в литрах), объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁, в литрах), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ%), средняя объемная скорость выдоха в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ

(СОС_{25-75%}, в литрах). Забор крови для определения газов крови проводился из a. radialis. Анализ проводился посредством анализатора ABL5, Radiometer, Denmark. Определялись pH, парциальное давление кислорода (PaO₂, mm Hg) и углекислого газа (PaCO₂, mm Hg), бикарбонаты (HCO₃⁻), избыток/дефицит оснований (BE) и сатурация (SaO₂). Данные интерпретировались согласно принятым правилам [368].

С целью изучения влияния СОАС на структурно-функциональное состояние сердца были оценены эхокардиографические показатели у контрольной группы, состоящей из 22 практически здоровых лиц с ИАГ < 15, и 57 больных с СОАС с ИАГ ≥ 15. Критериями исключения из сравнения служили: инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия, клапанная патология сердца, сердечная недостаточность, ХОБЛ, СГО, величина сатурации во время бодрствования < 90% независимо от причины и наличие суперожирения (ИМТ ≥ 50). Структурно-функциональные показатели сердца определялись по 2D Допплер-эхокардиография по общепринятой методике [369] на аппарате Aloka ProSound SSD 5000, Japan с датчиком 3.5 МГц. Все измерения ЭхоКГ и Допплер-ЭхоКГ показателей производились в 3-х сердечных циклах с последующим расчетом средних величин. Структурно-функциональное состояние сердца оценивалось из парастерального, верхушечного, субкостального и супрастерального доступов по коротким и длинным осям сердца в 2-х, 4-х и 5-ти камерной позициях. Линейные и объемные показатели левого желудочка (ЛЖ) определялись по методу Teichholz [370]. Определялись следующие параметры левого желудочка: конечно-диастолический размер (КДР ЛЖ, см); конечно-систолический размер (КСР ЛЖ, см); конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл); конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл); индексация вышеуказанных показателей ЛЖ к площади поверхности тела (см/м², мл/м²); толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, см); толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗС ЛЖ, см); фракция выброса ЛЖ (ФВ, %) и фракция систолического укорочения миокарда ЛЖ (ФУ, %). Определялись линейный размер левого предсердия (ЛП, см), диаметр (мм) и индекс диаметра восходящей аорты (мм/м²). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась с использованием импульсно-волнового Допплера и определением характеристик

трансмитрального диастолического потока. Измерялся пик скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, время замедления пика Е (DT пика Е, мсек), рассчитывалось соотношение Е/А. Для оценки правых отделов сердца измерялись линейный размер правого предсердия (ПП, см), передне-задний размер правого желудочка в диастолу (ПЗР ПЖ, мм), толщина свободной стенки правого желудочка в диастолу (ТСС ПЖ, мм), систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК, мм), расчетное систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ, мм рт. ст.). Полученные показатели сравнивались с нормативными показателями согласно Руководству и стандартам Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии [371-373].

После выявления СОАС по результатам респираторной полиграфии определялась тактика лечения. Учитывая, что стандартом в лечении СОАС средней и тяжелой степени является CPAP-терапия [66], при выявлении ИАГ ≥ 15 субъектам исследования предлагалась автоматическая титрация лечебного CPAP-давления согласно рекомендациям ААМС [374]. Автоматическая титрация лечебного CPAP-давления проводилась в домашних условиях на аппаратах AutoSet II S8, AutoSet S9, ResMed. Лечебное CPAP-давление рассчитывалось также по формуле Hoffstein [375]: $\text{CPAP-давление} = -5.12 + (0.13 \times \text{ИМТ}) + (0.16 \times \text{ОШ}) + (0.04 \times \text{ИАГ})$. Согласно рекомендациям ААМС автоматическая титрация CPAP-давления является приемлемой альтернативой CPAP-титрации с ПСГ [376]. Мультицентровое исследование показало, что аулотитрация в домашних условиях и вычисление по формуле могут заменить стандартную CPAP-титрацию [377]. Диагностика СОАС посредством портативного мониторинга с последующей аулотитрацией лечебного CPAP-давления имеет такие же клинические результаты, как и проведенная посредством ПСГ диагностика и титрация [378]. Уровень лечебного CPAP-давления определялся посредством считывания информации с аппарата с помощью DataCard и компьютерного анализа этой информации программой ResScan (Version 3.6). Программа рассчитывает медиану, максимум и 95-й процентиль CPAP-давления в сантиметрах водного столба (см H₂O). За лечебное давление принималась величина 95-го перцентиля, которая сравнивалась с величиной CPAP-давления, рассчитанной по формуле Hoffstein. В процессе автоматической настройки лечебного CPAP-

давления аппарат рассчитывает также индекс апноэ/гипопноэ, время использования аппарата и утечку воздуха из-под маски.

При наличии синдрома гиповентиляции при ожирении и синдрома перекреста больным предлагалось лечение посредством двухуровневой вентиляции на аппарате VAPmax, ResMed. Двухуровневая вентиляция положительным давлением – BiPAP (**B**ilevel **P**ositive **A**irway **P**ressure) – терапия является методом неинвазивной вентиляции положительным давлением с применением интерфейсов и является наиболее часто используемым методом вентиляторной поддержки для больных с синдромом гиповентиляции при ожирении и синдромом перекреста [270, 379, 380]. Устройства для BiPAP-терапии позволяют в отдельности устанавливать инспираторное положительное давление в дыхательных путях (IPAP – **I**nspiratory **P**ositive **A**irway **P**ressure) и экспираторное положительное давление (EPAP – **E**xpiratory **P**ositive **A**irway **P**ressure). Уровень IPAP и EPAP устанавливается для поддержания ВДП в открытом состоянии и для обеспечения вентиляторной поддержки (PS – pressure support) с целью усиления вентиляции. Вентиляторная поддержка представляет собой разницу между IPAP и EPAP ($PS=IPAP - EPAP$) [379]. Для определения величины EPAP проводилась автоматическая CPAP титрация, и максимальная величина CPAP-давления определялась как EPAP. Величина IPAP определялась как EPAP плюс как минимум 4 см H₂O согласно рекомендациям ААМС [374]. В случае выявления в результате автоматической титрации высокого лечебного CPAP-давления для улучшения комплаентности рекомендуется двухуровневая вентиляция положительным давлением [381]. Однако, учитывая высокую стоимость аппаратов для двухуровневой вентиляции, больным с высоким уровнем лечебного давления предлагалось лечение посредством CPAP-аппаратов, оснащенных функцией EPR (**E**xpiratory **P**ressure **R**elief). Функция EPR в определенной мере схожа с режимом двухуровневой вентиляции, поскольку позволяет сбрасывать давление на выдохе, и дословно означает облегчение давления на выдохе. Отличие заключается в том, что на BiPAP - системах различие между давлением вдоха и выдоха можно устанавливать в широком диапазоне (15-20 см H₂O), а алгоритм EPR предусматривает разницу всего 1-3 см H₂O.

Для оценки CPAP-терапии применяются понятия приемлемость и комплаентность. Приемлемость определяется как согласие больного на данный метод лечения. Применительно к CPAP-терапии комплаентность означает насколько регулярно больной использует CPAP-аппарат. Показатель комплаентности крайне важен, так как только при регулярном использовании CPAP-аппарата лечение является эффективным. С целью оценки комплаентности к CPAP-терапии используются понятия “субъективный комплайнс”, когда больной сам свидетельствует о частоте и длительности CPAP-терапии, и “объективный комплайнс”, когда информация о режиме CPAP-терапии получается с CPAP-аппарата. В связи с переоценкой больными режима CPAP-терапии, ААМС для оценки комплаентности к CPAP-терапии рекомендует использовать объективный комплайнс [66]. Однако не все аппараты, используемые субъектами настоящего исследования, были оснащены функцией регистрации времени терапии, в связи с чем в определенных случаях оценивался субъективный комплайнс.

Общепринятым критерием комплаентности к CPAP-терапии считается использование CPAP-аппарата как минимум 4 часа за ночь в течение 70% наблюдаемого времени [381]. Для выявления объективного комплайнса данные об использовании CPAP-аппарата считывались с аппарата посредством DataCard. Аналитическая программа (ResScan, Version 3.6, ResMed) рассчитывает общее число дней с использованием и не использованием CPAP-аппарата, среднюю длительность использования аппарата за ночь, количество дней с использованием аппарата более и менее 4 часов, а также процент дней от общего числа наблюдаемых дней, когда CPAP-терапия длилась более 4 часов. Последний показатель представляет собой объективный комплайнс и рассчитывается следующим образом:

$$\text{Объективный комплайнс} = \frac{\% \text{ дней с использованием CPAP-аппарата} > 4 \text{ часов}}{\text{Общее количество наблюдаемых дней}}$$

Согласно принятым критериям, больной считается комплаентным к CPAP-терапии, если объективный комплайнс составляет $> 70\%$ [381]. Всем больным, которым была показана CPAP-терапия, демонстрировался CPAP-аппарат и подробно объяснялся механизм

ликвидации обструктивных апноэ посредством CPAP-терапии. В случае, когда больной находил CPAP-терапию приемлемым для себя методом лечения, ему предлагался пробный курс CPAP-терапии. При пробном курсе CPAP-терапии одновременно проводилось ознакомление с методикой лечения и титрация лечебного CPAP-давления. С этой целью при пробном курсе терапии применялись аппараты AutoSet II S8, AutoSet S9, ResMed с автоматической настройкой лечебного CPAP-давления. При длительной CPAP-терапии применялись аппараты с фиксированным давлением (Escape S8, Sullivan V Lightweight, Sullivan Elite, ResMed), автоматические CPAP-аппараты (AutoSet II S8, AutoSet S9, ResMed), а также аппарат с двухуровневым лечебным давлением (VPAPmax, ResMed). На рисунке 2 представлены используемые в рамках настоящего исследования аппараты для неинвазивной вентиляции.

Важным фактором для эффективной CPAP-терапии и для обеспечения высокого уровня комплаентности к CPAP-терапии является правильный подбор маски. На рисунке 3 представлены интерфейсы, используемые в настоящем исследовании. В случае наличия у больного свободного носового дыхания предлагались носовые маски типа Mirage Activa, Mirage Swift, ResMed; Wisp Nasal Mask, Philips Respironics с подборкой соответствующего размера. При затруднении носового дыхания в качестве интерфейса предлагалась ороназальная маска Mirage Quattro, ResMed. Повышению комплаентности к терапии способствовало также присоединение увлажнителя к CPAP-аппарату, что делало терапию значительно более комфортной, увлажняя и согревая подаваемый CPAP-аппаратом воздух. Больные, согласные на длительное лечение, приобретали CPAP-аппарат на собственные средства или брали его в аренду. При выявлении по данным респираторной полиграфии ИАГ менее 15 в сочетании с характерными для СОАС симптомами – дневной сонливостью, чувством удушья во сне, неосвежающим сном и чувством усталости пациентам также предлагалась CPAP-терапия. Согласно руководству ААМС при отказе от CPAP-терапии рекомендовалась консультация оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, а также давались рекомендации, направленные на уменьшение частоты апноэ во сне – позиционная терапия, снижение веса, отказ от курения, алкоголя, приема снотворных и антигистаминных препаратов [313].

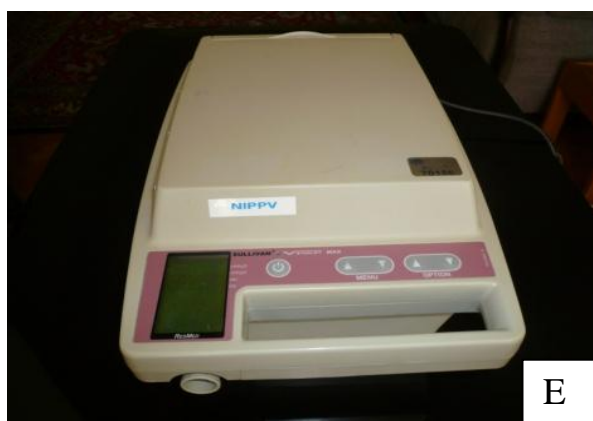


Рисунок 2. Примененные в исследовании аппараты

A – Автоматический CPAP AutoSet II S8, ResMed с функцией EPR и увлажнителем

B – Автоматический CPAP AutoSet S9, ResMed с функцией EPR и увлажнителем

C – CPAP Escape S8, ResMed

D – CPAP Lightweight, ResMed

E – BiPAP – VPAPmax, ResMed



Рисунок 3. Примененные в исследовании интерфейсы

A – Носовая маска Mirage Activa, ResMed

B – Ротоносовая маска Mirage Quattro, ResMed

C – Носовая маска Mirage Swift, ResMed

D – Носовая маска Wisp, Philips Respironics

В связи с отсутствием возможности применения, помимо CPAP-терапии, других нехирургических методов лечения храпа, таких как внутриротовые приспособления и устройства для репозиции мандибулы, подобные методы лечения не применялись. Больным с ИАГ ≥ 15 хирургическое лечение не рекомендовалось в связи с отсутствием доказательных

фактов относительно эффективности различного характера хирургических вмешательств у больных со средней и тяжелой степенью СОАС [84, 315].

Таким образом, клиническое исследование включало следующие этапы:

1. выявление характерных для СОАС симптомов;
2. оценка риска наличия СОАС посредством Берлинского опросника;
3. оценка качества жизни, уровня дневной сонливости и депрессивной симптоматики посредством опросников SF-8, Шкалы сонливости Epworth и Шкалы депрессии Zung;
4. определение вентиляционной функции легких и газов артериальной крови;
5. определение структурно-функциональных показателей сердца;
6. респираторная полиграфия с выявлением наличия СОАС и степени его тяжести;
7. определение оптимальной лечебной тактики;
8. пробный курс CPAP-терапии с автоматической титрацией лечебного CPAP-давления;
9. длительная CPAP-терапия с мониторингом комплаентности к CPAP-терапии и оценкой результатов лечения.

Субъекты популяционного исследования были выбраны случайно из числа посетителей больных, находящихся на лечении в медицинском центре “Измирлян” с 2008 по 2011 гг. Подобный выбор субъектов позволил вовлечь в исследование жителей различных регионов Республики, а также провести опрос в присутствии членов семьи, что повышало достоверность собираемой информации относительно храпа и остановок дыхания во сне, а также веса и роста. Один раз в неделю в часы посещения автором лично опрашивались посетители старше 18 лет, присутствующие в случайно выбранных палатах. В целом были опрошены 922 (61.5%) жителя Еревана и 578 (38.5%) жителей районов в возрасте 18-87 лет. Согласно результатам переписи населения от 2001 года показатель численности постоянного населения Армении составляет 3213011 человек, из которых 1091235 живут в столице. Мужчины составляют 48.4%, женщины – 51.6%. Население Армении моноэтническое и 97.89% составляют армяне [382].

В качестве инструмента для выявления распространенности симптомов и факторов риска СОАС был использован Берлинский опросник [304]. Как было указано выше, БО

является наиболее часто используемым опросником для оценки риска наличия СОАС [303], и он широко применяется для определения риска СОАС как в популяционных исследованиях, так и в специфических группах больных [343-354]. Для правомочности применения БО в настоящем исследовании было необходимо оценить валидность БО для применения в местной популяции. Эта оценка была проведена посредством сопоставления результатов прогнозирования СОАС по БО с данными респираторной полиграфии.

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы SPSS, Version 11.0 (SPSS, Inc; Chicago, IL, USA). Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. При нормальном Гауссовском распределении переменной применялись параметрические тесты, в противном случае – непараметрические тесты [383].

Интервальные переменные выражены в $mean \pm SD$, порядковые и номинальные – в процентах. Для сравнения переменных применены t-тест Стьюдента, U-тест Манна-Уитни, H-тест Крускала-Уоллиса, хи-квадрат. Сила и направленность связи между переменными выявлялись посредством коэффициента корреляции Спирмана и Пирсона, а также методом частной корреляции. С целью оценки прогностической силы клинических и антропометрических показателей проводилась бинарная логистическая регрессия с определением отношения шансов (odds ratio, OR) и множественная линейная регрессия. Для анализа чувствительности и представительности диагностического теста проводился ROC-анализ с построением ROC-кривой. С целью идентификации клинических типов СОАС применялся кластерный анализ [384]. Разница значений считалась статистически значимой при $p < 0.05$.

В популяционном исследовании с целью определения размера выборки и обеспечения ее репрезентативности был задан предел погрешности, равный 2.5%, и доверительный уровень, равный 95%. С учетом численности населения Армении размер требуемой выборки составил 1500 человек.

Протокол исследования одобрен Комитетом по Этике Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика субъектов исследования по полу

В клиническое исследование были вовлечены 108 человек, 89 (82.4%) мужчин и 19 (17.6%) женщин со средним возрастом 49.3 ± 10.2 и средним ИМТ 35.2 ± 7.1 . Мужчины и женщины статистически значимо не отличались по возрасту (49.2 ± 10.4 vs 49.7 ± 9.3) и ИМТ (35.5 ± 6.7 vs 33.7 ± 9.1), однако статистически значимо отличались по другим антропометрическим параметрам, характеризующим степень парафарингеального жира и центрального ожирения (табл. 1). Окружность шеи у мужчин была шире (46.4 ± 4.3 vs 38.8 ± 3.6 , $p < 0.0001$), отношение ОТ/ОБ больше (1.03 ± 0.04 vs 0.92 ± 0.08 , $p < 0.0001$), состояние ротоглотки соответствовало Mallampati IV у 68.2% мужчин и у 36.8% у женщин ($p < 0.03$). Определение степени дневной сонливости по ШСЕ показало наличие выраженной дневной сонливости у мужчин и отсутствие дневной сонливости у женщин (14.6 ± 8.0 vs 5.7 ± 6.6 , $p < 0.0001$). Инсомния была более характерна для женщин (26.3% vs 5.6%, $p < 0.005$). Самооценка качества жизни по опроснику SF-8 показала, что как мужчины, так и женщины оценивают свое физическое и ментальное состояния ниже среднего, без статистически значимой разницы между полами. При самооценке депрессивной симптоматики по Шкале Zung суммарный балл и у мужчин, и у женщин был ниже порога 50, выше которого оценивается как наличие депрессии (табл. 1).

Мужчины и женщины статистически значимо отличались по всем показателям респираторной полиграфии (табл. 1). ИАГ – основной критерий тяжести СОАС составил 46.5 ± 30.9 у мужчин и 15.8 ± 17.6 у женщин ($p < 0.0001$). Соответственно ИАГ у мужчин был выше и индекс десатурации (45.0 ± 30.9 vs 15.6 ± 17.6 , $p < 0.0001$). Показатели средней (89.6 ± 4.9 vs 93.4 ± 3.1), минимальной (74.5 ± 9.2 vs 81.3 ± 6.9) и базовой (94.3 ± 3.0 vs 96.6 ± 1.8) сатурации у мужчин были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми у женщин. Мужчины дольше спали с сатурацией $\leq 90\%$ (145.1 ± 129.7 vs 69.2 ± 110.7 мин, $p < 0.02$) и $\leq 80\%$ (38.6 ± 60.6

vs 6.4±18.5 мин, p<0.0001). По сравнению с женщинами у мужчин были зарегистрированы более длительные апноэ (48.9±28.5 vs 27.7±21.7 сек, p<0.003) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика субъектов исследования по полу (mean±SD, N%)

Показатель	Мужчины (n=89)	Женщины (n=19)	p
Возраст	49.2±10.4	49.7±9.3	NS
Женат (замужем)	81 (91%)	16 (84.2%)	NS
Индекс массы тела	35.5±6.7	33.7±9.1	NS
Окружность шеи	46.4±4.3	38.8±3.6	0.0001
Окр.талии/Окр.бедер	1.03±0.04	0.92±0.08	0.0001
Оценка ротоглотки по Mallampati			
I-II	4 (4.5%)	2 (10.5%)	0.03
III	24 (27.3%)	10 (52.6%)	0.03
IV	60 (68.2%)	7 (36.8%)	0.03
Шкала сонливости Epworth	14.6±8.0	5.7±6.6	0.0001
Инсомния	5 (5.6%)	5 (26.3%)	0.005
SF-8, физический компонент	42.3±11.3	41.7±12.2	NS
SF-8, ментальный компонент	41.5±10.7	44.6±10.0	NS
Шкала депрессии Zung	42.1±14.7	37.1±12.4	NS
Индекс апноэ/гипопноэ	46.5±30.9	15.8±17.6	0.0001
Индекс десатурации	45.0±30.9	15.6±17.6	0.0001
Средняя сатурация	89.6±4.9	93.4±3.1	0.0001
Минимальная сатурация	74.5±9.2	81.3±6.9	0.003
Базовая сатурация	94.3±3.0	96.6±1.8	0.002
Сатурация ≤ 90%, мин	145.1±129.7	69.2±110.7	0.02
Сатурация ≤ 80%, мин	38.6±60.6	6.4±18.5	0.0001
Максимальное апноэ, сек	48.9±28.5	27.7±21.7	0.003

NS – различия статистически не значимы

Субъектам исследования целенаправленно задавались вопросы относительно наличия характерных для СОАС симптомов (табл. 2). Наличие каждого симптома оценивалось в 1 балл. Сумма баллов определялась как суммарный клинический балл (СКБ), максимум которого составил 16.

Таблица 2

Наличие характерных для СОАС симптомов у мужчин и женщин (N%)

Симптомы	Мужчины (n=89)	Женщины (n=19)	p
Храп	86 (96.6%)	19 (100%)	NS
Освидетельствованные остановки дыхания во сне	78 (87.6%)	11 (57.9%)	0.002
Пробуждения с чувством удушья	53 (59.6%)	2 (10.5%)	0.0001
Неосвежающий сон	74 (83.1%)	12 (63.2%)	NS
Никтурия	69 (77.5%)	7 (36.8%)	0.001
Потливость во время сна	69 (77.5%)	9 (47.4%)	0.008
Головная боль по утрам	70 (78.7%)	10 (52.6%)	0.01
Сухость во рту по утрам	65 (73.0%)	10 (52.6%)	NS
Дневная сонливость	58 (65.2%)	5 (26.3%)	0.002
Бессонница	5 (5.6%)	5 (26.3%)	0.006
Хроническая усталость	70 (78.7%)	12 (63.2%)	NS
Нарушение памяти и внимания	75 (84.3%)	13 (68.4%)	NS
Высокое артериальное давление	57 (64.0%)	10 (52.6%)	NS
Наращение веса	62 (69.7%)	6 (31.6%)	0.002
Изжога по ночам	19 (21.3%)	5 (26.3%)	NS
Сексуальные нарушения	56 (62.9%)	8 (42.1%)	NS
Суммарный клинический балл	10.9±3.5	7.6±4.6	0.009
Наличие коморбидности	71 (79.8%)	10 (52.6%)	0.01
Наличие мультиморбидности	41 (46.1%)	5 (26.3%)	NS
Постоянный прием лекарств	54 (60.7%)	7 (36.8%)	NS

Анализ симптомов показал, что мужчины и женщины в равной мере жалуются на храп (96.6% vs 100%), неосвежающий сон (83.1% vs 63.2%), сухость во рту по утрам (73.0% vs 52.6%), хроническую усталость (78.7% vs 63.2%), нарушение памяти и внимания (84.3% vs 68.4%), повышение артериального давления (64.0% vs 52.6%), изжогу по ночам (21.3% vs 26.3%) и сексуальные нарушения (62.9% vs 42.1%) (табл. 2). Однако мужчины чаще, чем женщины указывали на наличие освидетельствованных остановок дыхания во сне (87.6% vs 57.9%, $p < 0.002$), чувство удушья во сне (59.6% vs 10.5%, $p < 0.0001$), никтурию (77.5% vs 36.8%, $p < 0.001$), выраженную потливость по ночам (77.5% vs 47.4%, $p < 0.008$), головную боль по утрам (78.7% vs 52.6%, $p < 0.01$), дневную сонливость (65.2% vs 26.3%, $p < 0.002$) и нарастание веса (69.7% vs 31.6%, $p < 0.002$). В среднем у мужчин наблюдалось больше жалоб, чем у женщин, о чем свидетельствует суммарный клинический балл, составивший 10.9 ± 3.5 у мужчин и 7.6 ± 4.6 у женщин ($p < 0.009$). Мужчины чаще указывали на наличие коморбидности по сравнению с женщинами (79.8% vs 52.6%, $p < 0.01$). Уровень мультиморбидности был выше у мужчин (46.1% vs 26.3%), и для мужчин был более характерен постоянный прием лекарств (60.7% vs 36.8%), однако разница между полами по указанным показателям была статистически не значимой (табл. 2).

Наиболее частой жалобой, по поводу которой как мужчины, так и женщины обращались в лабораторию сна, был храп. На храп, как на основную жалобу, указали 25% субъектов исследования, из них 20.2% мужчин и 47.4% женщин. Храп беспокоил женщин как эстетически неприятный феномен, не соответствующий облику женщины. Интересно, что практически все мужчины приходили на консультацию в сопровождении супруг, которые образно описывали сон мужей и настаивали на необходимости проведения диагностики и лечения. Женщины же приходили в лабораторию сна без сопровождения. При этом преобладающее большинство мужчин (91%) и женщин (84.2%) были женаты/замужем, и статистически значимой разницы в семейном статусе между полами не было зарегистрировано.

Таким образом, преобладающее большинство субъектов исследования составили мужчины, которые были более тяжелыми апнеиками, чаще, глубже и длительнее

десатурировали во время сна. Разницы в возрасте и ИМТ между полами не было зарегистрировано, однако мужчины статистически значимо отличались по степени парафарингеального и центрального ожирения. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что разница между полами относительно наличия СОАС больше предопределяется центральным и парафарингеальным, чем общим ожирением. Несмотря на низкую величину ИАГ у женщин, указывающую на более легкое течение СОАС по сравнению с мужчинами, женщины также имели широкий спектр жалоб. Они наравне с мужчинами предъявляли жалобы на неосвежающий сон, хроническую усталость, нарушение памяти и внимания, повышение артериального давления, изжогу по ночам и сексуальные нарушения. Для женщин была более характерна инсомния, а для мужчин – дневная сонливость.

Таким образом, результаты исследования показали, что при одинаковой степени общего ожирения и отсутствии возрастных отличий мужчины имеют более тяжелую степень СОАС. При этом мужчины и женщины с СОАС отличаются по степени парафарингеального и центрального ожирения, а женщины с легкой степенью СОАС также симптоматичны, как и мужчины с тяжелой степенью болезни. Отличаясь по степени тяжести СОАС, мужчины и женщины не отличаются по самооценке качества жизни, наличию мультиморбидности и постоянному приему лекарств.

3.2. Характеристика субъектов исследования без СОАС и с наличием СОАС

Субъекты исследования были разделены на две группы в соответствии с индексом апноэ/гипопноэ: наличие ИАГ < 15 оценивалось как отсутствие клинически значимого СОАС, а при выявлении ИАГ ≥ 15 ставился диагноз СОАС. Как было указано выше, пороговый критерий ИАГ, равный 15, установлен ААМС для определения степени тяжести СОАС и является главным критерием для выбора лечебной тактики. Помимо этого, наибольшая чувствительность и специфичность в диагностике СОАС посредством респираторного полиграфа АрпеаLink достигается при ИАГ ≥ 15 [338].

Таким образом, группа с ИАГ < 15 включает пациентов с так называемым “простым храпом” (ИАГ < 5) и легкой степенью СОАС (ИАГ=5-14), а группа больных с ИАГ ≥ 15 включает больных со средней, тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС.

Субъекты исследования с и без СОАС не отличались по возрасту (47.3 ± 8.8 vs 49.8 ± 10.5) и по семейному положению (табл. 3). Статистически значимой разницы по наличию СОАС между жителями Еревана и районов не наблюдалось. Среди больных с СОАС 90.6% составили мужчины и 9.4% женщины ($p < 0.0001$). Больные с СОАС статистически значимо отличались по всем критериям ожирения: ИМТ у больных с СОАС составил 36.5 ± 6.7 по сравнению с 30.4 ± 6.7 у неапноиков ($p < 0.0001$); окружность шеи – 46.5 ± 4.4 vs 39.6 ± 3.4 , $p < 0.0001$; отношение ОТ/ОБ – 1.02 ± 0.05 vs 0.96 ± 0.07 , $p < 0.002$. Оценка ротоглотки выявила Mallampati класс IV у 70.6% больных с СОАС и у 30.4% лиц без СОАС ($p < 0.002$). Апноики имели статистически значимо более высокие цифры артериального давления, как систолического (137.8 ± 24.3 vs 119.3 ± 15.1 , $p < 0.0001$), так и диастолического (88.6 ± 13.8 vs 80.2 ± 11.4 , $p < 0.01$). Наличие СОАС сопровождалось выраженной дневной сонливостью: оценка по ШСЕ выявила средний балл 15.4 ± 7.5 у апноиков и 4.2 ± 5.4 у неапноиков ($p < 0.0001$). Самооценка качества жизни по SF-8 показала, что средний балл как физического (39.3 ± 10.3 vs 51.0 ± 6.8 , $p < 0.0001$), так и ментального компонентов (39.5 ± 9.3 vs 50.4 ± 6.3 , $p < 0.0001$) у апноиков статистически значимо ниже по сравнению с неапноиками и находятся в пределах ниже средних величин. В обеих группах самооценка депрессивной

симптоматики по ШДЗ показала, что баллы у апнеиков статистически значимо выше (44.9 ± 13.9 vs 30.0 ± 9.0 , $p < 0.0001$), хотя суммарный балл ниже порогового балла, равного 50, при котором состояние оценивается как наличие депрессии (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика субъектов исследования с и без СОАС (mean \pm SD, N%)

Показатель	Отсутствие СОАС (n=23) (ИАГ < 15)	Наличие СОАС (n=85) (ИАГ \geq 15)	p
Возраст	47.3 \pm 8.8	49.8 \pm 10.5	NS
Мужчины	12 (52.2%)	77 (90.6%)	0.0001
Женщины	11 (47.8%)	8 (9.4%)	0.0001
Женат (замужем)	20 (87.0%)	77 (90.6%)	NS
Жители Еревана	17 (73.9%)	54 (63.5%)	NS
Жители районов	6 (26.1%)	31 (36.5%)	NS
Индекс массы тела	30.4 \pm 6.7	36.5 \pm 6.7	0.0001
Оценка ротоглотки по Mallampati			
Mallampati I-II	3 (13.0%)	3 (3.5%)	0.002
Mallampati III	13 (56.5%)	22 (25.9%)	0.002
Mallampati IV	7 (30.4%)	60 (70.6%)	0.002
Окружность шеи	39.6 \pm 3.4	46.5 \pm 4.4	0.0001
Окр.талии/Окр.бедер	0.96 \pm 0.07	1.02 \pm 0.05	0.002
Систолическое АД	119.3 \pm 15.1	137.8 \pm 24.3	0.0001
Диастолическое АД	80.2 \pm 11.4	88.6 \pm 13.8	0.01
Шкала сонливости Epworth	4.2 \pm 5.4	15.4 \pm 7.5	0.0001
SF-8 физический компонент	51.0 \pm 6.8	39.3 \pm 10.3	0.0001
SF-8 ментальный компонент	50.4 \pm 6.3	39.5 \pm 9.3	0.0001
Шкала депрессии Zung	30.0 \pm 9.0	44.9 \pm 13.9	0.0001

Опрос пациентов относительно наличия симптомов выявил статистически значимое превалирование симптоматики у лиц с СОАС по сравнению с субъектами исследования без СОАС (табл. 4). На храп указывали 87% субъектов исследования с ИАГ < 15 и практически все больные с ИАГ ≥ 15. Остановки дыхания во сне, освидетельствованные партнерами по кровати, при ИАГ < 15 имели место у 34.8%, а при наличии клинически значимого СОАС у 95.3% (p<0.0001).

Таблица 4

Наличие симптомов у пациентов с и без СОАС (N%, mean±SD)

Симптомы	Отсутствие СОАС (n=23) (ИАГ < 15)	Наличие СОАС (n=85) (ИАГ ≥ 15)	p
Храп	20 (87.0%)	85 (100%)	0.001
Остановки дыхания во сне	8 (34.8%)	81 (95.3%)	0.0001
Пробуждения с чувством удушья	1 (4.3%)	54 (63.5%)	0.0001
Неосвежающий сон	12 (52.2%)	74 (87.1%)	0.0001
Никтурия	4 (17.4%)	72 (84.7%)	0.0001
Потливость во время сна	8 (34.8%)	70 (82.4%)	0.0001
Головная боль по утрам	8 (34.8%)	72 (84.7%)	0.0001
Сухость во рту по утрам	8 (34.8%)	67 (78.8%)	0.0001
Дневная сонливость	3 (13.0%)	60 (70.6%)	0.0001
Бессонница	3 (13.0%)	7 (8.2%)	NS
Хроническая усталость	14 (60.9%)	68 (80.0%)	NS
Нарушение памяти и внимания	14 (60.9%)	74 (87.1%)	0.004
Высокое артериальное давление	8 (34.8%)	59 (69.4%)	0.002
Нарастание веса	7 (30.4%)	61 (71.8%)	0.0001
Изжога ночью	2 (8.7%)	22 (25.9%)	NS
Сексуальные нарушения	6 (26.0%)	58 (68.2%)	0.0001
Суммарный клинический балл	5.6±3.4	11.6±3.0	0.0001

Чувство удушья во сне отмечали 63.5% больных с СОАС, из которых 87.1% указывали также на неосвежающий сон, 82.4% – на избыточную потливость во время сна, 84.7% имели головную боль по утрам и частое ночное мочеиспускание. Крайне характерное для СОАС явление – выраженная дневная сонливость наблюдалась у 70.6% больных с СОАС. Нарушение памяти и внимания было характерно для 87.1%, на наличие сексуальных нарушений указывали 68.2% больных с СОАС. Повышение артериального давления имело место в 69.4% случаев. 71.8% больных с СОАС указывали на нарастание веса. По всем вышеперечисленным жалобам разница по частоте их предъявления была статистически значимо выше в группе больных с СОАС. Субъекты исследования с и без СОАС статистически значимо не отличались по жалобам на хроническую усталость, инсомнию и ночную изжогу. Суммарный клинический балл у апнеиков составил 11.6 ± 3.0 по сравнению с 5.6 ± 3.4 у неапнеиков ($p < 0.0001$) (табл. 4).

В качестве основной жалобы 25% субъектов исследования указали на наличие храпа. Затем по мере убывания отмечались следующие жалобы: выраженная дневная сонливость (18.5%), освидетельствованные остановки дыхания во сне (12.0%), чувство удушья во сне (12.0%), пробуждение ото сна с чувством сердцебиения и страха (10.2%), резистентная артериальная гипертензия (6.5%), беспокойный сон (5.6%), никтурия (3.7%), сексуальные нарушения (2.8%), инсомния (1.9%), подавленность и отсутствие настроения (1.8%).

Определенный интерес представляет информация о том, какие специалисты заподозрили наличие СОАС и направили пациентов на обследование в лабораторию сна. Чаще всего на обследование с целью выявления нарушений дыхания во сне направляли пульмонологи – 32 больных (29.6%) и кардиологи – 27 больных (25%). Двадцать один больной, что составляет 19.5% от общего числа обследованных, обратился по собственной инициативе, узнав о возможности диагностики и лечения нарушений дыхания во сне по воле случая от больных, получающих лечение по поводу СОАС, или из средств массовой информации. Девять больных были направлены оториноларингологом, по 6 больных направили уролог и невролог, 3 – терапевт, 2 – эндокринолог, по 1 больному – анестезиолог и гастроэнтеролог. Следует отметить, что 56.4% больных были направлены на обследование

сотрудниками клиники, где функционирует лаборатория сна, в которой проводилось настоящее исследование.

Из сопутствующих заболеваний среди субъектов исследования чаще всего были зарегистрированы сердечно-сосудистые болезни, частота которых статистически значимо превышала у больных с СОАС по сравнению с больными без СОАС (70.6% vs 34.8%, $p < 0.002$) (табл. 5). На втором месте по частоте оказались болезни легких, которые не наблюдались у больных без СОАС и имели место у 23 (27%) больных с СОАС. Наличие СОАС сопровождалось также более высокой частотой эндокринных, неврологических и желудочно-кишечных заболеваний, хотя разница по сравнению с больными без СОАС была статистически не значимой. Наличие СОАС сопровождалось высоким уровнем коморбидности (81.2% vs 52.2%, $p < 0.004$) и мультиморбидности (51.8% vs 8.7%, $p < 0.0001$). Субъекты исследования в обеих группах не отличались по привычке курить и хроническому приему лекарств (табл. 5).

Таблица 5

Наличие хронических заболеваний у больных с и без СОАС (N%)

Показатель	Отсутствие СОАС (n=23) (ИАГ < 15)	Наличие СОАС (n=85) (ИАГ ≥ 15)	p
Сердечно-сосудистые заболевания	8 (34.8%)	60 (70.6%)	0.002
Заболевания легких	0	23 (27.0%)	0.004
Эндокринные заболевания	5 (21.7%)	21 (24.7%)	NS
Заболевания нервной системы	0	11 (12.9%)	NS
Заболевания желудочно-кишечного тракта	0	6 (7.1%)	NS
Наличие коморбидности	12 (52.2%)	69 (81.2%)	0.004
Наличие мультиморбидности	2 (8.7%)	44 (51.8%)	0.0001
Постоянный прием лекарств	10 (43.5%)	51 (60.0%)	NS
Курение	9 (39.1%)	40 (47.1%)	NS

Исследование вентиляционной функции легких показало, что субъекты исследования без СОАС и с наличием СОАС статистически значимо не отличаются по показателям ВФЛ (табл. 6). Полученные данные созвучны с данными литературы, согласно которым больные с СОАС не имеют существенных отклонений от нормы в показателях ВФЛ [385]. Определение газов артериальной крови показало, что средние величины газов артериальной крови во время бодрствования статистически значимо не отличаются у больных с и без СОАС, за исключением сатурации, уровень которой у больных с СОАС был статистически значимо ниже (94.7 ± 2.5 vs 96.4 ± 1.2 , $p < 0.001$), хотя и находился в пределах принятой нормы, превышающей 94% (табл. 6).

Таблица 6

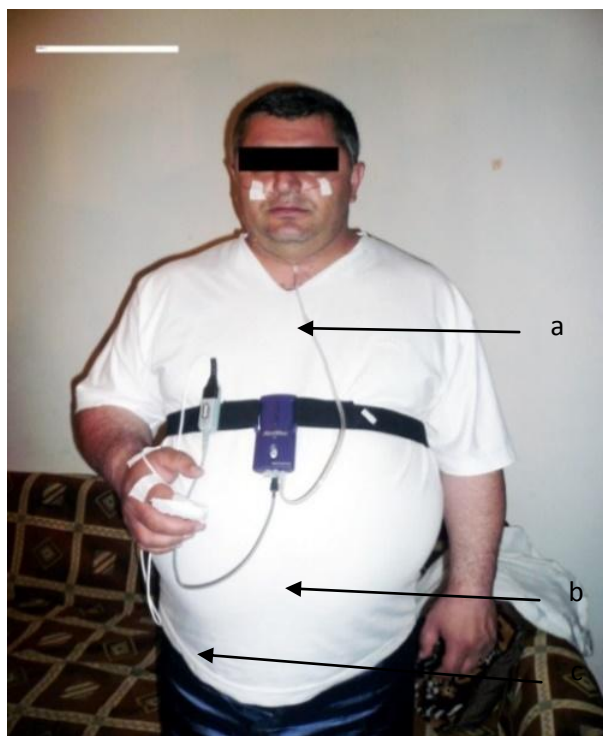
Данные вентиляционной функции легких и газов артериальной крови у субъектов исследования с и без СОАС (mean \pm SD, N%)

Показатель	Отсутствие СОАС (ИАГ < 15)	Наличие СОАС (ИАГ \geq 15)	p
ФЖЕЛ	4.06 \pm 1.2	4.3 \pm 1.1	NS
ФЖЕЛ, % от должной	108.8 \pm 17.4	100.6 \pm 19.4	NS
ОФВ ₁	3.4 \pm 1.2	3.7 \pm 1.0	NS
ОФВ ₁ , % от должной	109.0 \pm 24.0	105.6 \pm 21.7	NS
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	84.4 \pm 6.8	86.5 \pm 8.5	NS
СОС _{25-75%}	4.3 \pm 2.4	5.0 \pm 2.4	NS
СОС _{25-75%} , % от должной	112.7 \pm 50.1	118.9 \pm 52.6	NS
pH	7.38 \pm 0.03	7.35 \pm 0.27	NS
PaO ₂	78.6 \pm 9.3	79.5 \pm 6.6	NS
PaCO ₂	40.4 \pm 2.9	41.7 \pm 5.5	NS
HCO ₃ ⁻	23.6 \pm 2.0	24.0 \pm 2.9	NS
SaO ₂	96.4 \pm 1.2	94.7 \pm 2.5	0.001

Таким образом, среди субъектов исследования, обратившихся с целью обследования на предмет наличия СОАС, преобладали мужчины среднего возраста с широким спектром жалоб и наличием общего, центрального и парафарингеального ожирения. Следует отметить, что наличие храпа не всегда сопровождалось клинически значимым СОАС. Больные с СОАС имели высокий уровень коморбидности и мультиморбидности с самооценкой физического и ментального здоровья ниже среднего. Из хронических болезней у больных с СОАС чаще всего наблюдались сердечно-сосудистые заболевания. Во время бодрствования показатели вентиляционной функции легких и газов артериальной крови у больных с СОАС были в пределах нормы.

3.3. Характеристика субъектов исследования по данным респираторной полиграфии

Респираторная полиграфия (РП) проводилась посредством диагностической системы для портативного мониторинга ApneaLink, ResMed, применение которой возможно без обязательного наблюдения со стороны медицинского персонала. В связи с этим РП проводилась в домашних условиях, что позволяет исключить негативное влияние условий лаборатории и обеспечить привычный сон. Перед исследованием пациент подробно инструктировался о работе полиграфа и его самостоятельной установке, что в преобладающем большинстве случаев не вызывало затруднений. В случае неправильной работы с диагностическим устройством и при получении записи, недостаточной для анализа и оформления заключения, исследование проводилось повторно. Подобная ситуация имела место в двух случаях. Респираторный полиграф устанавливается следующим образом:



назальная канюля помещается в ноздри, пульсоксиметр укрепляется на пальце руки, записывающее устройство закрепляется на грудной клетке (рис. 4).

Рисунок 4. Пациент с установленным устройством для респираторной полиграфии

а – назальная канюля; б – записывающее устройство; с – пульсоксиметр

ApneaLink - Report of 13.09.2012 16:22

Treating physician

Dr. Marina Petrosyan

Referral to

Patient data

First name: Anonymous
 Name: Anonymous
 Street: Anonymous
 City, ST, Zip: Anonymous
 Phone: Anonymous

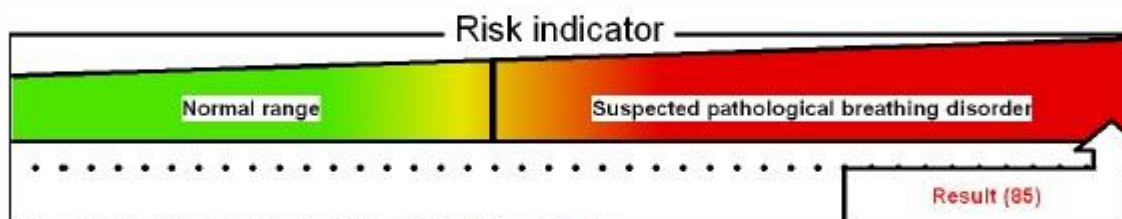
Patient ID: 95
 DOB: 03.02.1962
 Size: 169 cm
 Weight: 114 kg
 BMI: 39,9 kg/m²

Recording

Date: 12.09.2012
 Start: 23:25
 End: 6:20
 Duration: 6 h 56 min

Evaluation

Start: 23:35
 End: 6:18
 Duration: 6 h 44 min



Points evaluation from AHI + points evaluation from FLFS (see Clinical Guide for more details)

Analysis (Flow evaluation period: 6 h 44 min / SpO₂ evaluation period: 6 h 7 min)

Indices	Normal	Result
AHI*:	82 < 5 / h	Average breaths per minute [bpm]: 9,22
RI*:	85 < 5	Breaths: 3720
Apnea index:	54 < 5 / h	Apneas: 363
Hypopnea index:	28 < 5 / h	Hypopneas: 191
% Flow lim. Br. without Sn (FL):	8 < Approx. 60	Flow lim. Br. without Sn (FL): 309
% Flow lim. Br. with Sn (FS):	20 < Approx. 40	Flow lim. Br. with Sn (FS): 743
		Snoring events: 3663
ODI Oxygen Desaturation Index*:	88 < 5 / h	No. of desaturations: 540
Average saturation:	88 94% - 98%	Saturation ≤ 90% : 213 min (58%)
Lowest desaturation:	70 -	Saturation ≤ 85% : 110 min (30%)
Lowest saturation:	70 90% - 98%	Saturation ≤ 80% : 66 min (18%)
Baseline Saturation:	95 %	Saturation ≤ 89% : 188 min (51%)
Minimum pulse frequency:	52 50 - 70 bpm	
Maximum pulse frequency:	114 60 - 90 bpm	
Average pulse frequency:	82 bpm	

Proportion of probable CS epochs: 0 0%

Analysis status: Edited manually

Analysis parameters used (Default)

Apnea [20%; 10s; 80s; 1,0s]; Hypopnea [70%; 10s; 100s; 1,0s]; Snoring [6,0%; 0,3s; 3,5s; 0,5s]; Desaturation [4,0%]; CSR [0,50]

Comments

Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Рисунок 5. Результат исследования больного N

После проведения обследования данные с записывающего устройства загрузились в компьютер с получением результатов автоматического анализа, коррекция которого проводилась ручным методом с уточнением наличия, частоты и длительности апноэ, гипопноэ и десатурации.

На рисунке 5 приводится результат исследования больного N., 51 лет, который был направлен в лабораторию сна в связи с наличием выраженной дневной сонливости. Супруга отмечала повторяющиеся остановки дыхания во сне, вплоть до посинения, в связи с чем она была вынуждена не спать и постоянно тормошить больного, чтобы тот проснулся и задышал. У больного имелось общее ожирение II степени с ИМТ=39.9, парафарингеальное и центральное ожирение с окружностью шеи в 47 см, Mallampati IV и отношением ОТ/ОБ в 1.08. Сатурация во время бодрствования составила 95%, АД – 150/90. В результате респираторной полиграфии было выявлено наличие СОАС крайне тяжелой степени с индексом апноэ/гипопноэ 82/час и индексом десатурации 88/час. Длительность максимального апноэ составила 69 сек. Величина средней сатурации во время сна составила 88%, минимальной сатурации – ниже 70%. В течение ночи 213 минут – 58 % от времени исследования больной находился с сатурацией $\leq 90\%$ и 66 мин (18%) – $\leq 80\%$. Минимальная частота пульса составила 52, максимальная – 114. На рисунке 6 приводится фрагмент респираторной полиграфии в ракурсе всей ночи и длительностью в 30 мин. На фрагменте длительностью в 30 мин отчетливо определяются непрерывно повторяющиеся апноэ, сопровождающиеся храпом, колебанием пульса и эпизодами десатурации.

На рисунке 7 представлен фрагмент респираторной полиграфии больного М., на котором зарегистрировано апноэ с длительностью в 2 мин 16 сек. Для данного больного жизненно важно начать лечение как можно раньше, поскольку результаты исследований свидетельствуют о том, что продолжительные апноэ ассоциируются с высоким риском развития инсульта [386].

На рисунке 8 представлен фрагмент респираторной полиграфии больного F. длительностью в 5 минут с указанием величины сатурации, времени и длительности десатурации.



Рисунок 6. Респираторная полиграфия больного N. В – запись в ракурсе всей ночи.

С – фрагмент записи длительностью в 30 мин. А – апноэ, Sn – храп, Ds – десатурация

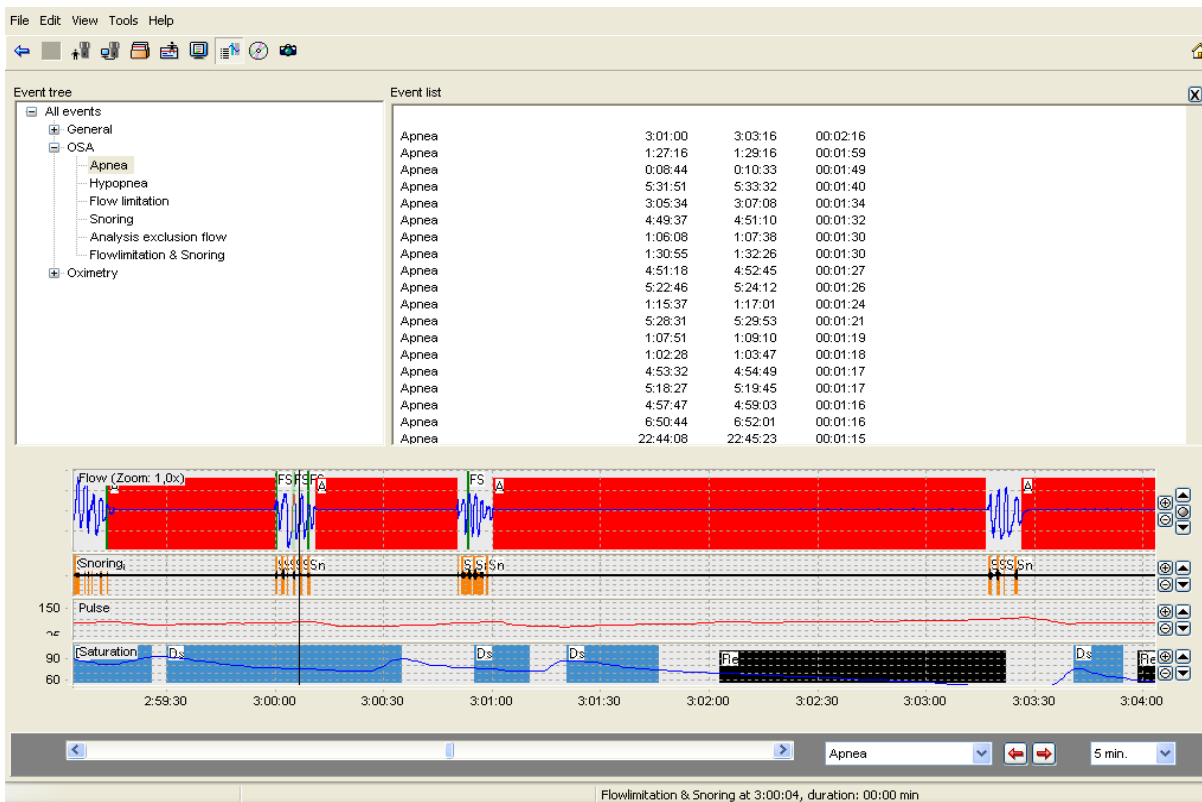


Рисунок 7. Фрагмент записи больного M. длительностью в 5 мин с указанием длительности апноэ и регистрацией апноэ длительностью в 2 мин 16 сек

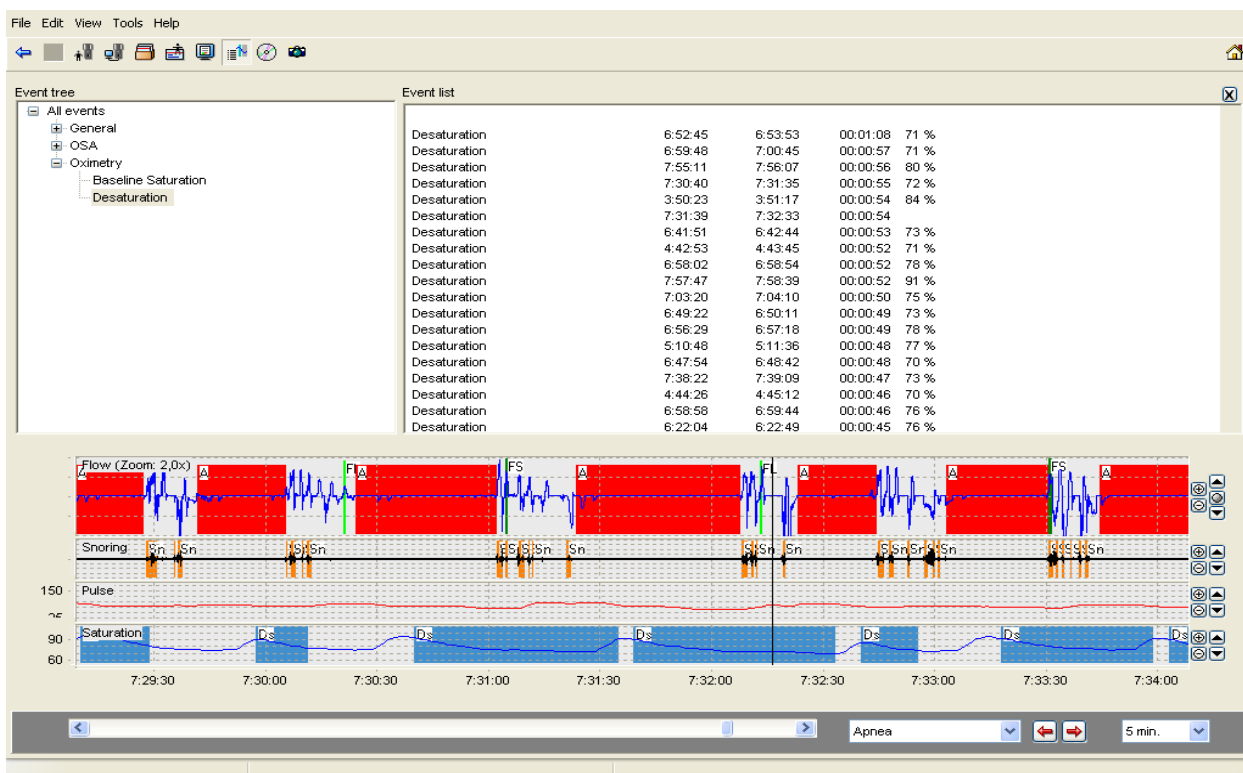


Рисунок 8. Фрагмент респираторной полиграфии больного F. с указанием эпизодов десатурации во сне и фрагментом записи длительностью в 5 мин. Минимальная сатурация 70%

Исследуемые были разделены на группы в соответствии с ИАГ – основным критерием тяжести СОАС (табл. 7). Среди субъектов исследования 23 (21.2%) имели ИАГ < 15, что оценивалось как “простой храп” или СОАС легкой степени и определялось как отсутствие клинически значимого СОАС. 27 человек (25%) имели СОАС средней тяжести с ИАГ в пределах 15-29; 26 (24%) – СОАС тяжелой степени с ИАГ в пределах 30-59. Самую большую группу – 32 (29.6%) человека составили больные с крайне тяжелой степенью СОАС с ИАГ ≥ 60/час. Статистически значимой разницы по возрасту между группами не наблюдалось. В группе с отсутствием клинически значимого СОАС (ИАГ < 15) мужчины составили 52.2%, а женщины – 47.8%. По мере увеличения степени тяжести СОАС увеличивалось число мужчин и уменьшалось число женщин. Основной контингент больных с тяжелой (96.2%) и крайне тяжелой (96.5%) степенью СОАС составили мужчины со средним возрастом в 50.5±10.5 лет.

Таблица 7

Характеристика пациентов по данным респираторной полиграфии (mean±SD, N%)

Показатель	ИАГ=0-14 (n=23)	ИАГ=15-29 (n=27)	ИАГ=30-59 (n=26)	ИАГ ≥ 60 (n=32)	P
Возраст	47.3±8.8	48.3±10.5	51.7±12.0	49.5±9.2	NS
Мужчины	12 (52.2%)	21 (77.8%)	25 (96.2%)	31 (96.5%)	0.0001
Женщины	11 (47.8%)	6 (22.2%)	1 (3.8%)	1 (3.1%)	0.0001
Индекс массы тела	30.4±6.7	32.9±6.4	35.3±3.6	40.6±6.9	0.0001
Окружность шеи	39.6±3.4	42.8±2.8	46.1±2.7	49.9±4.1	0.0001
Окр. талии/Окр. бедер	0.96±0.07	1.0±0.06	1.03±0.03	1.03±0.05	0.0001
Оценка ротоглотки по Mallampati I-II	3 (13.0%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	0	0.001
Mallampati III	13 (56.5%)	12 (44.4%)	5 (19.2%)	5 (15.6%)	0.001
Mallampati IV	7 (30.4%)	13 (48.1%)	20 (76.9%)	27 (84.4%)	0.001
Систолическое АД	119±15	135±25	131±16	144±27	0.002
Диастолическое АД	80±11	85±10	86±10	91±18	0.04
Шкала сонливости Epworth	4.2±5.4	9.9±5.5	14.8±7.1	20.6±5.6	0.0001
SF-8, физический балл	51.0±6.8	40.9±12.6	44.0±10.3	34.5±8.8	0.0001
SF-8, ментальный балл	50.4±6.3	44.8±12.1	39.1±8.5	35.5±8.5	0.0001

Таблица 7 продолжение

Показатель	ИАГ=0-14 (n=23)	ИАГ=15-29 (n=27)	ИАГ=30-59 (n=26)	ИАГ ≥ 60 (n=32)	P
Шкала депрессии Zung	30.0±9.0	36.8±12.3	44.2±15.2	51.0±11.2	0.0001
Индекс апноэ/гипопноэ	6.1±2.9	20.6±4.9	42.8±9.2	81.8±17.6	0.0001
Средняя частота дыхания/мин	16.7±2.3	15.5±2.9	12.9±3.6	9.6±4.8	0.0001
Индекс десатурации	7.0±3.6	18.5±5.7	41.4±11.9	80.1±17.0	0.0001
Средняя сатурация	94.0±1.5	92.8±2.1	89.9±3.9	85.7±5.9	0.0001
Минимальная сатурация	84.6±4.7	80.8±4.8	73.5±8.2	66.9±5.7	0.0001
Базовая сатурация	96.5±1.4	95.7±1.9	93.7±3.4	93.4±3.3	0.0001
Сатурация ≤ 90%, мин	22.2±55.3	71.3±85.1	158.3±137.3	240.0±97.6	0.0001
Сатурация ≤ 90%, в %	5.2±11.5	17.4±22.1	44.1±34.1	67.0±21.5	0.0001
Сатурация ≤ 80%, мин	0.65±2.5	1.04±2.8	24.3±43.1	90.2±67.3	0.0001
Сатурация ≤ 80%, в %	0.13 ±0.6	0.24±0.67	7.6±14.0	27.6±20.9	0.0001
Пульс, минимальный	52.5±5.6	53.0±6.4	54.2±9.6	51.5±9.9	NS
Пульс, максимальный	101.4±11.4	116.8±37.8	117.3±30.8	120.6±32.6	0.02
Пульс, средний	67.4±6.0	68.8±9.0	73.9±9.9	78.4±10.1	0.0001
Максимальное апноэ, сек	16.5±8.3	32.5±15.1	48.7±23.9	73.6±22.4	0.0001
Дыхание Чейн-Стокса	0	2 (7.4%)	2 (7.7%)	1 (3.1%)	NS

Все субъекты исследования, включая лиц без клинически значимого СОАС, имели общее и центральное ожирение и статистически значимо отличались по всем измеряемым антропометрическим показателям (табл. 7). Больные с крайне тяжелой степенью СОАС имели патологическое ожирение со средним значением ИМТ в 40.6 ± 6.9 . Степень ожирения нарастала по мере усугубления степени тяжести СОАС. Подобная тенденция наблюдалась и по остальным антропометрическим показателям: средние значения окружности шеи и отношения ОТ/ОБ увеличивались по мере нарастания ИАГ. Наибольшая величина окружности шеи была зарегистрирована у больных с крайне тяжелой степенью СОАС и составила 49.9 ± 4.1 см. Оценка зева по Mallampati, определяющая степень парафарингеального ожирения, показала, что за исключением одного случая у всех больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС имел место Mallampati класс III-IV. По мере увеличения ИАГ статистически значимо повышались цифры АД, как систолического, так и диастолического. Выраженная дневная сонливость, определяемая как 10 и более баллов по ШСЕ, была зафиксирована у больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС со средним баллом по ШСЕ в 14.8 ± 7.1 и 20.6 ± 5.6 соответственно. Согласно SF-8 физический и ментальный компоненты качества жизни у больных без клинически значимого СОАС соответствовали среднему уровню. По мере увеличения ИАГ и ухудшения тяжести СОАС самооценка физического и ментального состояния ухудшалась, о чем свидетельствует статистически значимое уменьшение баллов по SF-8 (табл. 7). У больных с крайне тяжелой степенью СОАС оценка депрессивной симптоматики по ШДЗ выявила средний балл 51.0 ± 11.2 , соответствующий определению “легкая депрессия”. В остальных группах баллы по ШДЗ, хотя и нарастали по мере увеличения ИАГ, однако оставались ниже порогового уровня, равного 50, при котором состояние оценивается как наличие депрессии.

Как видно из таблицы 7, исследуемые из всех четырех групп статистически значимо отличались по всем показателям респираторной полиграфии: по индексу десатурации, средней, минимальной и базовой сатурации, длительности с сатурацией $\leq 90\%$ и $\leq 80\%$, по длительности максимального апноэ и величине среднего пульса. Разница между величинами максимального и минимального пульса была статистически не значимой. Больные с тяжелой

степенью СОАС имели среднюю величину ИАГ в 42.8 ± 9.2 . В группе больных с крайне тяжелой степенью СОАС среднее значение ИАГ составило 81.8 ± 17.6 . Индекс десатурации у больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС составил 41.4 ± 11.9 и 80.1 ± 17.0 соответственно. Самым тяжелым из всех субъектов исследования был мужчина 48 лет с частотой апноэ/гипопноэ во сне 141 раз в течение одного часа сна (рис. 9).

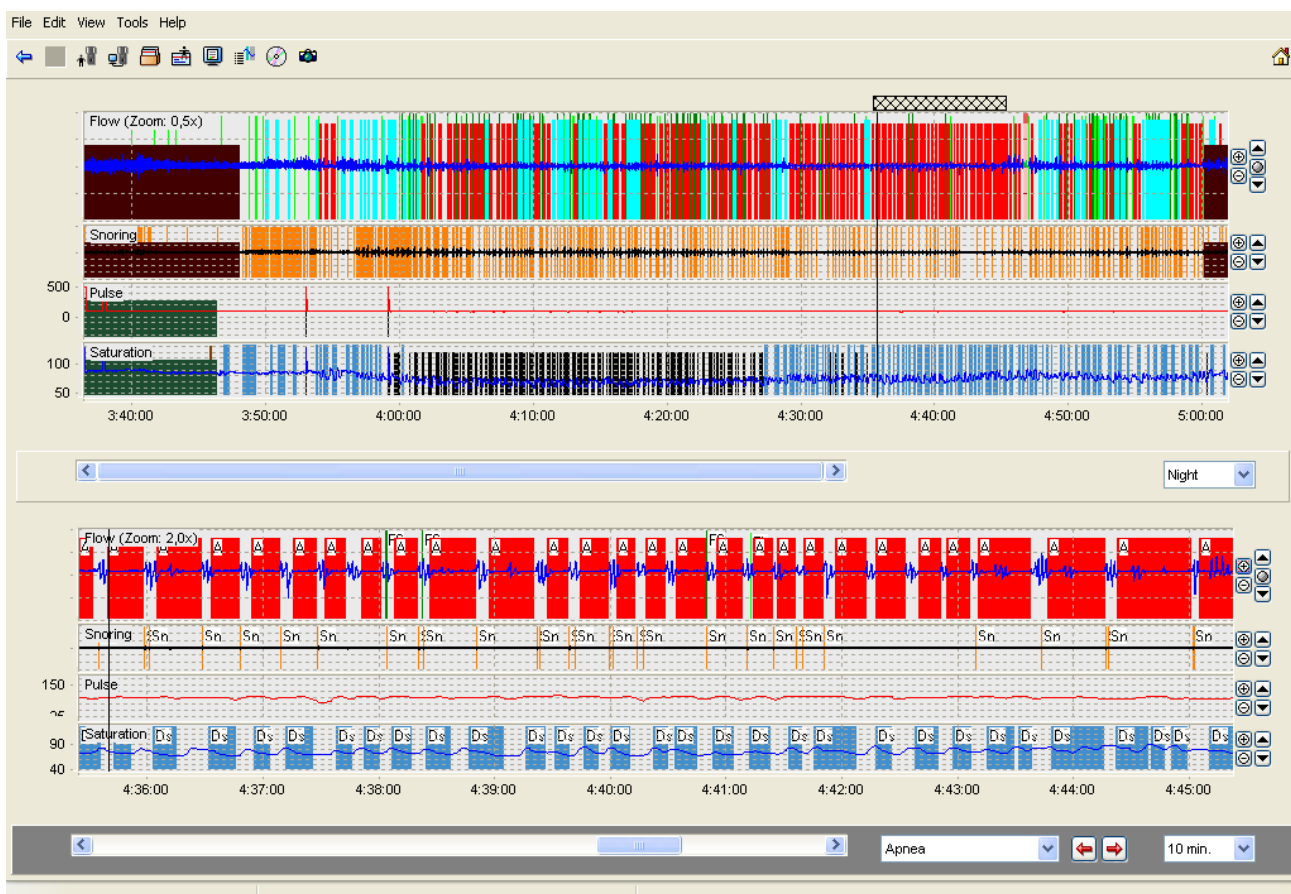


Рисунок 9. Результат респираторной полиграфии мужчины 48 лет с ИАГ 141/час. Длительность анализируемого времени 1 час 12 мин

У больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС наблюдались низкие величины средней сатурации – 89.9 ± 3.9 и 85.7 ± 5.9 соответственно. Минимальный уровень сатурации во время сна при тяжелом СОАС составил 73.5 ± 8.2 , а при крайне тяжелом – 66.9 ± 5.7 . Больные с тяжелой степенью СОАС в среднем 158 минут находились с сатурацией ниже 90%, что составило 44% от времени исследования. Среди больных с крайне тяжелой

степенью эти показатели составили 240 минут и 67% соответственно. Тяжелая степень СОАС сопровождалась сном с насыщенностью ниже 80% в среднем в течение 24 мин (7.6% а от времени исследования). У больных с крайне тяжелой степенью СОАС насыщенность ниже 80% составила 90 мин – 27.6% от длительности анализируемого времени (табл. 7). Длительная гипоксия с повторяющейся гипоксией и реоксигенацией является одной из причин развития многочисленных жалоб у этих больных.

В таблице 8 приведен спектр наиболее характерных для больных с СОАС жалоб и отражена частота их встречаемости в зависимости от ИАГ. Субъекты исследования с различными величинами ИАГ статистически значимо отличались по частоте предъявления жалоб, кроме храпа и изжоги по ночам, которые в одинаковой степени встречались во всех группах (табл. 8). Отсутствие статистически значимой разницы в частоте храпа объясняется тем, что храп наблюдался практически у всех исследуемых и являлся наиболее частой причиной обращения в лабораторию сна. Количество предъявляемых жалоб увеличивалось по мере усугубления тяжести болезни, определяемой индексом апноэ/гипопноэ (табл. 8, рис. 10). 69% больных с тяжелой и 97% с крайне тяжелой степенью болезни имели более 11 из 16 характерных для СОАС жалоб. Определенное число больных со среднетяжелой (7%) и тяжелой (4%) степенью СОАС имели небольшое количество жалоб, в основном храп, хроническую усталость и наблюдаемые партнерами по кровати остановки дыхания во сне. Указанные явления радикально не ограничивали ежедневное функционирование пациента, зачастую оценивались как вариант нормы, в связи с чем не воспринимались как болезнь. Эти данные свидетельствуют о том, что в определенном проценте случаев у больных с СОАС может иметь место “немое” течение болезни, проявляющееся диссоциацией между субъективной перцепцией болезни и объективной ее тяжестью. Подобное течение болезни таит в себе определенную опасность, поскольку больные не осознают свою болезнь и, как следствие, не желают получать лечение. Между тем патофизиологические механизмы болезни уже задействованы, а проявление яркой клинической симптоматики и последствий является всего лишь делом времени. Вышеизложенные данные позволяют определить СОАС как “коварную” болезнь.

Жалобы в группах больных, распределенных по ИАГ (N%, mean±SD)

Жалоба	ИАГ=0-14 (n=23)	ИАГ=15-29 (n=27)	ИАГ=30-59 (n=26)	ИАГ ≥ 60 (n=32)	p
Храп	20 (87.0%)	27 (100%)	26 (100%)	32(100%)	NS
Освидетельствованные остановки дыхания во сне	8 (34.8%)	24 (88.9%)	25 (96.2%)	32 (100%)	0.0001
Пробуждения ото сна с чувством удушья	1 (4.3%)	12 (44.4%)	11 (42.3%)	31 (96.9%)	0.0001
Неосвежающий сон	12 (52.2%)	22 (81.5%)	23 (88.5%)	29 (90.6%)	0.001
Никтурия	4 (17.4%)	17 (63.0%)	24 (92.3%)	31 (96.9%)	0.0001
Потливость по ночам	8 (34.8%)	18 (66.7%)	22 (84.6%)	30 (93.8%)	0.0001
Головная боль по утрам	8 (34.8%)	19 (70.4%)	21 (80.8%)	32 (100%)	0.0001
Сухость во рту по утрам	8 (34.8%)	19 (70.4%)	18 (69.2%)	30 (93.8%)	0.0001
Дневная сонливость	3 (13.0%)	13 (48.1%)	17 (65.4%)	30 (93.8%)	0.0001
Хроническая усталость	14 (60.9%)	17 (63.0%)	20 (76.9%)	31 (96.9%)	0.01
Нарушение памяти и внимания	14 (60.9%)	19 (70.4%)	24 (92.3%)	31 (96.9%)	0.002
Высокое артериальное давление	8 (34.8%)	16 (59.3%)	16 (61.5%)	27 (84.4%)	0.001
Нарастание веса	7 (30.4%)	12 (44.4%)	20 (76.9%)	29 (90.6%)	0.0001
Снижение libido	6 (26.1%)	10 (37.0%)	17 (65.4%)	31 (96.9%)	0.0001
Изжога по ночам	2 (8.7%)	8 (29.6%)	5 (19.2%)	9 (28.1%)	NS
Суммарный клинический балл	5.6±3.4	9.4±3.03	11.1±2.8	13.7±1.1	0.0001

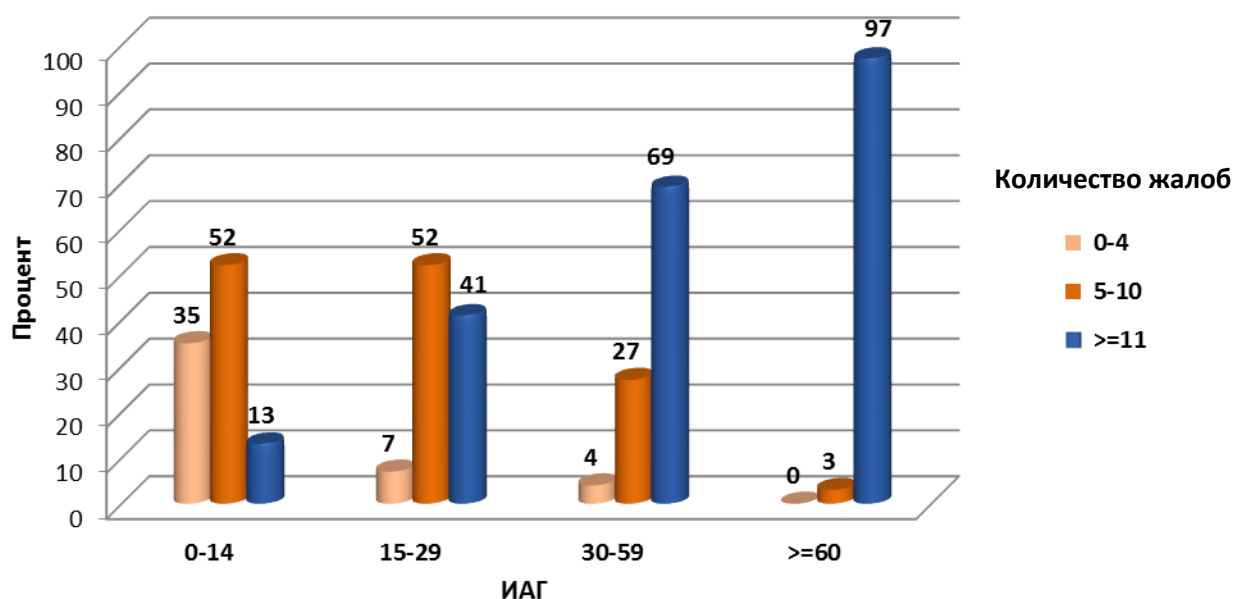


Рисунок 10. Процент больных с определенным количеством жалоб в зависимости от ИАГ

Субъекты исследования с различными величинами ИАГ статистически значимо отличались по частоте наличия сердечно-сосудистых и легочных заболеваний (табл. 9). На наличие сердечно-сосудистых болезней указывали 59.2% больных со среднетяжелой, 69.2% – с тяжелой и 84.4% – с крайне тяжелой степенью СОАС. Самой частой сердечно-сосудистой патологией была артериальная гипертензия, которая имела место во всех группах, и частота ее возрастала по мере увеличения ИАГ. 8 больных с СОАС указывали на инфаркт миокарда в анамнезе, 5 – на наличие аритмии. Трое больных имели хронический бронхит и еще трое бронхиальную астму. У 5 субъектов исследования был диагностирован ХОБЛ. Синдром гиповентиляции при ожирении был выявлен у 12 субъектов исследования, из которых 3 имели СОАС тяжелой, а 9 – крайне тяжелой степени. Хотя разница между группами в наличии эндокринной патологии была статистически не значимой, с усугублением степени тяжести СОАС частота эндокринной патологии увеличивалась, составляя 23.1% при тяжелой и 31.3% при крайне тяжелой СОАС. Из эндокринных болезней у субъектов исследования имелись сахарный диабет (14 больных), гипотирозидизм (10 больных) и гиперпролактинемия (2 больных). Из неврологических патологий субъекты исследования указывали на наличие в

анамнезе инсульта (2), транзиторных ишемических атак (7), дисциркуляторной энцефалопатии (2), диэнцефального синдрома (1) и мигрени (1). У 8 больных в анамнезе имелся гастроэзофагальный рефлюкс.

По мере увеличения ИАГ, и, следовательно, степени тяжести СОАС, увеличивалась частота наличия коморбидности и мультиморбидности (табл. 9, рис. 11). В группе больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС коморбидность была зарегистрирована у 85% и 91%, а мультиморбидность – у 50% и 63% больных соответственно (рис. 11). Субъекты исследования с различными ИАГ статистически значимо не отличались по постоянному приему лекарств.

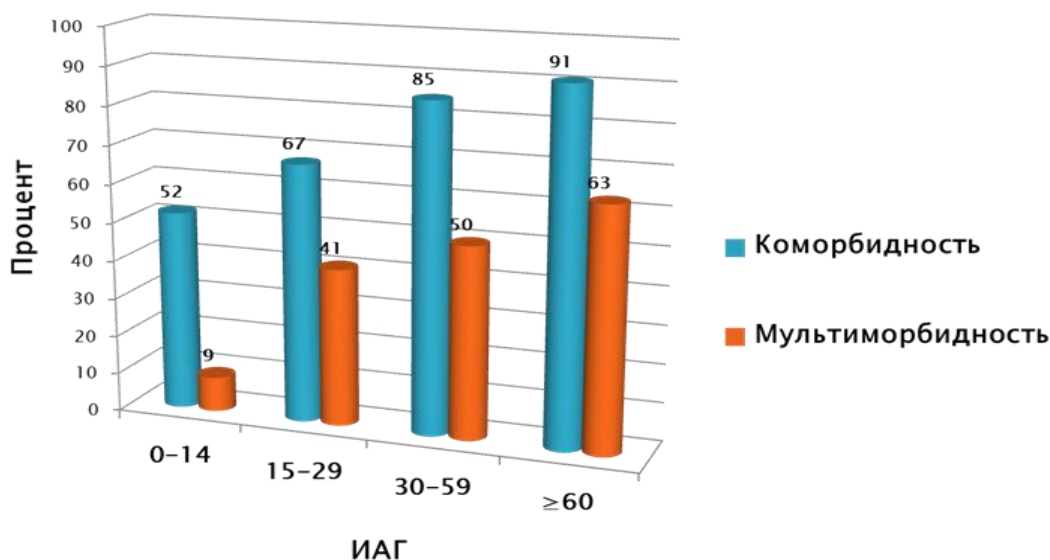


Рисунок 11. Процент больных с наличием коморбидности и мультиморбидности в зависимости от ИАГ

Корреляционный анализ показал, что степень тяжести СОАС, определяемая индексом апноэ/гипопноэ, положительно коррелирует с наличием коморбидности ($r_s=0.336$, $p<0.0001$) и мультиморбидности ($r_s=0.340$, $p<0.0001$). Учитывая, что с возрастом вероятность наличия хронических болезней возрастает, была проведена частная корреляция с контролем по возрасту. В результате корреляционная связь между тяжестью СОАС и наличием коморбидности ($r_s=0.28$, $p<0.003$) и мультиморбидности ($r_s=0.29$, $p<0.002$) несколько ослабла, но оставалась статистически значимой.

Наличие хронических заболеваний в зависимости от ИАГ (N%)

Заболевания	ИАГ=0-14 (n=23)	ИАГ=15-29 (n=27)	ИАГ=30-59 (n=26)	ИАГ ≥ 60 (n=32)	p
Сердечно-сосудистые	8 (34.8%)	16 (59.2%)	18(69.2%)	27(84.4%)	0.002
Артериальная гипертензия	7	13	14	21	
Инфаркт миокарда	0	1	3	4	
Аритмии	1	2	1	2	
Легочные	0	4 (14.8%)	6 (25%)	13(40.6%)	0.003
Хронический бронхит	0	2	1	0	
Бронхиальная астма	0	2	1	0	
ХОБЛ	0	0	1	4	
СГО	0	0	3	9	
Эндокринные	5 (21.7%)	5 (18.5%)	6 (23.1%)	10(31.3%)	NS
Сахарный диабет	1	3	4	6	
Гипотирозидизм	3	2	2	3	
Гиперпролактинемия	1	0	0	1	
Неврологические	1	5 (18.5%)	2 (7.7%)	5 (15.6%)	NS
Инсульт	0	1	0	1	
Транзиторные ишемические атаки	0	3	1	3	
Дисциркуляторная энцефалопатия	0	0	1	1	
Диэнцефальный синдром	1	0	0	0	
Мигрень	0	1	0	0	
Желудочно-кишечные	0	3 (11.1%)	4 (15.4%)	1 (3.1%)	
Гастроэзофагальный рефлюкс	0	3	4	1	
Коморбидность	12 (52.2%)	18 (66.7%)	22 (84.6%)	29(90.6%)	0.005
Мультиморбидность	2 (8.7%)	11 (40.7%)	13 (50.0%)	20(62.5%)	0.001
Постоянный прием лекарств	10 (43.5%)	14 (51.9%)	17 (65.4%)	20(62.5%)	NS

Таблица 10

Характеристика различных групп по данным респираторной полиграфии (mean±SD, N%)

Показатель	СОАС без СГО, ХОБЛ и ДЧС (n=63)	СОАС + СГО (n=12)	СОАС + ХОБЛ (n=5)	СОАС + ДЧС (n=5)	p
Возраст	48.8±9.8	45.0±8.8	61.0±8.8*	63.2±8.7*	0.002
Индекс массы тела	35.4±6.5	43.8±5.9*	36.1±2.9	33.9±2.2	0.0001
Окружность шеи	45.6±4.2	51.0±4.0*	48.2±2.7	46.2±1.6	0.001
Окр. талии/Окр. бедер	1.01±0.05	1.04±0.03	1.06±0.05	1.06±0.04	NS
Систолическое АД	136.3±23.5	142.9±32.6	137.0±23.6	145.0±14.1	NS
Диастолическое АД	87.8±14.0	87.5±16.0	90.0±12.2	89.0±10.2	NS
Шкала сонливости Epworth	14.3±7.7	21.0±3.8*	17.2±8.1	14.8±5.4	0.03
Индекс апноэ/гипопноэ	45.2±27.0	78.0±30.0*	60.2±17.5	40.4±16.3	0.005
Индекс десатурации	43.5±28.6	73.0±25.9*	59.4±14.0	44.6±24.9	0.008
Средняя сатурация	90.2±4.3	85.4±6.0*	85.4±2.5*	90.6±6.5	0.009
Минимальная сатурация	73.7±8.5	71.3±7.1	61.3±1.8*	77.0±14.4	0.001

Таблица 10 продолжение

Показатель	СОАС без СГО, ХОБЛ и ДЧС (n=63)	СОАС + СГО (n=12)	СОАС + ХОБЛ (n=5)	СОАС + ДЧС (n=5)	p
Базовая сатурация	94.8±2.6	92.5±3.0*	91.6±2.8*	93.4±6.0	0.007
Сатурация ≤ 90%, мин	150.6±120.7	177.1±123.5	319.4±156.1*	101.4±112.1	0.004
Сатурация ≤ 90%, в %	39.6±31.2	60.3±33.5*	79.8±16.0*	28.6±40.4	0.01
Сатурация ≤ 80%, мин	31.9±55.7	79.0±70.5*	81.0±50.4*	36.8±82.2	0.02
Сатурация ≤ 80%, в %	9.4 ±16.0	28.6±25.4*	18.0±9.1*	12.6±28.1	0.01
Пульс, минимальный	52.4±8.0	52.5±11.9	55.6±12.0	55.4±8.0	NS
Пульс, максимальный	120.1±32.6	125.5±44.8	108.8±8.5	90.0±14.4*	NS
Пульс, средний	73.4±9.3	78.0±15.0	76.0±9.5	69.6±11.5	NS
Максимальная длительность апноэ, сек	52.9±27.8	59.0±26.9	63.8±25.2	39.8±16.8	NS

* – p<0.05 при сравнении с группой больных с СОАС без СГО, ХОБЛ и ДЧС

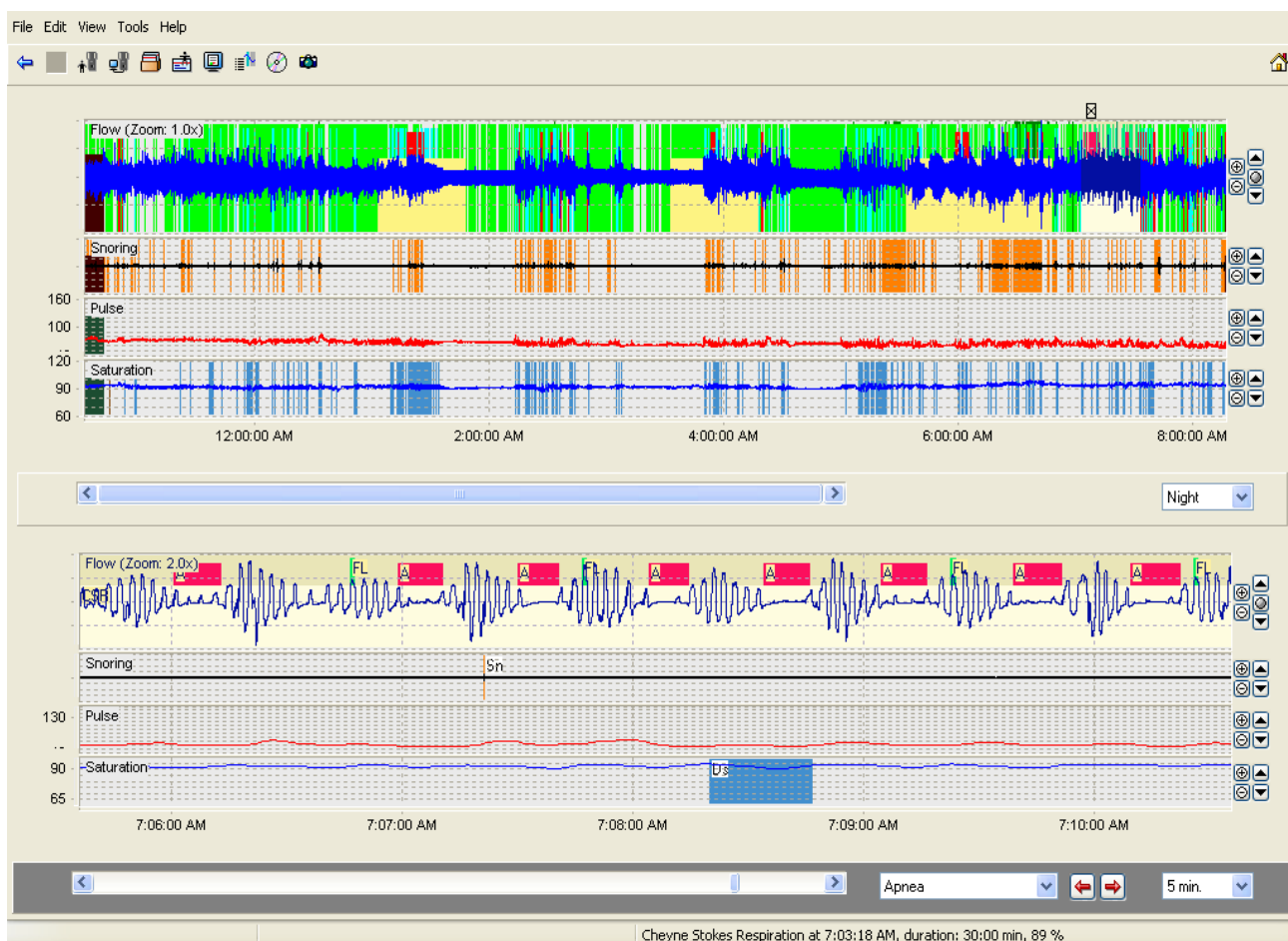


Рисунок 12. Фрагмент записи респираторной полиграфии больного Н. с регистрацией дыхания Чейн-Стокса (CSR)

Как было указано выше, у определенного числа субъектов исследования СОАС сочетался с дыханием Чейн-Стокса, синдромом гиповентиляции при ожирении и ХОБЛ. Сочетание СОАС с указанными патологиями усугубляет состояние больного и влияет на тактику лечения. В связи с этим субъекты исследования были разделены на 4 группы: больные с “чистым” СОАС без сопутствующего СГО, ХОБЛ и ДЧС; больные с сочетаниями СОАС + СГО; СОАС + ХОБЛ и СОАС + ДЧС. Характеристика больных по указанным группам приведена в таблице 10. Больные в этих группах статистически значимо отличались по возрасту, при этом самыми старшими были больные с сочетанием СОАС и ДЧС, средний возраст которых составил 63.2 ± 8.7 . Статистически значимая разница между указанными группами больных наблюдалась также по показателям общего и парафарингеального

ожирения: максимальная величина ИМТ, равная 43.8 ± 5.9 , наблюдалась в группе больных с СОАС + СГО, минимальная (33.9 ± 2.2) – у больных с сочетанием СОАС + ДЧС. Максимальная величина окружности шеи была зарегистрирована при наличии сопутствующего СГО (51.0 ± 4.0), а минимальная (45.6 ± 4.2) – у больных с “чистым” СОАС. Центральное ожирение было характерно для всех четырех групп, поскольку средняя величина отношения ОТ/ОБ превышала величину 0.9 во всех группах без статистически значимой разницы между ними. Не было зарегистрировано также статистически значимого отличия между группами по величине систолического и диастолического артериального давления. Патологическая сонливость была характерна для всех групп больных, однако наиболее сонливыми были больные с наличием СГО, у которых средний балл по ШСЕ составил 21.0 ± 3.8 . Самыми тяжелыми апнеиками были больные с сочетанием СОАС и СГО, у которых средняя величина ИАГ составила 78.0 ± 30.0 , что свидетельствует о СОАС крайне тяжелой степени. Крайне тяжелая степень СОАС была зарегистрирована также у больных с сочетанием СОАС и ХОБЛ, при котором ИАГ составил 60.2 ± 17.5 . Сочетание СОАС и ХОБЛ сопровождалось наиболее низкой величиной минимальной сатурации, равной 61.3 ± 1.8 .

В процессе респираторной полиграфии дыхание Чейн-Стокса (ДЧС) было выявлено у 5 (5.8%) мужчин. На рисунке 12 отображен фрагмент респираторной полиграфии с дыханием Чейн-Стокса, на котором видны эпизоды апноэ, чередующиеся с периодами дыхания с нарастанием и убыванием дыхательного объема по типу крещендо-декрещендо. Среди субъектов исследования у двух больных дыхание Чейн-Стокса сочеталось с СОАС средней тяжести, еще у двух – с СОАС тяжелого и у одного – крайне тяжелого течения (табл. 7). Двое больных с ДЧС перенесли инфаркт миокарда и имели сердечную недостаточность с фракцией выброса 35% и 41%, двое указывали на наличие нарушения мозгового кровообращения в виде транзиторных ишемических атак, а у одного больного имелась артериальная гипертензия. По сравнению с субъектами, у которых наблюдались только обструктивные апноэ, больные с сочетанием СОАС и ДЧС были старше по возрасту (63.2 ± 8.7 vs 48.8 ± 9.8 $p < 0.002$), но статистически значимо не отличались от больных с СОАС без ДЧС по показателям общего, центрального и парафарингеального ожирения, а также по

величине АД и уровню дневной сонливости (табл. 10). Больные с сочетанием обструктивных апноэ и ДЧС статистически значимо не отличались также по всем показателям респираторной полиграфии, исключая максимальную частоту пульса, которая при наличии ДЧС была статистически значимо ниже (90.0 ± 14.4 vs 120.1 ± 32.6).

У 12 больных (14.1%) было выявлено сочетание СОАС с синдромом гиповентиляции при ожирении, который определяется как сочетание $ИМТ \geq 30$ с дневным уровнем $PaCO_2 \geq 45$ mm Hg. Больные с сочетанием СОАС и СГО были самыми молодыми среди субъектов исследования – их средний возраст составил 45.0 ± 8.8 лет. Они имели патологическую степень ожирения со средним ИМТ 43.8 ± 5.9 и средней окружностью шеи 51.0 ± 4.0 , однако статистически значимо не отличались от больных других групп по степени центрального ожирения (табл. 10). Эти больные были также самыми сонливыми среди субъектов исследования ($ШСЕ = 21.0 \pm 3.8$) и имели самое тяжелое течение СОАС со средним ИАГ в 78.0 ± 30.0 . У больных с сочетанием СОАС и СГО по сравнению с больными без СГО зарегистрированы статистически значимо более низкие величины базовой (92.5 ± 3.0 vs 94.8 ± 2.6 , $p < 0.05$) и средней (85.4 ± 6.0 vs 90.2 ± 4.3 , $p < 0.05$) сатурации. Сочетание СОАС и СГО сопровождалось глубокой и длительной десатурацией во время сна: время с сатурацией $\leq 90\%$ составило 177.1 ± 123.5 мин, а с сатурацией $\leq 80\%$ – 79.0 ± 70.5 мин (табл. 10). Данные настоящего исследования созвучны с данным литературы [260] и свидетельствуют, что дневная гиперкапния развивается не у всех больных с ожирением и патологическим ожирением. Выявление сочетания СОАС с СГО не преследует академический интерес, а крайне важно с практической точки зрения в связи с выбором метода неинвазивной вентиляции для лечения этого контингента больных, как об этом было сказано в обзоре литературы.

У 5 (5.8%) субъектов исследования было выявлено сочетание СОАС с ХОБЛ, определяемое как “синдром перекреста”. Эти больные изначально обратились к пульмонологу с дыхательными жалобами, а исследование на предмет наличия нарушений дыхания во сне было проведено в связи с высокой вероятностью наличия СОАС по данным опроса и осмотра. Респираторная полиграфия при синдроме перекреста проводилась в

состоянии полной ремиссии с оптимальными для каждого больного данными ВФЛ. У исследуемых больных с ХОБЛ средняя величина $ОФВ_1$ составила 61.2 ± 5.9 . По сравнению с больными без ХОБЛ больные с синдромом перекреста были старше по возрасту (61.0 ± 8.8 vs 48.8 ± 9.8 , $p < 0.05$), однако не отличались по показателям ожирения, дневной сонливости и АД (табл. 10). По сравнению с больными с “чистым” СОАС больные с синдромом перекреста имели более высокие показатели ИАГ (60.2 ± 17.5 vs 45.2 ± 27.0) и ИД (59.4 ± 14.0 vs 43.5 ± 28.6), хотя разница была статистически не значимой. Важно отметить, что у больных с синдромом перекреста были зарегистрированы самые низкие показатели минимальной (61.3 ± 1.8) и базовой (91.6 ± 2.8) сатурации, самые длительные периоды гипоксии с сатурацией ниже 80% (81.0 ± 50.4 мин), и самые длинные апноэ с максимальной длительностью в 63.8 ± 25.2 сек (табл. 10).

Таким образом, основной контингент больных, обратившихся в лабораторию сна с целью исследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне, составили мужчины среднего возраста с выраженной клинической симптоматикой и высоким уровнем коморбидности и мультиморбидности, у которых в результате респираторной полиграфии был выявлен СОАС тяжелой и крайне тяжелой степени. В некоторых случаях при среднетяжелой и тяжелой формах СОАС наблюдалась диссоциация между субъективной перцепцией болезни и объективной ее тяжестью. Среди субъектов с простым храпом и легкой степенью СОАС преобладали женщины. В определенном проценте случаев СОАС сочетался с нарушениями дыхания другого типа, не связанного с обструкцией ВДП во сне, а именно, с синдромом гиповентиляции при ожирении, хронической обструктивной болезнью легких и дыханием Чейн-Стокса. Наличие такого сочетания осложняет состояние больного и требует особой тактики лечения. У больных с наличием СОАС и СГО наблюдалась самая тяжелая степень СОАС и наиболее выраженная дневная сонливость. При сочетании СОАС и ХОБЛ имели место глубокая и продолжительная ночная десатурация и длинные эпизоды апноэ. Сочетание СОАС с дыханием Чейн-Стокса было характерно для больных пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

ГЛАВА 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нелеченый СОАС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не позволяет достичь ожидаемых результатов при лечении сердечной патологии. Так например, результаты мета-анализа показали, что наличие СОАС является предиктором возвратного мерцания предсердий после катетерной аблации [387]; наличие нелеченого СОАС ассоциируется с высоким уровнем смертности у больных с сердечной недостаточностью [388] и тромбозом стента после чрезкожной коронарной ангиопластики [389]. В связи с этим при ведении больного с сердечно-сосудистой патологией крайне важно иметь в виду возможность наличия СОАС. Помимо этого необходимо у больных с СОАС распознать структурно-функциональные изменения сердца на ранней стадии, поскольку лечение многократно повторяющихся во время сна апноэ позволяет предотвратить вызываемые ими последствия. В связи с этим в настоящем исследовании были изучены структурно-функциональные показатели сердца у больных с СОАС.

В исследование вовлечены 79 человек. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лиц – 11 мужчин и 11 женщин со средним возрастом 46.6 ± 10.3 лет и средним индексом апноэ/гипопноэ, равным 7.1 ± 3.7 /час. Группа больных с СОАС состояла из 57 человек со средним ИАГ= 50.6 ± 31.1 , которые статистически значимо не отличались от контрольной группы по возрасту (49.0 ± 9.1 vs 46.6 ± 10.3), однако статистически значимо отличались по индексу массы тела (ИМТ), площади поверхности тела (ППТ), окружности шеи, отношению окружность талии/окружность бедер и всем показателям респираторной полиграфии (табл. 11).

Больные с СОАС были разделены на 2 группы в соответствии с ИАГ: ИАГ=15-29 – СОАС средней тяжести и ИАГ ≥ 30 /час – СОАС тяжелой степени. Больные с СОАС были разделены также на группы с наличием и отсутствием артериальной гипертензии, которая

определялась как величина АД, равная 140/90 мм. рт. ст. и выше. Средняя величина систолического АД в группе с СОАС без АГ составила 124.2 ± 8.8 , по сравнению с 156.5 ± 19.9 в группе больных с СОАС и АГ ($p < 0.0001$). Величина диастолического давления составила 83.6 ± 6.2 у больных с СОАС без АГ и 96.6 ± 15.4 у больных с СОАС и АГ ($p < 0.0001$). Критериями исключения из сравнения служили наличие следующих заболеваний и состояний: инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия, клапанная патология сердца, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции при ожирении, величина сатурации во время бодрствования $< 90\%$ независимо от причины, а также наличие супероожирения ($ИМТ \geq 50$).

Таблица 11

Характеристика субъектов исследования

Показатель	Контрольная группа ИАГ<15 (n=22)	Больные с СОАС ИАГ≥15 (n=57)	p
Возраст	46.6±10.3	49.0±9.1	NS
Мужчины	11(50%)	52 (91.2%)	0.0001
Женщины	11 (50%)	5 (8.8%)	
Индекс массы тела	31.1±6.9	36.5±6.3	0.002
Площадь поверхности тела	1.98±0.28	2.3±0.25	0.0001
Систолическое АД	124.5±14.0	142.4±22.8	0.001
Диастолическое АД	83.1±6.7	90.6±14.1	0.03
Индекс апноэ/гипопноэ	7.1±3.7	50.6±31.1	0.0001
Индекс десатурации	7.2±4.1	48.7±32.2	0.0001
Минимальная сатурация	85.8±4.0	72.7±9.5	0.0001
Сатурация ≤ 90%, в %	3.3±9.9	44.2±33.3	0.0001
Сатурация ≤ 80%, в %	0	14.7±22.6	0.0001

Линейные и объемные показатели ЛЖ в общей совокупности больных с СОАС независимо от степени тяжести имеют статистически значимо более высокие значения по сравнению с контрольной группой, однако не превышают пределы допустимой нормы (табл. 12). Показатели систолической функции ЛЖ – фракция выброса (ФВ) (53.2 ± 5.5 vs 59.1 ± 3.7 , $p < 0.0001$) и фракция укорочения (ФУ) (27.3 ± 3.6 vs 32.6 ± 2.3 , $p < 0.0001$) у больных с СОАС статистически значимо ниже, а ФУ ниже нижнего предела нормы, принятого за 30%. Линейные размеры ЛП и ПП, диаметр восходящей аорты, а также СДПЖ в общей совокупности больных с СОАС выше по сравнению с контрольной группой и приближаются к верхней границе нормы. Отношение Е/А у больных с СОАС имеет значение ниже принятой нормы и статистически значимо отличается от контрольной группы (0.91 ± 0.23 vs 1.29 ± 0.34 , $p < 0.001$). У больных с СОАС верхний предел нормы превышают следующие показатели: ТЗС ЛЖ (1.14 ± 0.17), ТСС ПЖ (7.8 ± 2.2) и ТМЖП (1.3 ± 0.2) (табл. 12).

Поскольку субъекты исследования с СОАС имели различную степень тяжести болезни, они были разделены на группы со средней и тяжелой степенью СОАС. При СОАС средней тяжести статистически значимая разница с контрольной группой и отклонение от нормы наблюдались по следующим показателям: КСО ЛЖ (64.3 ± 20.1), ФУ (28.2 ± 3.3), ТСС ПЖ (7.4 ± 1.9) и ТМПЖ (1.2 ± 0.2) (табл. 13). У больных с тяжелой степенью СОАС число структурно-функциональных показателей сердца, отклоняющихся от нормы и данных контрольной группы, возрастает и помимо вышеуказанных изменений, характерных для СОАС средней тяжести, добавляются увеличение индекса КСО ЛЖ (31.7 ± 11.1), уменьшение ФУ (25.6 ± 4.6) и ФВ (49.7 ± 6.9), увеличение диаметра (36.1 ± 5.2) и индекса (15.6 ± 2.1) восходящей аорты, толщины свободной стенки ПЖ (8.2 ± 2.1) и толщины МЖП (1.3 ± 0.2), уменьшение отношения Е/А (0.77 ± 0.29), увеличение времени замедления пика Е (222 ± 32) и увеличение СДПЖ (25.9 ± 9.9) (табл. 13). Учитывая, что наличие артериальной гипертензии влияет на структурно-функциональное состояние сердца, а у субъектов исследования самой частой сопутствующей патологией была именно АГ, сравнивались данные ЭхоКГ при наличии и отсутствии АГ. Преобладающее большинство анализируемых показателей в обеих группах статистически значимо превышают данные контрольной группы (табл. 14).

Характеристика субъектов исследования по данным эхокардиографии

Показатель	Контрольная группа (ИАГ<15) (n=22)	Больные с СОАС (ИАГ≥15) (n=57)	p	Нормативные показатели
Е/А ЛЖ	1.29±0.34	0.91±0.23	0.001	1.28±0.25
DT пика Е, мсек	194.2±27.6	203.5±29.6	NS	181±19
ЛП, см	3.3±0.4	3.8±0.3	0.0001	3.0-4.0
КДР ЛЖ, см	4.9±0.3	5.2±0.4	0.007	4.2-5.8
КДР ЛЖ/ППТ, см/м ²	2.5±0.3	2.3±0.2	0.001	2.2-3.0
КСР ЛЖ, см	3.2±0.2	3.8±0.4	0.0001	2.5-4.0
КСР ЛЖ/ППТ, см/м ²	1.66±0.22	1.63±0.21	NS	1.3-2.1
КДО ЛЖ, мл	112.0±16.2	136.5±21.8	0.0001	62-150
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	57.0±8.5	58.4±9.3	NS	34-74
КСО ЛЖ, мл	45.9±8.9	67.0±17.2	0.0001	21-61
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	23.3±4.6	28.6±7.9	0.001	11-31
ФУ ЛЖ, %	32.6±2.3	27.3±3.6	0.0001	> 30
ФВ ЛЖ, %	59.1±3.7	53.2±5.5	0.0001	52-72
Диаметр восход. аорты, мм	30.3±2.6	34.8±5.0	0.01	22-36
Диаметр восход. аорты/ППТ, мм/м ²	14.7±2.2	15.2±2.1	NS	15±1
ТЗС ЛЖ, см	0.95±0.15	1.14±0.17	0.0001	0.6-1.0
ПП, см	3.5±0.4	4.1±0.6	0.0001	2.9-4.5
ПЗР ПЖ, мм	26.6±3.6	32.2±7.0	0.001	19-35
ТСС ПЖ, мм	5.1±1.9	7.8±2.2	0.0001	1-5
ТМЖП, см	0.11±0.15	1.3±0.2	0.0001	0.6-1.0
ССТК, мм	21.5±1.5	19.1±1.8	0.0001	>17
СДПЖ, мм рт.ст.	16.8±3.4	22.4±9.3	0.002	< 25

Таблица 13

Структурно-функциональные показатели сердца в зависимости от ИАГ

Показатель	ИАГ<15 (n=22)	ИАГ=15-29 (n=19)	ИАГ≥30 (n=38)	Норматив- ные показатели
Е/А ЛЖ	1.29±0.24	1.01±0.53*	0.77±0.29*	1.28±0.25
DT пика Е, мсек	194.2±27.6	195±27*	222±32*	181±19
ЛП, см	3.3±0.4	3.7±0.34*	4.0±0.3*	3.0-4.0
КДР ЛЖ, см	4.9±0.3	5.0±0.5	5.4±0.5*	4.2-5.8
КДР ЛЖ/ППТ, см/м ²	2.5±0.3	2.4±0.3	2.3±0.2*	2.2-3.0
КСР ЛЖ, см	3.2±0.2	3.5±0.5*	4.0±0.54*	2.5-4.0
КСР ЛЖ/ППТ, см/м ²	1.66±0.22	1.6±0.2	1.7±0.2*	1.3-2.1
КДО ЛЖ, мл	112.0±16.2	127±24	147±29*	62-150
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	57.0±8.5	59.1±10.6	61.8±12.9	34-74
КСО ЛЖ, мл	45.9±8.9	64.3±20.1*	75.4±24*	21-61
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	23.3±4.6	29.4±10.2	31.7±11.1*	11-31
ФУ ЛЖ, %	32.6±2.3	28.2±3.3*	25.6±4.6*	>30
ФВ ЛЖ, %	59.1±3.7	55.4±5.2*	49.7±6.9*	52-72
Диаметр восх. аорты, мм	30.3±2.6	33.2±3.2	36.1±5.2*	22-36
Диаметр восх. аорты/ППТ, мм/м ²	14.7±2.2	15.4±1.9	15.6±2.1	15±1
ТЗС ЛЖ, см	0.95±0.15	1.0±0.1*	1.1±0.2*	0.6-1.0
ПП, см	3.5±0.4	4.0±0.6*	4.2±0.6*	2.9-4.5
ПЗР ПЖ, мм	26.6±3.6	32.0±5.9*	34.3±7.9*	19-35
ТСС ПЖ, мм	5.1±1.9	7.4±1.9*	8.2±2.1*	1-5
ТМЖП, см	0.11±0.15	1.2±0.2*	1.3±0.2*	0.6-1.0
ССТК, мм	21.5±1.5	19.7±1.3*	18.2±3.3*	>17
СДПЖ, мм рт.ст.	16.8±3.4	17.7±6.5	25.9±9.9*	<25

* – p<0.05 по сравнению с контрольной группой с ИАГ<15

Структурно-функциональные показатели сердца у больных с СОАС в зависимости от отсутствия и наличия артериальной гипертензии

Показатель	ИАГ<15 без АГ (n=22)	ИАГ≥15 без АГ (n=25)	ИАГ≥15 с АГ (n=32)	Норматив- ные показатели
Е/А ЛЖ	1.29±0.24	0.91±0.3*	0.88±0.59*	1.28±0.25
DT пика Е, мсек	194.2±27.6	198±25*	211±34*	181±19
ЛП, см	3.3±0.4	3.7±0.3*	3.9±0.3*	3.0-4.0
КДР ЛЖ, см	4.9±0.3	4.9±0.4	5.4±0.3**	4.2-5.8
КДР ЛЖ/ППТ, см/м ²	2.5±0.3	2.1±0.2*	2.3±0.2**	2.2-3.0
КСР ЛЖ, см	3.2±0.2	3.5±0.3*	3.9±0.4**	2.5-4.0
КСР ЛЖ/ППТ, см/м ²	1.66±0.22	1.5±0.1*	1.7±0.2**	1.3-2.1
КДО ЛЖ, мл	112.0±16.2	125±18*	144±22**	62-150
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	57.0±8.5	53.6±5.9	61.7±10.3**	34-74
КСО ЛЖ, мл	45.9±8.9	61.9±16.7*	71.5±19.1*	21-61
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	23.3±4.6	26.6±8.1	30.4±8.6*	11-31
ФУ ЛЖ, %	32.6±2.3	28.3±2.8*	26.6±4.1*	>30
ФВ ЛЖ, %	59.1±3.7	54.8±4.3*	51.5±6.6*	52-72
Диаметр восх. аорты, мм	30.3±2.6	34.8±5.4	34.9±4.8*	22-36
Диаметр восх. аорты/ППТ, мм/м ²	14.7±2.2	15.4±1.9	15.6±2.1	15±1
ТЗС ЛЖ, см	0.95±0.15	1.1±0.1*	1.2±0.2*	0.6-1.0
ПП, см	3.5±0.4	4.0±0.6*	4.2±0.5*	2.9-4.5
ПЗР ПЖ, мм	26.6±3.6	34.1±6.5*	31.7±7.9*	19-35
ТСС ПЖ, мм	5.1±1.9	7.5±2.6*	8.0±2.0*	1-5
ТМЖП, см	0.11±0.15	1.2±0.2	1.3±0.1**	0.6-1.0
ССТК, мм	21.5±1.5	19.3±1.4*	18.5±3.7*	>17
СДПЖ, мм рт. ст.	16.8±3.4	23.7±9.6	21.6±9.2	<25

* – p<0.05 по сравнению с группой ИАГ<15

** – p<0.05 между группами ИАГ≥15 с АГ и ИАГ≥15 без АГ

Коэффициенты корреляции между показателями, характеризующими СОАС и структурно-функциональное состояние сердца

Показатели	ИАГ	ИД	SpO ₂ , min	SpO ₂ ≤90 %	Апноэ max
Е/А ЛЖ	-0.205	-0.206	0.101	-0.157	-0.168
DT пика Е, мсек	-0.2	-0.239	0.042	-0.045	-0.081
ЛП, см	0.460*	0.444*	-0.436*	0.431*	0.368*
КДР ЛЖ, см	0.416*	0.384*	-0.353*	0.376*	0.334*
КДР ЛЖ/ППТ, см/м ²	-0.463*	-0.472*	0.433*	-0.380*	-0.260*
КСР ЛЖ, см	0.583*	0.548*	-0.444*	0.468*	0.348*
КСР ЛЖ/ППТ, см/м ²	-0.123	-0.149	0.197	-0.156	-0.088*
КДО ЛЖ, мл	0.458*	0.416*	-0.394*	0.412*	0.403*
КДО ЛЖ/ППТ, мл/см ²	-0.032	-0.072	0.055	-0.012	0.128*
КСО ЛЖ, мл	0.431*	0.396*	-0.335*	0.353*	0.320*
КСО ЛЖ/ППТ, мл/см ²	0.171	0.137	-0.094	0.129	0.168
ФУ ЛЖ, %	-0.494*	-0.455*	0.451*	-0.421*	-0.384*
ФВ ЛЖ, %	-0.478*	-0.457*	0.397*	-0.416*	-0.304*
Диаметр восх. аорты, мм	0.641*	0.612*	-0.513*	0.527*	0.519*
ТЗС ЛЖ, см	0.492*	0.499*	-0.476*	0.501*	0.499*
ПП, см	0.435*	0.462*	-0.499*	0.509*	0.486*
ПЗР ПЖ, мм	0.279*	0.298*	-0.373*	0.397*	0.340*
ТСС ПЖ, мм	0.432*	0.419*	-0.468*	0.454*	0.400*
ТМЖП, см	0.572*	0.551*	-0.583*	0.631*	0.521*
ССТК, мм	-0.420*	-0.413*	0.373*	-0.355*	-0.354*
СДПЖ, мм рт.ст.	0.273*	0.295*	-0.454*	0.356*	0.356*

* – p<0.05

Независимо от наличия АГ структурно-функциональные показатели сердца у больных с СОАС статистически значимо отличаются от показателей контрольной группы, а отношение Е/А (0.91 ± 0.3), КСО ЛЖ (61.9 ± 16.7), ФУ (28.3 ± 2.8), ТЗС ЛЖ (1.1 ± 0.1), ТСС ПЖ (7.5 ± 2.6) и ТМЖП (1.2 ± 0.2) выходят за предел нормы. Присоединение АГ к СОАС сопровождается статистически значимым по сравнению с контрольной группой и больными без АГ увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ и толщины МЖП. Наличие АГ у больных с СОАС приводит к еще большему уменьшению отношения Е/А, фракции укорочения и фракции выброса, которые принимают значения ниже нормы (табл. 14).

Для определения силы и направленности связи между основными характеристиками СОАС и показателями структурно-функционального состояния сердца был проведен корреляционный анализ (табл. 15), который показал статистически значимую корреляцию с силой связи выше средней (коэффициент корреляции $r=0.5-0.7$) между ИАГ и КСР ЛЖ ($r=0.583$), ИД и КСР ЛЖ ($r=0.548$), длительностью сатурации $\leq 90\%$ и размером правого предсердия ($r=0.509$) и ТЗС ЛЖ ($r=0.501$), а также между диаметром восходящей аорты и всеми основными характеристиками СОАС – ИАГ ($r=0.641$), ИД ($r=0.612$), длительностью сна с сатурацией $\leq 90\%$ ($r=-0.513$), минимальной сатурацией ($r=0.527$) и длительностью максимального апноэ ($r=0.519$). Была выявлена также статистически значимая корреляция средней силы между ТМЖП и основными характеристиками СОАС – ИАГ (0.572), ИД ($r=0.551$), минимальной сатурацией ($r=-0.583$), длительностью сна с сатурацией $\leq 90\%$ ($r=0.631$) и длительностью максимального апноэ ($r=0.521$).

Обсуждение результатов исследования структурно-функциональных показателей сердца у больных с СОАС

В клинической практике трудно утверждать, что имеющиеся структурно-функциональные изменения сердца являются последствием именно СОАС, а не сопутствующей патологии, поскольку обычно больные с СОАС обращаются за помощью на

стадии наличия мультиморбидности. В связи с этим, при сравнении структурно-функциональных показателей сердца были исключены больные с широким перечнем заболеваний, которые могут оказать влияние на структуру и функцию сердца. Не была исключена АГ, поскольку она часто сочетается с СОАС, и изучение этого сочетания представляет определенный интерес. Результаты показали, что наличие СОАС средней и тяжелой степени сопровождается статистически значимым изменением структурно-функциональных показателей сердца: толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и толщина свободной стенки ПЖ превышают верхнюю границу нормы, что свидетельствует о наличии гипертрофии миокарда правого и левого желудочков. Уменьшение соотношения Е/А ниже нормы в общей совокупности больных с СОАС свидетельствует о развитии диастолической дисфункции I типа независимо от степени тяжести СОАС. Наличие СОАС тяжелой степени, помимо изменений, характерных для СОАС средней тяжести, сопровождается также увеличением выше нормы абсолютной величины и индекса конечно-систолического объема ЛЖ, снижением фракции выброса и фракции укорочения, что свидетельствует о снижении систолической функции ЛЖ при тяжелом течении СОАС. Диаметр восходящей аорты и расчетное систолическое давление в правом желудочке у больных с тяжелой степенью СОАС несколько превышают норму.

СОАС, независимо от наличия АГ, сопровождается диастолической дисфункцией I типа, гипертрофией правого и левого желудочков, увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ. Наличие АГ в совокупности с СОАС приводит к еще большему увеличению линейных и объемных показателей ЛЖ, уменьшению фракции выброса и фракции укорочения, что свидетельствует об ухудшении систолической функции ЛЖ. Сочетание СОАС и АГ приводит также к усугублению диастолической дисфункции ЛЖ и увеличению диаметра восходящей аорты. Корреляционный анализ показал значимую связь между основными характеристиками СОАС и показателями ЭхоКГ. При этом корреляция средней силы выявлена между индексом апноэ/гипопноэ, индексом десатурации и конечно-систолическим размером ЛЖ. Это свидетельствует о том, что по мере увеличения частоты апноэ/гипопноэ и десатурации увеличиваются КСР ЛЖ. Корреляционный анализ также

свидетельствует, что по мере увеличения частоты апноэ/гипопноэ и десатурации, понижения уровня сатурации, увеличения периода десатурации и длительности апноэ увеличивается размер восходящей аорты и толщина межжелудочковой перегородки. По мере увеличения времени сна с сатурацией $\leq 90\%$ увеличивается размер правого предсердия.

Данные настоящего исследования созвучны с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что наличие СОАС сопровождается нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ [390, 391], гипертрофией правого желудочка и межжелудочковой перегородки [392], увеличением размеров аорты [393].

Таким образом, у больных с СОАС независимо от степени тяжести наблюдается диастолическая дисфункция ЛЖ, гипертрофия миокарда левого и правого желудочков при относительно сохранной систолической функции обоих желудочков. Наличие СОАС тяжелой степени, помимо указанных изменений, приводит к увеличению диаметра восходящей аорты и к некоторому повышению систолического давления в правом желудочке. Независимо от наличия АГ СОАС сопровождается диастолической дисфункцией ЛЖ и гипертрофией миокарда обоих желудочков. Присоединение АГ к СОАС усугубляет изменения, происходящие при СОАС. По мере увеличения частоты апноэ и десатурации во время сна, структурно-функциональные показатели сердца ухудшаются.

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

5.1. Клиническое прогнозирование СОАС

Клиническое прогнозирование СОАС является неотъемлемой и крайне важной составляющей в менеджменте больных с нарушением дыхания во сне. Правило клинического прогнозирования в равной мере необходимо как для врачей общего профиля, так и для специалистов-сомнологов. Для первых клиническое прогнозирование позволяет выявлять лиц с высокой вероятностью наличия СОАС и направлять их на обследование, для вторых – определять оптимальную тактику ведения для каждого конкретного больного. Такой подход обеспечивает своевременное выявление, диагностику и лечение СОАС.

Тактика клинического прогнозирования или принятия решения есть процесс выбора, основанный на отношении шансов или вероятности того, имеет или нет данный больной данную конкретную патологию [394]. Клиническое прогнозирование позволяет также определить ценность каждого клинического признака в предикции болезни. Правило клинического прогнозирования при СОАС, как и при любой другой патологии, имеет определенные характеристики, в частности, чувствительность и специфичность, что указывает, с какой степенью вероятности решение, основанное на данной прогностической модели, может оказаться верным или неверным. Успешность применения тактики клинического прогнозирования зависит от природы прогнозируемой болезни, ее распространенности, опасности в плане вызываемых осложнений, наличия достоверной диагностики и эффективного метода лечения [395]. По своей природе СОАС отличным образом отвечает данным условиям, поскольку характеризуется специфичными симптомами, такими как храп, остановки дыхания во сне и дневная сонливость, имеет широкую распространенность, достоверные методы диагностики и эффективное лечение в виде CPAP-

терапии. В связи с этим тактика клинического прогнозирования широко применяется в диагностике СОАС, и разработано множество моделей клинического прогнозирования на разных популяциях [64, 298-302, 395-397]. Необходимо отметить, что целью клинического прогнозирования не является установление диагноза. Клиническое прогнозирование – это процесс, во время которого необходимо ответить на вопросы: есть ли необходимость в обследовании данного больного; насколько весомы предъявляемые им жалобы и важны симптомы; относятся ли эти симптомы к апноэ во сне; насколько реальна причинно-следственная связь между имеющейся у больного патологией и наличием нарушений дыхания во сне. И, в конце концов, необходимо задаться вопросом: насколько больной выиграет от лечения СОАС? Для ответа на последний вопрос необходимо подумать о том, имеет ли больной проблему, которая может быть вызвана нарушением дыхания во сне и, если да, то насколько она актуальна для инициации лечения. В результате клинического прогнозирования делается вывод о степени вероятности наличия у конкретного больного апноэ во сне и необходимости инструментального обследования для постановки диагноза. Помимо наличия достоверных методов исследования, характерной особенностью СОАС является наличие специфического и всегда эффективного метода лечения – CPAP-терапии. Ответ на это лечение также подтверждает диагноз.

С целью выявления предиктивной ценности клинических и антропометрических показателей в прогнозировании СОАС в настоящем исследовании применялся метод логистической регрессии с определением отношения шансов (OR, odds ratio). Помимо этого определялись также чувствительность и специфичность каждого признака в прогнозировании СОАС. Поскольку храп был характерен для всех субъектов исследования, прогностическая сила симптомов была оценена в совокупности с храпом.

В таблице 16 представлены отношение шансов, чувствительность и специфичность различных симптомов в прогнозировании СОАС. Наибольшая прогностическая сила характерна для освидетельствованных остановок дыхания во сне, наличие которых повышает шанс иметь СОАС в 38.2 раза (95% CI 4.9-297.1, $p < 0.0001$). Чувствительность остановок дыхания во сне в диагностике СОАС составляет 95%, специфичность – 65%.

Таблица 16

Предиктивная сила, чувствительность и специфичность симптомов в прогнозировании

СОАС

Симптом в сочетании с храпом	Отношение шансов, OR (95% CI)	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Освидетельствованные остановки дыхания во сне	38.2 (4.9-297.1)	0.0001	95	65
Пробуждения ото сна с чувством удушья	37.09 (10.1-142.2)	0.0001	95	63
Частое ночное мочеиспускание	26.3 (7.6-89.9)	0.0001	84	82
Дневная сонливость	25.1 (5.4-115.6)	0.0001	70	86
Головная боль по утрам	10.3 (3.6-29.4)	0.0001	84	65
Потливость по ночам	8.7 (2.9-22.9)	0.0001	82	65
Сухость во рту по утрам	8.5 (3.0-23.8)	0.0001	78	65
Сексуальные нарушения	7.7 (2.5-23.0)	0.001	69	73
Неосвежающий сон	7.3 (2.6-20.6)	0.0001	87	47
Нарушение памяти и внимания	6.1 (2.1-17.3)	0.001	87	39
Нарастание веса	5.8 (2.1-15.8)	0.001	71	69
Высокое артериальное давление	4.2 (1.6-11.2)	0.004	69	65
Хроническая усталость	3.6 (1.3-9.7)	0.009	80	39
Изжога по ночам	3.6 (0.7-16.9)	NS	25	91
Бессонница	0.59 (0.1-2.5)	NS	8	86
Наличие коморбидности	3.9 (1.4-10.5)	NS	81	47
Наличие мультиморбидности	11.2 (2.4-51.0)	0.002	91	51
Постоянный прием лекарств	2.7 (1.0-7.1)	0.04	60	56

Это свидетельствует о том, что, основываясь на наличии остановок дыхания во сне с точностью в 95%, можно утверждать о наличии СОАС, если СОАС действительно имеется, и

с точностью в 65% можно исключить СОАС при его действительном отсутствии. Как видно из таблицы 16, симптомы в большинстве своем имеют высокую чувствительность и низкую специфичность в диагностике СОАС, т.е., основываясь на них, с большей точностью можно утверждать, чем отрицать наличие СОАС. Жалобы на пробуждения с чувством удушья увеличивают шанс наличия СОАС в 37 раз (95% CI 10.1-142.2, $p < 0.0001$). На третьем месте по силе прогнозирования СОАС находится жалоба на частое ночное мочеиспускание, наличие которого в совокупности с храпом увеличивает шанс иметь СОАС в 26 раз (95% CI 7.6-89.9, $p < 0.0001$). Интересно, что среди исследуемого контингента больных предиктивная сила никтурии оказалась несколько выше, чем предиктивная сила дневной сонливости – классического симптома СОАС, наличие которого у субъектов исследования ассоциировалось с повышением риска иметь СОАС в 25 раз (95% CI 5.4-115.6, $p < 0.0001$). Чувствительность и специфичность никтурии в сочетании с храпом в выявлении СОАС достаточно высоки и составляют 84% и 82% соответственно. В связи с этим никтурия как предиктор СОАС будет рассмотрена отдельно.

Жалоба на головную боль по утрам ассоциируется с увеличением риска наличия апноэ во сне в 10.3 раза (95% CI 3.6-29.4, $p < 0.0001$). Избыточная потливость во время сна (OR 8.7), сухость во рту по утрам (OR 8.5), сексуальные нарушения (OR 7.7), неосвежающий сон (OR 7.3), нарушение памяти и внимания (OR 6.1), нарастание веса (OR 5.8), высокое артериальное давление (OR 4.2), хроническая усталость (OR 3.6) в сочетании с храпом также оказались статистически значимыми предикторами СОАС. Наличие мультиморбидности повышало риск СОАС в 11.2 раза (95% CI 2.4-51.0, $p < 0.002$), при этом чувствительность сочетания мультиморбидности и храпа в качестве прогностического критерия составила 91%. Это свидетельствует о том, что наличие храпа в сочетании с двумя и более хроническими заболеваниями с точностью в 91% позволяет прогнозировать СОАС. Изжога по ночам, затрудненное носовое дыхание, инсомния и наличие коморбидности не имели статистически значимой прогностической силы (табл. 16).

Среди субъектов исследования возраст не оказывал статистически значимого влияния на риск иметь СОАС (табл. 17). Мужской пол ассоциировался с увеличением риска СОАС

Таблица 17

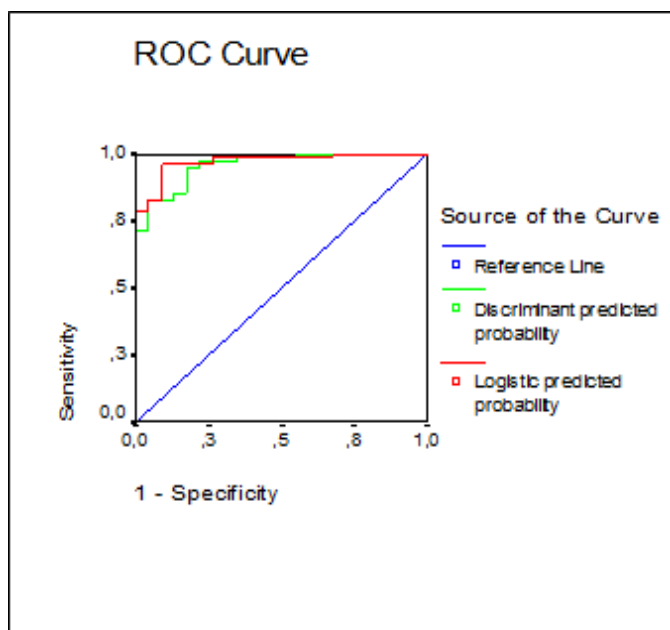
**Предиктивная сила демографических данных и антропометрических показателей
при различных пороговых критериях в прогнозировании СОАС**

Показатель	Отношение шансов, OR (95% CI)	p
Возраст	1.02 (0.9-1.0)	NS
Пол		
женский	1	-
мужской	8.8 (2.9-26.3)	0.0001
ИМТ		
18.5 - 29.9	1	-
30 - 34.9	9.0 (1.0-78.5)	0.01
35 - 39.9	14.9 (1.6-124.2)	0.01
≥ 40	19.4 (1.9-193.5)	0.04
≥ 30	11.4 (3.9-32.6)	0.0001
Оценка зева по Mallampati		
Mallampati I-II	1	-
Mallampati III	4.1 (0.7-21.8)	NS
Mallampati I-II	1	-
Mallampati IV	5.4 (2.0-14.9)	0.001
Окружность шеи		
<40 см	1	-
≥ 40 см	15.5 (4.2-57.1)	0.0001
<43 см	1	-
≥43 см	36.4 (7.8-169.6)	0.0001
Отношение ОТ/ОБ		
< 0.9	1	-
≥ 0.9	8.0 (1.7-37.0)	0.008
< 1.0	1	-
≥ 1.0	8.3 (2.8-24.2)	0.0001

в 8.8 раз (95% CI 2.9-26.3, $p < 0.0001$). Избыточный вес не повышал риск СОАС, однако по мере увеличения ИМТ шансы иметь СОАС статистически значимо возрастали: при ИМТ = 30-34.9 в 9.0 раз (95% CI 1.0-78.5, $p < 0.01$), при ИМТ = 35-39.9 – в 14.9 раз (95% CI 1.6-124.2, $p < 0.01$), при ИМТ ≥ 30 – в 11.4 раз (95% CI 3.9-32.6, $p < 0.0001$). а при ИМТ ≥ 40 – в 19.4 раз (95% CI 1.9-193.5, $p < 0.04$). Наличие Mallampati класс III при оценке ротоглотки статистически значимо не влияло на риск СОАС, однако при наличии Mallampati IV риск СОАС возрастал в 5.4 раза (95% CI 2.0-14.9, $p < 0.001$). При окружности шеи в 40 см и выше шансы для наличия СОАС возрастали в 15.5 раза (95% CI 4.2-57.1, $p < 0.0001$), а 43 см и выше – в 36.4 раза (95% CI 7.8-169.6, $p < 0.0001$). Наличие отношения ОТ/ОБ=0.9 см и более ассоциировалось с повышением риска СОАС в 8.0 раз (95% CI 1.7-37.0, $p < 0.008$), при повышении порогового критерия до 1 см и более отношение шансов возрастало незначительно и составило 8.3 (95% CI 2.8-24.2, $p < 0.0001$). На основании вышеуказанных симптомов и антропометрических показателей было составлено несколько клинических моделей прогнозирования СОАС. Прогностическая сила каждой модели была оценена при помощи ROC-анализа и построения ROC-кривой. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительными, вторые – ложно отрицательными. ROC-анализ позволяет оценить диагностическую аккуратность теста и является наиболее часто употребляемым методом для оценки эффективности диагностической модели [398].

В Модель N1 включены 16 статистически значимых в прогнозировании СОАС симптомов: храп, освидетельствованные остановки дыхания во сне, чувство удушья во сне, частое ночное мочеиспускание, дневная сонливость, головная боль по утрам, потливость по ночам, сухость во рту по утрам, сексуальные нарушения, неосвежающий сон, нарушение памяти и внимания, нарастание веса, повышение артериального давления, хроническая усталость, наличие мультиморбидности и постоянный прием лекарств (табл. 16). ROC-анализ и построение ROC-кривой для Модели N1 выявили площадь под кривой, равную 0.973, $p < 0.0001$ (рис. 13). Учитывая громоздкость Модели N1 и в связи с этим возможные

неудобства в повседневном ее применении, составлена Модель N2, в которую включены признаки, имеющие наибольшую предиктивную ценность в прогнозировании СОАС, т.е. наибольшее значение OR.



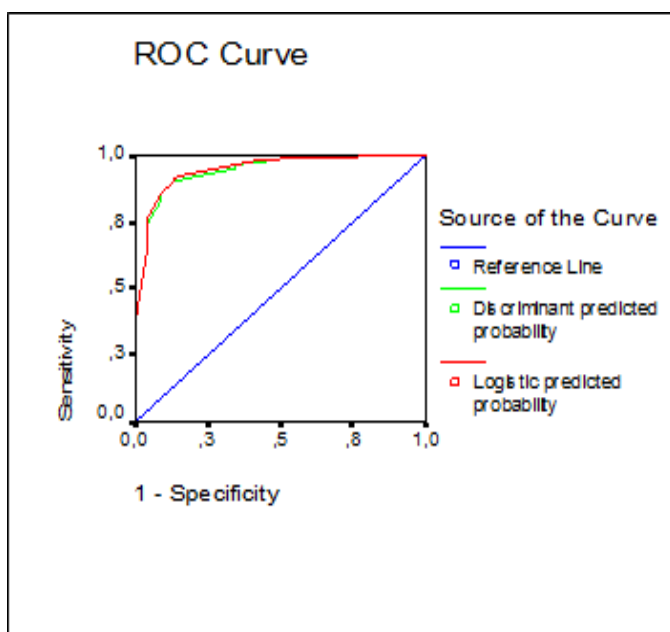
AUC=0.973

$p < 0.0001$

Рисунок 13. ROC - кривая прогностической Модели N1

По данным таблицы 16 таковыми являются: храп плюс освидетельствованные остановки дыхания во сне, никтурия, дневная сонливость и наличие мультиморбидности. Площадь под кривой Модели N2 составила 0.948 ($p < 0.0001$) (рис. 14). Поскольку в прогнозировании СОАС важную роль играют также антропометрические показатели, была составлена Модель N3 с включением только антропометрических параметров: ИМТ, ОШ, отношение ОТ/ОБ, оценка ротоглотки по Mallampati. Площадь под ROC-кривой Модели N3 составила 0.912, $p < 0.0001$ (рис. 15). С целью включения в прогнозирование СОАС как клинических симптомов, так и антропометрических показателей была составлена прогностическая Модель N4, состоящая из следующих компонентов: ИМТ, ОШ, храп, освидетельствованные остановки дыхания во сне, никтурия, дневная сонливость и мультиморбидность. Основываясь на показателях отношения шансов (табл. 17), пороговыми критериями для ИМТ была выбрана величина 30, а для ОШ – 43 см. Площадь под ROC-кривой Модели N4

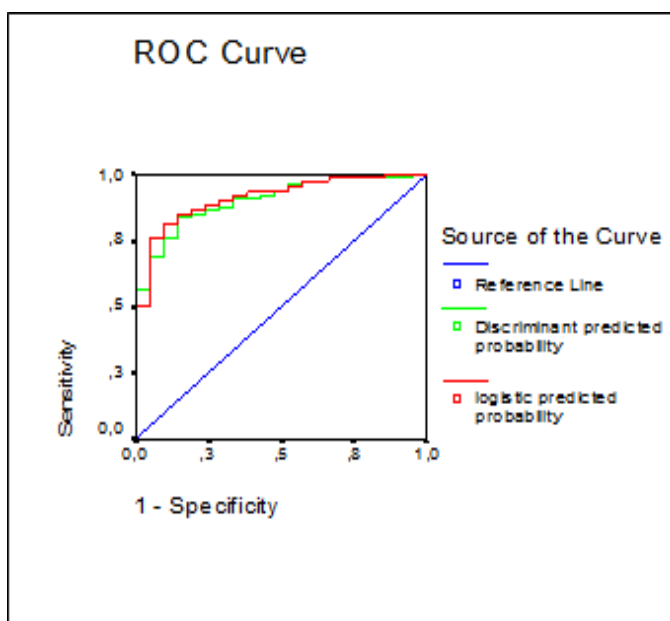
составила 0.971, $p < 0.0001$ (рис. 16). Для выявления прогностической ценности иностранной модели, разработанной на другой популяции, была проанализирована модель, предложенная Flemons et al. [299], которая включает ОШ, артериальную гипертензию, храп и паузы в дыхании во время сна. Применение данной модели среди субъектов исследования показало площадь под ROC-кривой, равную 0.914, $p < 0.0001$ (рис. 17).



AUC=0.948

$p < 0.0001$

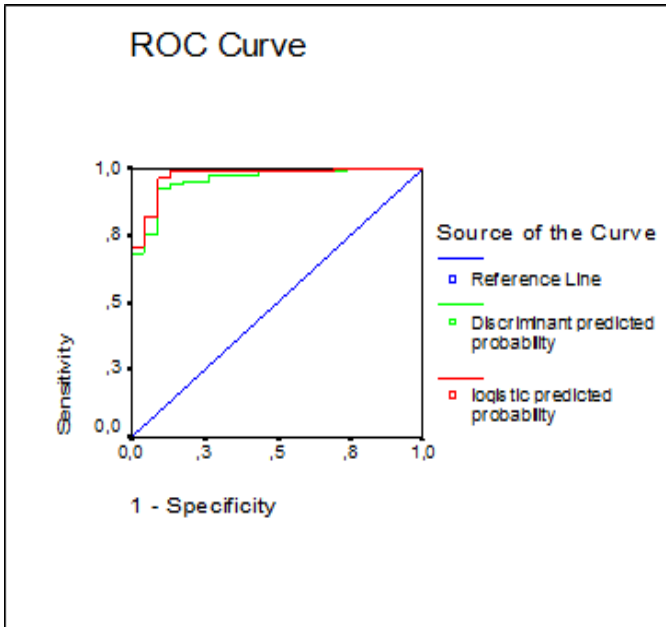
Рисунок 14. ROC - кривая прогностической Модели N2



AUC=0.912

$p < 0.0001$

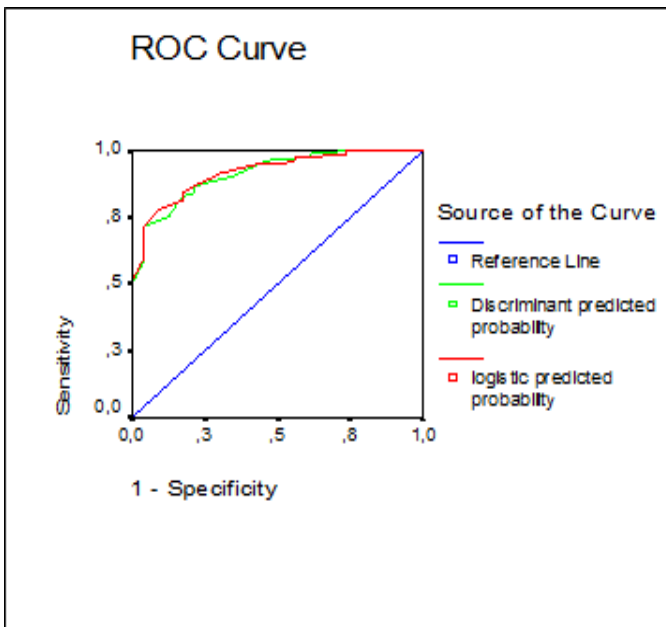
Рисунок 15. ROC - кривая прогностической Модели N3



AUC=0.971

$p < 0.0001$

Рисунок 16. ROC - кривая прогностической Модели N4



AUC=0.914

$p < 0.0001$

Рисунок 17. ROC-кривая прогностической модели Flemons et al. [299]

В таблице 18 приводятся результаты ROC-анализа пяти вышеуказанных моделей.

Таким образом, все 5 моделей имеют отличное качество в прогнозировании СОАС, поскольку площадь под ROC-кривой всех моделей составляет более 0.9.

Площадь под кривой (AUC) прогностических моделей

Модель N	AUC	p
1	0.973	0.0001
2	0.948	0.0001
3	0.912	0.0001
4	0.971	0.0001
Модель Flemons et al. [299]	0.914	0.0001

Судя по величине AUC, наиболее близка к идеальной Модель N1 – клиническая модель с включением 16 симптомов, статистически значимых в прогнозировании СОАС. Однако в связи с громоздкостью эта модель представляется не совсем удобной для широкого клинического применения. Помимо этого, вследствие значительной прогностической ценности антропометрических показателей в прогнозировании СОАС, из всех 5 моделей предпочтение было отдано Модели N4, которая включает 2 антропометрических показателя – ИМТ и ОШ и 5 клинических симптомов – храп, остановки дыхания во сне, никтурию, дневную сонливость и наличие мультиморбидности.

С целью ответа на вопрос, возможно ли на основании имеющихся данных прогнозировать не только наличие СОАС, но и степень его тяжести, была проведена множественная линейная регрессия. В регрессионный анализ были включены антропометрические показатели – ИМТ, ОШ, отношение ОТ/ОБ, оценка ротоглотки по Mallampati и суммарный клинический балл (СКБ). По данным регрессионного анализа из всех имеющихся показателей статистически значимыми в прогнозировании ИАГ оказались ОШ и СКБ. В результате была получена формула расчета ИАГ, по величине которой можно определить тяжесть СОАС. Формула прогнозирования ИАГ выглядит следующим образом:

$$\text{ИАГ} = -123.3 + 3.43 \times \text{ОШ} + 2.23 \times \text{СКБ}.$$

Коэффициент детерминации $R^2 = 0.68$. Скорректированный коэффициент детерминации (R^2 adjusted) = 0.66.

Обсуждение результатов клинического прогнозирования СОАС

Результаты проведенного исследования показали, что клинические симптомы и антропометрические показатели являются статистически значимыми критериями для прогнозирования СОАС. Жалобы на храп в сочетании с освидетельствованными остановками дыхания и чувством удушья во сне обладают наибольшей прогностической силой. Частое ночное мочеиспускание имеет практически такую же прогностическую силу в выявлении СОАС, как и дневная сонливость – один из кардинальных симптомов СОАС. Данное обстоятельство представляется крайне важным, поскольку никтурия, вызванная СОАС, требует лечебной тактики, радикально отличающейся от лечения никтурии, возникшей по другим причинам. Нарушение памяти и внимания, сексуальные нарушения, нарастание массы тела, высокое артериальное давление, дневная усталость – все указанные жалобы имеют статистически значимую прогностическую силу. Определение чувствительности и специфичности клинических симптомов в диагностике СОАС показало, что в большинстве своем чувствительность выше специфичности. Это означает, что, основываясь на симптомах, с большей точностью можно утверждать, чем отрицать наличие СОАС. Полученные данные созвучны с данными литературы, согласно которым в прогнозировании СОАС клинические симптомы имеют высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность [399].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что включение целевых вопросов для выявления указанных симптомов в систему рутинного опроса пациентов позволит с высокой степенью точности прогнозировать наличие СОАС.

В прогнозировании СОАС важную роль играют антропометрические показатели. Общее ожирение ассоциируется с высоким риском СОАС, при этом чем выше ИМТ, тем больше риск иметь СОАС. Класс IV при оценке ротоглотки по Mallampati также является важным фактором риска для СОАС. Окружность шеи 43 см и более, отношение ОТ/ОБ ≥ 0.9 статистически значимо повышают риск наличия СОАС. Из всех показателей ожирения – общего, центрального и парафарингеального, наибольшую предиктивную ценность в

прогнозировании СОАС среди субъектов исследования имеет показатель парафарингеального ожирения, т.е. окружность шеи.

Результаты исследования показали, что мультиморбидность ассоциируется с высоким риском наличия СОАС. Связь между СОАС и мультиморбидностью представляется вполне логичной, имея в виду патофизиологические последствия СОАС. Однако, в отличие от огромного количества исследований, изучающих последствия нелеченого СОАС, поиск исследований, изучающих связь между СОАС и мультиморбидностью, выявил всего лишь одно исследование – статью Robichaud-Halle et al. “Обструктивное апноэ сна и мультиморбидность”, опубликованную в журнале BMC Pulmonary Medicine в 2012 году [400]. Авторы статьи указывают, что это первое исследование, описывающее связь между тяжестью СОАС и мультиморбидностью. Исходя из этого, следует предположить, что настоящее исследование вносит определенный вклад в выявлении связи между СОАС и мультиморбидностью. Возможно, что именно наличие СОАС является ключом к пониманию сочетания двух и более хронических болезней у лиц не пожилого возраста (средний возраст субъектов исследования с СОАС составил $49.8.3 \pm 10.5$, мода – 47 лет). Такая связь является вполне логичной и теоретически обоснованной, поскольку патофизиологические последствия СОАС в виде хронической перемежающейся гипоксии, колебаний внутригрудного давления, депривации и фрагментации сна оказывают отрицательное воздействие практически на все органы и системы. Данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях и открывает концептуально новый подход к мультиморбидности – переход от описания и констатации факта к лечению патологии, ответственной за развитие множественной патологии. С практической точки зрения это означает, что при оценке степени вероятности наличия СОАС необходимо также оценивать вероятность причинно-следственной связи между СОАС и имеющейся мультиморбидностью, а также оценивать, насколько лечение СОАС может способствовать достижению контроля над сопутствующими заболеваниями.

Мультиморбидность – одновременное сочетание двух и более хронических болезней – относительно новая концепция в медицинской литературе [401]. Исследования

показывают, что у девяти из десяти пациентов в центрах первичной медицинской помощи имеется более одной хронической болезни, а у 50% – более пяти [402]. Мультиморбидность ассоциируется с уменьшением качества жизни и повышением уровня смертности [356]. Факты о связи между СОАС и мультиморбидностью могут послужить важной мотивацией для системного скрининга на предмет наличия СОАС в первичном звене медицинской помощи, где мультиморбидность встречается крайне часто.

Хронический прием лекарств также ассоциируется с высоким риском наличия СОАС, что, возможно, связано с высоким уровнем мультиморбидности.

Результаты настоящего исследования не только рекомендуют проводить скрининг на предмет наличия СОАС, но и предоставляют орудие для такого скрининга в качестве модели клинического прогнозирования. Наличие статистически значимых в прогнозировании СОАС клинических и антропометрических показателей позволило составить различные клинические прогностические модели. Сравнительная оценка этих моделей показала, что все они имеют отличное прогностическое качество. Оптимальной моделью для клинического прогнозирования СОАС была выбрана модель, состоящая из сочетания клинических симптомов и антропометрических показателей и имеющая отличное качество в прогнозировании СОАС. Составными компонентами этой модели являются ИМТ, ОШ, храп плюс остановки дыхания во сне, никтурия, дневная сонливость и мультиморбидность. Данная модель имеет площадь под ROC-кривой, равную 0.971. С практической точки зрения это означает, что из двух случайно выбранных лиц, у одного из которых имеется СОАС, а у другого – нет, шанс идентифицировать личность с СОАС на основании указанной прогностической модели составляет 97.1%.

Результаты исследования показали, что на основании имеющихся данных можно прогнозировать не только наличие СОАС, но и степень его тяжести посредством вычисления ИАГ. Статистически значимыми показателями для вычисления ИАГ оказались ОШ и СКБ. Коэффициент детерминации свидетельствует о том, что по данной формуле ИАГ может быть рассчитан в 68% случаев. Скорректированный коэффициент детерминации показывает степень сужения прогностической силы модели при применении ее на другой выборке. Как

видно из сравнения величин R^2 и R^2 adjusted, при применении данной формулы расчета ИАГ к другой выборке, отличной от исследуемой, потеря предиктивной силы формулы незначительна – от 0.68 до 0.66.

Существует множество прогностических моделей СОАС, разработанных на различных популяциях. Модель, предложенная Flemons et al. [299], разработанная в Канаде, включает следующие показатели: ОШ, артериальную гипертензию, храп и освидетельствованные остановки дыхания во сне. Авторы так называемого MAP-опросника (Multiple Apnea Prediction), разработанного в США, штат Пенсильвания, включили наиболее характерные для местной популяции симптомы СОАС, каковыми являются храп, беспокойные движения ног во время сна, сложность в инициации сна, частые пробуждения ото сна, удушье во сне, засыпание за работой, частые движения во время сна, паузы в дыхании во сне, дневная сонливость, утренняя головная боль [300]. Модель STOP-Bang, разработанная в США, штат Юта, включает храп, чувство усталости, остановки дыхания во сне, повышение артериального давления, ИМТ, возраст, ОШ и пол [396]. Модель прогнозирования СОАС, разработанная для населения Сингапура, включает окружность шеи ≥ 40 см, мужской пол, частые пробуждения ото сна и возраст более 50 лет [64].

Таким образом, прогностические модели СОАС, разработанные на различных популяциях, отличаются входящими в состав модели прогностическими критериями. В результате настоящего исследования выявлена статистически значимо высокая прогностическая ценность никтурии и мультиморбидности в прогнозировании СОАС. Ни одна из известных клинических моделей не включает ни никтурию, ни мультиморбидность. Вместе с этим относительно низкая прогностическая ценность выявлена у такого признака, как повышение артериального давления, который фигурирует в качестве характерного компонента во многих прогностических моделях. По данным настоящего исследования прогностическая ценность сексуальных нарушений превышает прогностическую ценность артериальной гипертензии, однако этот аспект требует дополнительных исследований. Подобные отличия в компонентах клинических моделей характерны не только для СОАС, и тому есть несколько объяснений. Дело в том, что чувствительность и специфичность

симптомов в выявлении той или иной патологии могут значительным образом варьировать в различных популяциях, что является следствием отличия в перцепции и воспроизведении симптома в качестве диагностического ключа. Помимо этого, социальная приемлемость симптома определяется местными культурными особенностями и может оказывать влияние на переоценку или недооценку симптома [403-405]. В связи с этим, симптомы, которые считаются характерными для СОАС, могут иметь различную предиктивную ценность в различных популяциях. Так, например, пробуждение ото сна с чувством усталости является значительным предиктивным фактором в Азиатских странах, чего не наблюдается в исследованиях западных стран [299, 406-408]. Привычный храп и ночное удушье – важные составляющие практически всех прогностических моделей, разработанных в Западных странах, не присутствуют в модели для прогнозирования СОАС среди населения Сингапура [64]. Окружность шеи является важным прогностическим компонентом для всех моделей, разработанных на кавказской популяции. Однако исследования, проведенные среди населения Таиланда, не обнаружили значимой связи между размером шеи и СОАС, но выявили значимую прогностическую связь между объемом талии и СОАС [409]. В качестве прогностического критерия как в западных, так и в восточных моделях присутствуют мужской пол и возраст старше 50 лет [64, 396, 409]. Половой диморфизм в клинических проявлениях СОАС является предметом активного обсуждения в литературе. Считается, что СОАС у женщин не проявляется “классическими” симптомами, в связи с чем выявляемость СОАС у женщин значительно ниже, и женщины чаще страдают от последствий нелеченого СОАС [296]. По данным настоящего исследования мужской пол статистически значимо ассоциируется с увеличением риска СОАС в 8.8 раз, что свидетельствует о том, что риск иметь СОАС у мужчин в 8.8 раз выше, чем у женщин. Однако мужской пол не был включен в модель клинического прогнозирования СОАС по следующим причинам: во-первых, данные о высоком риске СОАС у мужчин по сравнению с женщинами получены в результате исследования на контингенте лаборатории сна, 82.4% которого составили мужчины; во-вторых, преобладающее большинство – 52% субъектов исследования с тяжелым и крайне тяжелым СОАС также составили мужчины. И самое главное, в отличие от результатов

клинического исследования, в который включен контингент лаборатории сна, результаты популяционного исследования, описанные в Главе 6.2, показали, что риск наличия СОАС у мужчин превышает таковую у женщин всего лишь в 1.6 раз, а после 50 лет женщины в той же мере подвержены СОАС, что и мужчины.

Таким образом, небольшое количество вовлеченных в клиническое исследование женщин, преобладание мужчин среди больных с СОАС тяжелой и крайне тяжелой степени, повышение риска СОАС у мужчин по сравнению с женщинами всего в 1.6 раз и выравнивание риска иметь СОАС между полами в возрасте после 50 лет по данным популяционного исследования не позволили включить мужской пол в качестве прогностического критерия в местную модель клинического прогнозирования СОАС.

В разработанную для применения в местной популяции прогностическую модель не включен также возраст, который является составным компонентом многих иностранных моделей. Данное обстоятельство аргументируется следующим образом: во-первых, результаты клинического исследования показали, что возраст не является статистически значимым предиктором в прогнозировании СОАС; во-вторых, по данным популяционного исследования (см. Главу 6.2) риск быть подверженным СОАС увеличивается к 50-70 годам, а затем имеет тенденцию к уменьшению, что свидетельствует о неоднозначной связи между возрастом и риском иметь СОАС. В связи с вышеизложенным, возраст не был включен в местную модель клинического прогнозирования СОАС.

Таким образом, предиктивные модели СОАС, разработанные на различных популяциях, значительным образом отличаются составными компонентами. Помимо этого, эти модели отличаются также и предиктивной силой. Так, например, применение MAP-опросника на популяции, на которой он был разработан, показало площадь под ROC-кривой, равную 0.834 [397]. Применение модели See-Meng Khoo et al. на популяции, на которой она была разработана, показало площадь под ROC-кривой, равную 0.792 [64]. Положительная прогностическая значимость модели Flemons et al. составила 81% [299]. Применение модели STOP-Bang показало чувствительность в 85.1% в выявлении СОАС тяжелой степени [396]. Прогностическая модель, разработанная на местной популяции, помимо отличия в составных

характеристиках, отличается также высокой прогностической силой и соответствует критериям “отличной” диагностической модели, т.к. площадь под ROC-кривой практически приближается к единице. Подобно моделям, разработанным на западной популяции, данная модель в качестве важного составляющего компонента включает храп, остановки дыхания во сне и чувство удушья во сне. Отличиями являются наличие в составе модели никтурии и мультиморбидности. Высокая предиктивная ценность в прогнозировании СОАС была выявлена при наличии храпа в сочетании с сексуальными нарушениями. Однако, наличие сексуальных нарушений не было включено в состав разработанной модели, поскольку данный аспект требует дополнительных исследований.

Возвращаясь к межпопуляционным отличиям в перцепции и описании симптомов, следует отметить, что практически все мужчины приходили на прием и обследование в сопровождении супруг. Более того, инициаторами обследования и лечения мужчин практически во всех случаях выступали супруги. Будучи свидетелями ночных страданий, они образно описывали то, что происходит с мужьями во время сна. Наблюдаемое в процессе настоящего исследования внимание и забота женщин по отношению к своим супругам вызывала уважение и восхищение. В этом заключается одно из культурных отличий исследуемой популяции, что, возможно, и позволило выявить прогностические признаки, которые не указываются в прогностических моделях, разработанных на других популяциях. Здесь же следует отметить, что женщины приходили на обследование без сопровождения, что также характеризует исследуемую популяцию. Исходя из опыта настоящего исследования, строго рекомендуется собирать информацию на предмет наличия нарушений дыхания во сне в присутствии супруга(и)/партнера по кровати.

Следует отметить, что местная прогностическая модель СОАС, как и все цитируемые прогностические модели, разработана на пациентах лаборатории сна, преобладающее большинство которых имеют СОАС тяжелой степени. В связи с этим разработанные модели оптимальны для выявления СОАС тяжелой степени. При исследовании большого контингента случайно выбранных лиц возможно выявление более широкого спектра клинических проявлений СОАС. Результаты настоящего исследования показали, что

применение клинической прогностической модели позволяет с достаточной точностью прогнозировать наличие СОАС. Целью клинического прогнозирования СОАС является идентификация больных, которые находятся под большим риском развития осложнений и которые в значительной степени выиграют от своевременной диагностики и лечения. В конечном итоге прогнозирование СОАС не является предметом академического интереса, и теоретический вопрос: “Есть ли у больного апноэ во сне или нет?” замещается на практический вопрос: “Насколько выиграет конкретный больной от лечения апноэ во сне?”. Важность выявления данного контингента больных заключается в том, что СОАС эффективно лечится, и рано начатое лечение предотвращает развитие серьезных осложнений и улучшает качество жизни.

5.2. Никтурия как предиктор апноэ во сне

Результаты настоящего исследования показали, что никтурия является статистически значимым предиктором СОАС. Отсутствие никтурии в качестве составного компонента в описанных в литературе и разработанных на различных популяциях прогностических моделях СОАС, вызвало необходимость в подробном анализе связи между никтурией и апноэ во сне среди субъектов настоящего исследования.

Нормальный сон включает несколько пробуждений за ночь, которые обычно не осознаются человеком. Любые нарушения, увеличивающие частоту пробуждений, значительным образом ухудшают качество сна. Одной из частых причин нарушений сна является никтурия, которая согласно Международному Обществу по проблемам удержания мочи (International Continence Society) определяется как пробуждение ото сна с последующим мочеиспусканием один и более раз за ночь [410]. Ohayon, исследуя частоту пробуждений среди 8 937 американцев старше 18 лет, выявил, что в общей популяции населения ночные пробуждения нарушают сон у одной трети, и самой частой причиной ночных пробуждений является необходимость в мочеиспускании [411]. Ночные посещения туалета отмечали 39-77% опрошенных в зависимости от возраста. Никтурия является

независимым предиктором инсомнии и ухудшения качества сна [412] и наблюдается как у мужчин, так и у женщин [413]. Никтурия особенно характерна для пожилых, у которых она сопровождается нарушением сна, дневной усталостью и сонливостью, а также высокой частотой падений и травм в ночные часы [414].

Никтурия – известное явление, характерное для многих болезней. В последнее время она стала рассматриваться несколько в ином свете кроме как одно из многочисленных проявлений соматической патологии. Результаты исследований последних лет показали, что никтурия является характерным симптомом для нарушений сна, в частности, для синдрома обструктивного апноэ сна. По данным Oztura et al. [415] на наличие никтурии указывают 55-77% больных с СОАС в зависимости от степени тяжести СОАС.

Естественно, что частые пробуждения для мочеиспускания приводят к фрагментации сна и в результате нарушают сон. Больные с нарушениями сна не могут определить, никтурия ли является причиной нарушения сна или нарушение сна вызывает никтурию. В определенном количестве случаев триггером пробуждения не является желание опорожнить мочевой пузырь, но когда скоро человек просыпается, он ощущает необходимость в мочеиспускании. Подобная ситуация также оценивается как никтурия [410]. Pressman et al. [416] в процессе ночной полисомнографии выявили, что в 76% случаев пробуждениям с последующим мочеиспусканием предшествуют эпизоды апноэ, гипопноэ или храп. Авторы показали, что даже у больных с наличием других хорошо известных причин для никтурии непосредственной и основной причиной пробуждений являются нарушения дыхания. При этом обследуемые крайне затруднялись определить причину пробуждений. Это понятно, поскольку апноэ, гипопноэ и храп происходят во время сна, и при пробуждении человек не может осознать их как причину пробуждения. Подобная ситуация затрудняет предположение о СОАС как о причине пробуждения с последующим мочеиспусканием.

Четко представляя патофизиологическую связь между никтурией и СОАС, все субъекты исследования подробно опрашивались на предмет наличия и частоты никтурии. Возможно, что именно акцентуация и подробный опрос относительно наличия и частоты ночных мочеиспусканий позволили получить достоверную информацию о ночных

посещениях туалета, поскольку без подробного опроса на эту тему больные сами не сообщали о наличии никтурии, т.к. считали никтурию не имеющей отношения к тем проблемам, с которыми они обратились в лабораторию сна.

Сравнение исследуемых с наличием и отсутствием никтурии показало, что больные с никтурией были старше (50.6 ± 10.1 vs 46.1 ± 9.8 , $p < 0.03$), имели более тяжелую степень СОАС, исходя из ИАГ (52.6 ± 29.3 vs 13.7 ± 13.9 , $p < 0.0001$), более выраженную дневную сонливость, судя по ШСЕ (16.2 ± 7.2 vs 5.5 ± 6.0 , $p < 0.0001$), более высокий индекс десатурации (50.6 ± 29.5 vs 14.1 ± 15.5 , $p < 0.0001$), а также статистически значимо более низкие величины средней (89.0 ± 5.0 vs 93.2 ± 2.9 , $p < 0.0001$), минимальной (74.2 ± 7.3 vs 83.0 ± 4.6 , $p < 0.0001$) и базовой (94.0 ± 3.1 vs 96.3 ± 1.6 , $p < 0.0001$) сатурации во время сна (табл. 19). Количество больных с никтурией увеличивалось по мере усугубления тяжести СОАС: на наличие никтурии указывали 63% больных со среднетяжелой, 92.3% – с тяжелой и 96.9% – с крайне тяжелой формой СОАС (табл. 19). Частота ночных мочеиспусканий также увеличивалась по мере усугубления тяжести СОАС: никтурию с частотой более 5 раз отмечали 4% больных с СОАС средней тяжести (ИАГ=15-29), 22% – с тяжелой (ИАГ=30-59) и 65% – с крайне тяжелой формами СОАС (ИАГ ≥ 60) (рис. 18). Учитывая, что на частоту ночных мочеиспусканий могут оказать влияние различные факторы, была проведена частная корреляция между частотой ночных мочеиспусканий и основными характеристиками СОАС с контролем по полу, возрасту, наличию коморбидности, мультиморбидности и приему лекарств. В результате была выявлена статистически значимая корреляция между частотой никтурии и следующими показателями СОАС: ИАГ ($r=0.66$, $p < 0.001$), средняя сатурация ($r=-0.40$, $p < 0.001$), минимальная сатурация ($r=-0.43$, $p < 0.001$), длительность сна с сатурацией $\leq 90\%$ ($r=0.49$, $p < 0.001$), длительность сна с сатурацией $\leq 80\%$ ($r=0.44$, $p < 0.001$), длительность максимального апноэ ($r=0.56$, $p < 0.001$).

С целью выявления предиктивной силы никтурии в прогнозировании СОАС был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая для прогностической модели, состоящей из наличия храпа и никтурии. Площадь под ROC-кривой данной модели составила 0.84, $p < 0.0001$ (рис. 19).

Сравнение показателей у больных с наличием и отсутствием никтурии

Показатель	Есть никтурия (n=76)	Нет никтурии (n=32)	p
Пол			
мужской	69 (77.5%)	20 (22.5%)	0.0001
женский	7 (36.8%)	12 (63.2%)	
Возраст	50.6±10.1	46.1±9.8	0.03
Шкала сонливости Epworth	16.2±7.2	5.5±6.0	0.0001
Наличие коморбидности	64 (84.2%)	17 (53.1%)	0.001
Наличие мультиморбидности	40 (52.6%)	6 (18.8%)	0.001
Постоянный прием лекарств	48 (63.2%)	13 (40.6%)	0.03
Индекс апноэ/гипопноэ	52.6±29.3	13.7±13.9	0.0001
Индекс десатурации	50.6±29.5	14.1±15.5	0.0001
Средняя сатурация	89.0±5.0	93.2±2.9	0.0001
Минимальная сатурация	74.2±7.3	83.0±4.6	0.0001
Базовая сатурация	94.0±3.1	96.3±1.6	0.0001
Время с сатурацией ≤ 90%, мин	172.9±128.5	33.9±61.4	0.0001
Время с сатурацией ≤ 80%, мин	45.7±63.2	2.8±11.5	0.0001
Длительность максимального апноэ, мин	55.3±26.4	18.0±10.1	0.0001
Индекс апноэ/гипопноэ = 0-14	4 (17.4%)	19 (82.6%)	0.0001
Индекс апноэ/гипопноэ = 15-29	17 (63.0%)	10 (37.0%)	
Индекс апноэ/гипопноэ = 30-59	24 (92.3%)	2 (7.7%)	
Индекс апноэ/гипопноэ ≥ 60	31 (96.9%)	1 (3.1%)	

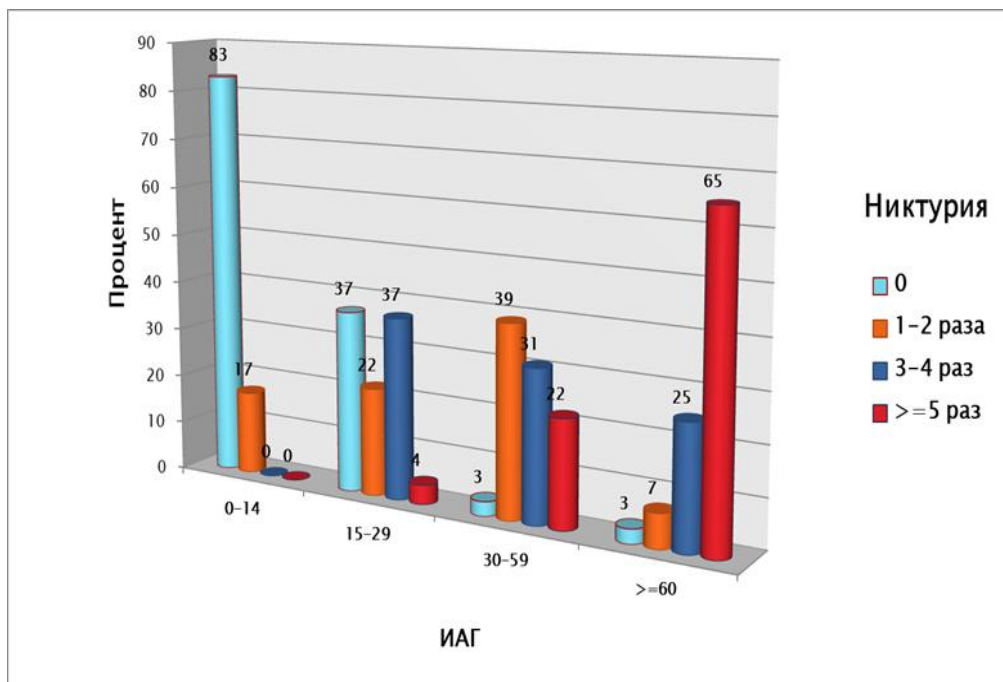
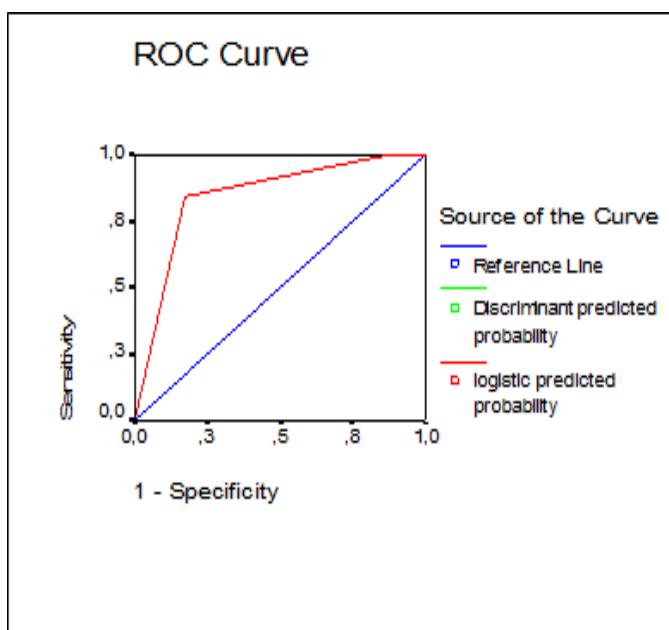


Рисунок 18. Частота ночных мочеиспусканий в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ



AUC=0.84

p<0.0001

Рисунок 19. ROC-кривая прогностической модели, состоящей из наличия храпа и никтурии

Результаты проведенного исследования показали наличие статистически значимой связи между СОАС и никтурией. Частота ночных мочеиспусканий увеличивалась по мере

усугубления тяжести СОАС. Наличие никтурии у 63-97% больных со средней, тяжелой и крайне тяжелой формами СОАС свидетельствует о том, что никтурия может служить признаком, позволяющим заподозрить СОАС. Никтурия 5 и более раз за ночь у 65% больных с крайне тяжелой формой СОАС позволяет утверждать о необходимости рассмотрения СОАС в числе возможных причин частого ночного мочеиспускания. Безусловно, наличие высокого уровня коморбидности и мультиморбидности среди субъектов исследования, а также постоянный прием лекарств также могут влиять на наличие и частоту никтурии. Однако в связи с тем, что нелеченый СОАС является независимым фактором риска для развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, крайне сложно набрать достаточное количество больных с тяжелой и крайне тяжелой формами СОАС без сопутствующей патологии. Применение частной корреляции позволило исключить влияние искажающих факторов, в частности, хронических болезней, и выявило статистически значимую связь между СОАС и никтурией.

В настоящем исследовании никтурия чаще наблюдалась у мужчин, чем у женщин, однако следует учесть, что у мужчин СОАС имел более тяжелую форму, чем у женщин. Помимо этого количество вовлеченных в исследование женщин недостаточно для вывода о том, что никтурия более характерна для мужчин с СОАС, чем для женщин. При этом частная корреляция между СОАС и никтурией оставалась статистически значимо положительной при контроле по полу, что позволяет предположить связь между СОАС и никтурией независимо от пола.

ROC-анализ качества модели, включающей храп и никтурию, показал, что основываясь только на наличии этих двух симптомов, с точностью в 84% можно отличить апнеика от неапнеика. Следует отметить, что из субъектов исследования 58 (54%) имели СОАС тяжелой и крайне тяжелой степени, в связи с чем прогностическая модель никтурии, также как и другие прогностические модели, оптимальны в прогнозировании СОАС тяжелой степени. Данное исследование не предполагает выявления причин никтурии у больных с СОАС. Эта связь является вполне логичной и имеет доказанные патофизиологические механизмы. У больных с СОАС повторяющиеся эпизоды апноэ вызывают гипоксию и

повышение давления в легочной артерии, дыхательные усилия против закрытых дыхательных путей генерируют отрицательное внутригрудное давление и положительное внутрибрюшное давление. Отрицательное внутригрудное давление повышает венозный приток в правое предсердие. Повторяющиеся колебания давления в грудной клетке с резко повышенным отрицательным давлением вызывают ложный сигнал о перегрузке сердца объемом. Эти последствия повторяющихся апноэ вызывают гормональный ответ в виде повышения секреции предсердного натриуретического пептида и уменьшение секреции антидиуретического гормона с увеличением продукции мочи [417]. Увеличение количества мочи с повышением внутрибрюшного давления – один из возможных механизмов никтурии у больных с СОАС. Помимо этого, повторяющиеся микропробуждения способствуют осознанию наполненности мочевого пузыря [415]. Подтверждением вышеуказанных механизмов развития никтурии у больных с СОАС является уменьшение ночной секреции предсердного натриуретического пептида и экскреции мочи при СРАР-терапии [418] и эффективность лечения вызванной СОАС никтурии методом СРАР-терапии [419]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что одним из самых ранних эффектов СРАР-терапии является резкое уменьшение частоты или полное отсутствие никтурии у больных с СОАС на фоне СРАР-терапии (см. Главу 7.3).

Результаты проведенного исследования показали, что никтурия является характерным симптомом для больных с СОАС, а частота никтурии связана с тяжестью СОАС. Никтурия, возникшая вследствие СОАС, имеет патофизиологические механизмы, в корне отличающиеся от таковых при других соматических патологиях. В связи с этим, при рассмотрении причин никтурии, необходимо иметь в виду СОАС, т.к. лечение вызванной СОАС никтурии радикальным образом отличается от лечения никтурии, вызванной другими заболеваниями.

Таким образом, клинические прогностические модели, разработанные на различных популяциях, имеют различные составные характеристики и различную предиктивную ценность. Данное обстоятельство вызывает необходимость разработки прогностической модели для практического применения среди местного населения, что было сделано в ходе

настоящего исследования. В результате для эффективного клинического прогнозирования СОАС среди местного населения предлагается клиническая прогностическая модель, состоящая из следующих компонентов: индекс массы тела 30 кг/см^2 и более, окружность шеи 43 см и более, наличие храпа в сочетании с освидетельствованными остановками дыхания во сне, дневной сонливостью, никтурией и мультиморбидностью. Данная модель имеет отличное качество в прогнозировании СОАС средней и тяжелой степени среди местного населения. Характерной особенностью этой модели является наличие в ее составе никтурии и мультиморбидности. При этом следует иметь в виду, что при прогнозировании СОАС опрос пациента желательно проводить в присутствии супруги(а)/партнера по кровати. Результаты настоящего исследования позволяют также прогнозировать степень тяжести СОАС по выведенной в ходе исследования формуле расчета ИАГ, которая включает окружность шеи и суммарный клинический балл. Незначительная разница между коэффициентом детерминации и скорректированным коэффициентом детерминации позволяет применить выведенную формулу на выборке, отличной от исследуемой, без потери ее предиктивной силы.

5.3. Идентификация клинических типов СОАС

Результаты настоящего исследования показали, что для больных с СОАС характерен широкий диапазон клинических проявлений от ярко выраженной симптоматики до скудной клинической картины. Данное обстоятельство позволило выдвинуть предположение о гетерогенности клинических проявлений и наличии различных клинических типов СОАС. Для проверки выдвинутого предположения был проведен кластерный анализ. Базовый принцип кластерного анализа заключается в группировке субъектов на основе определенных критериев таким образом, чтобы члены внутри одного кластера были максимально схожи друг с другом и максимально отличны от членов другого кластера [384]. Критериями для моделирования кластера служили клинические проявления СОАС и наличие коморбидности. Посредством иерархического кластерного анализа было определено число кластеров,

которое оказалось равным двум. Для определения принадлежности субъектов к тому или иному кластеру был применен кластерный анализ методом к-средних. В таблице 20 представлены оба кластера. Субъекты, сгруппированные в кластер 1, как правило, имеют храп (100%), освидетельствованные остановки дыхания во сне (98%), неосвежающий сон (98%), никтурию (94%), потливость во сне (92.6%), головную боль по утрам (100%), выраженную дневную сонливость (90.7%), хроническую усталость (92.6%), нарушение памяти (96.3%) и сексуальные нарушения (90.7%) (табл. 20).

Таблица 20

Частота наличия симптомов и коморбидности по кластерам

Показатель	Кластер 1 (n=54)	Кластер 2 (n=31)	p
Храп	54 (100%)	31 (100%)	NS
Остановки дыхания во сне	53 (98.1%)	28 (90.3%)	NS
Чувство удушья во сне	42 (77.8%)	12 (38.7%)	0.0001
Неосвежающий сон	53 (98.1%)	21 (67.7%)	0.0001
Никтурия	51 (94.4%)	21 (67.7%)	0.01
Потливость во сне	50 (92.6%)	20 (64.5%)	0.002
Головная боль по утрам	54 (100%)	18 (58%)	0.0001
Сухость во рту по утрам	48 (88.9%)	19 (61.3%)	0.005
Дневная сонливость	49 (90.7%)	11 (35.5%)	0.0001
Хроническая усталость	50 (92.6%)	18 (58.1%)	0.0001
Нарушение памяти и внимания	52 (96.3%)	22 (71%)	0.001
Повышение АД	46 (85.2%)	13 (41.9%)	0.0001
Нарастание веса	47 (87%)	14 (45.2%)	0.0001
Сексуальные нарушения	49 (90.7%)	9 (29%)	0.0001
Сердечно-сосудистые заболевания	45 (83.3%)	15 (48.4%)	0.001
Эндокринные заболевания	18 (33.3%)	3 (9.7%)	0.01
Легочные заболевания	17 (31.5%)	7 (22.6%)	NS
Желудочно-кишечные заболевания	4 (7.4%)	2 (6.5%)	NS
Неврологические заболевания	11 (20.4%)	0	0.006
Наличие коморбидности	49 (90.7%)	20 (64.5%)	0.004
Наличие мультиморбидности	35 (64.8%)	9 (29.0%)	0.001
Постоянный прием лекарств	37 (68.5%)	14 (45.2%)	0.04

Субъекты кластера 1 в 83.3% случаев имеют сердечно-сосудистые заболевания, в 90.7% – коморбидность и в 64.8% случаев – мультиморбидность. В кластере 2 частота дневной симптоматики менее выражена и преобладающей симптоматикой являются храп (100% случаев) и освидетельствованные остановки дыхания во сне (90% случаев). Частота наличия сердечно-сосудистых заболеваний (48.4% vs 83.3%, $p < 0.0001$), коморбидности (64.5% vs 90.7%, $p < 0.004$) и мультиморбидности (29% vs 64.8%, $p < 0.001$) статистически значимо ниже, чем в кластере 1 (табл. 20). Субъекты исследования в обоих кластерах были сравнены по демографическим и антропометрическим данным, показателям качества жизни и респираторной полиграфии (табл. 21).

Таблица 21

Характеристика кластеров

Показатель	Кластер 1 (n=54)	Кластер 2 (n=31)	p
Возраст	50.9±9.4	47.9±12.2	NS
ИМТ	37.7±7.0	34.4±5.5	0.02
Мужчины	50 (64.9%)	27 (35.1%)	NS
Женщины	4 (50%)	4 (50%)	
ОШ	47.8±4.7	44.2±2.6	0.0001
Оценка зева по Mallapmati			
II	1 (1.9%)	2 (6.5%)	0.003
III	8 (14.8%)	14 (45.2%)	
IV	45 (75%)	15 (48.3%)	
Отношение ОТ/ОБ	1.03±0.05	1.01±0.05	NS
Систолическое АД	141.8±26.8	130.8±17.7	0.02
Диастолическое АД	89.9±15.3	84.6±9.9	NS
Шкала сонливости Epworth	18.7±6.02	9.8±6.2	0.0001
Шкала депрессии Zung	51.6±12.1	35.1±12.3	0.0001
SF-8, клинический балл	36.6±10.1	44.1±11.4	0.01
SF-8, ментальный балл	35.5±9.1	47.1±8.2	0.0001
Индекс апноэ/гипопноэ	61.7±28.5	30.9±15.9	0.0001
Индекс десатурации	60.2±28.9	28.7±15.3	0.0001
Минимальная сатурация	70.3±8.2	78.6±6.4	0.0001
Сатурация ≤ 90%, в %	55.8±29.2	24.2±30.1	0.0001
Сатурация ≤ 80%, мин	18.6±21.4	8.5±2.6	0.0001

Как видно из таблицы 21, субъекты обеих групп статистически значимо не отличаются по возрасту, хотя субъекты, объединенные в кластер 2, несколько моложе. Несмотря на небольшое количество женщин, вовлеченных в исследование, они в равной мере представлены в обоих кластерах. Больные в обеих группах не отличаются по данным ОТ/ОБ, однако статистически значимо отличаются по показателю ОШ и осмотру зева по Mallapmati. В кластере 1 систолическое давление выше (141.8 ± 26.8 vs 130.8 ± 17.7 , $p < 0.02$), однако статистически значимой разницы по величине диастолического АД не зарегистрировано. Субъекты, сгруппированные в кластер 1, имеют выраженную дневную сонливость – 18.7 ± 6.02 баллов по ШСЕ, в отличие от кластера 2, где средний балл по ШСЕ находится на границе допустимой нормы – 9.8 ± 6.2 . Качество жизни у субъектов кластера 1 статистически значимо ниже, а самооценка депрессивной симптоматики по ШДЗ выше 50 баллов, что оценивается как наличие депрессии легкой степени. Индекс апноэ/гипопноэ в кластере 1 практически вдвое превышает таковую в кластере 2 (61.7 ± 28.5 vs 30.9 ± 15.9 , $p < 0.0001$). Такая же картина по индексу десатурации (60.2 ± 28.9 vs 28.7 ± 15.3 , $p < 0.0001$) (табл. 21). Таким образом, в обоих кластерах субъекты имеют тяжелую форму СОАС, однако, в отличие от кластера 2, для кластера 1 характерна ярко выраженная клиническая симптоматика, высокая частота коморбидности и мультиморбидности, более частые эпизоды апноэ/гипопноэ и более глубокая и длительная десатурация во время сна. В результате кластер 1 получил определение “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС, а кластер 2 – “тяжелый мало симптоматичный” СОАС. Следует отметить, что кластер 2 оказался неоднородным. Как видно из таблицы 20, определенный процент больных кроме храпа не предъявлял других характерных для СОАС жалоб. Подобное заключение было сделано также при сравнении количества симптомов у больных с различной степенью тяжести СОАС (Глава 3.3). Было выявлено, что 7% больных со среднетяжелым и 4% больных с тяжелым СОАС имеют минимальное количество жалоб, в основном храп и освидетельствованные остановки дыхания во сне. Это позволяет предположить наличие еще одного, третьего кластера, при котором имеет место тяжелый СОАС, но помимо храпа и освидетельствованных остановок дыхания во сне нет другой симптоматики. Данный клинический тип можно определить, как “тяжелый немой” СОАС. Небольшое число таких больных не позволило выделить их в отдельный кластер. Для подтверждения данного

предположения и выделения отдельного кластера и клинического типа необходимо увеличение количества наблюдений, что является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, субъекты исследования в обоих кластерах имеют тяжелую степень СОАС, но отличаются по наличию клинической симптоматики, коморбидности и мультиморбидности. Отсутствие отличия между кластерами по показателю центрального ожирения, но статистически значимая разница по показателю парафарингеального ожирения, свидетельствует о том, что окружность шеи является важным антропометрическим показателем для идентификации клинических типов СОАС. Обобщая вышеизложенные данные, на рисунке 20 приведено схематическое изображение клинического типа “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС, а на рисунке 21 – фотография типичного представителя этого клинического типа, который уснул во время беседы с врачом.

Обсуждение результатов идентификации клинических типов СОАС

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии различных клинических типов СОАС, что было подтверждено посредством кластерного анализа. Кластерный анализ широко используется для идентификации симптомов и клинических фенотипов различных заболеваний. Посредством кластерного анализа было определено 5 клинических фенотипов бронхиальной астмы, показана гетерогенность клинических проявлений астмы и результативность лечения, основанного на определении фенотипов [420]. Другим примером подобного подхода является анализ симптомов при инфаркте миокарда, при котором идентифицировано 5 кластеров, из которых ни один не включает все известные и характерные для инфаркта миокарда симптомы [421]. Понимание отличий в типах клинических проявлений СОАС важно с двух точек зрения. Во-первых, идентификация клинических типов СОАС расширяет наши представления о гетерогенности клинических проявлений СОАС. Помимо этого, основанная на презентации симптомов и наличии коморбидности идентификация клинических типов СОАС позволяет по возможности покрыть весь спектр СОАС, от ярко выраженного симптоматичного до мало

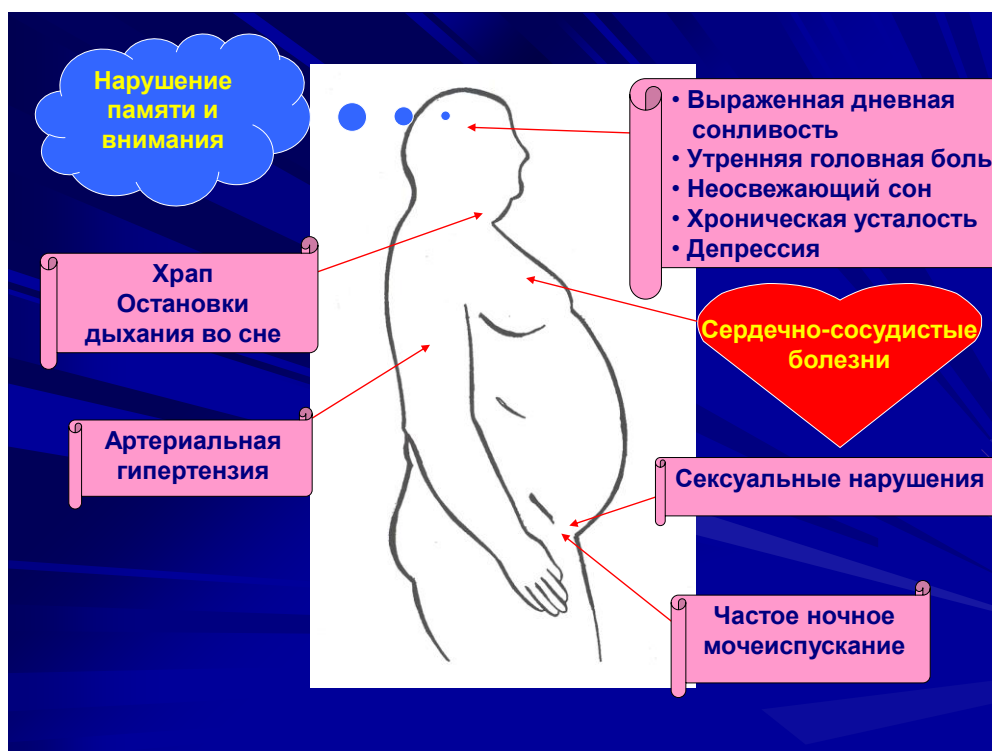


Рисунок 20. Схема клинического типа “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС



Рисунок 21. Больной с клиническим типом “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС, уснувший во время беседы с врачом

симптоматичного и “немого” СОАС, а не основываться только на величине индекса апноэ/гипоноэ.

Данное обстоятельство представляется крайне важным, поскольку, как показали результаты настоящего исследования, при наличии одинакового ИАГ может иметь место как ярко симптоматичный, так и мало симптоматичный, и даже “немой” СОАС. Во-вторых, распространение информации о клинических типах СОАС среди профессионалов и населения поможет облегчить процесс диагностического поиска и будет способствовать раннему выявлению СОАС. Промежуток времени между инициацией симптомов и установлением диагноза СОАС может широко варьировать. По данным литературы он может достигать до 10 лет [422]. Этот промежуток “пропущенного” времени можно значительно укоротить, зная о клинических проявлениях СОАС и их многообразии. Если для ярко выраженного типичного СОАС “пропущенное” время может быть значительно коротким, то для кластера 2 – мало симптоматичного, время от начала болезни до установления диагноза может быть достаточно долгим. За это время человек продолжает подвергаться повторяющимся эпизодам остановок дыхания во сне, следовательно, находится под большим риском развития осложнений. Логично предположить, что такие больные со временем из мало симптоматичных становятся полисимптоматичными с многочисленными осложнениями.

Для нашей действительности, которая мало знакома с нарушениями дыхания во сне, определение клинических типов СОАС облегчит процесс распознавания СОАС. Предоставление врачам различных специальностей схематичного изображения индивида с “тяжелым ярко симптоматичным” СОАС поможет даже при беглом взгляде и опросе предположить наличие СОАС. Распространение среди населения схемы, указанной на рисунке 20, позволит многим понять причину своих недомоганий и обратиться к врачу. Очень важно для профессионалов знать также о возможности мало симптоматичного и “немого” течения СОАС, поскольку даже мало симптоматичные больные находятся под большим риском развития осложнений [423]. Помимо вышеизложенного, идентификация клинических типов СОАС открывает новые перспективы для более индивидуализированного

подхода к лечению. Дальнейшие исследования необходимы для анализа ответа на лечение среди разных клинических типов СОАС. В главе 7.2 будет рассмотрена приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии в зависимости от клинического типа СОАС. Помимо гетерогенности клинических проявлений СОАС внутри одной популяции имеют место межпопуляционные отличия в клинических проявлениях СОАС, что было обсуждено в главе по клиническому прогнозированию СОАС. В частности, рассмотрены некоторые аспекты отличий между прогностическими моделями и прогностической ценностью симптомов и признаков. Следует отметить, что в отличие от появившихся за последние годы публикаций относительно патофизиологических фенотипов СОАС, о которых было сказано в обзоре литературы, поиск публикаций по клиническому фенотипированию СОАС не увенчался успехом. Данный факт позволяет предположить, что настоящее исследование является одним из первых попыток клинического фенотипирования СОАС.

Настоящий анализ имеет несколько ограничений: во-первых, относительно небольшое количество субъектов исследования; во-вторых, преобладающее большинство из них имеют СОАС средней и тяжелой степени. Дальнейшее исследование с вовлечением большего числа субъектов с различной степенью тяжести СОАС позволит расширить наши представления о клинических типах СОАС. Следует также отметить, что по своей сути кластерный анализ может давать неустойчивые выборки. Однако результаты клинического прогнозирования (глава 5.1) показали, что суммарный клинический балл и объем шеи являются статистически значимыми критериями в прогнозировании СОАС. Этот факт доказывает стабильность выявленных кластеров, которые моделированы на основе наличия клинической симптоматики. Следует также отметить, что поскольку преобладающее большинство субъектов в обоих кластерах составили мужчины, настоящая идентификация клинических типов относится к мужскому полу. Вовлечение в исследование достаточного числа женщин с различной степенью тяжести СОАС позволит обрисовать также типичный образ женщины с СОАС.

ГЛАВА 6

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ И ФАКТОРОВ РИСКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ

6.1. Оценка валидности Берлинского опросника в выявлении риска наличия СОАС

В условиях Армении, где лаборатории сна являются редкостью, а врачи и население мало информированы о нарушениях дыхания во сне, оптимальным методом для выявления симптомов и факторов риска СОАС является применение опросника. Результаты мета-анализа показали, что чаще всего в клинических и популяционных исследованиях используется Берлинский опросник [303]. Валидность БО в выявлении риска наличия СОАС оценена на различных популяциях. По данным Netzer et al. [304] чувствительность БО среди населения Кливленда, США, составляет 86%, специфичность – 77%, ППЗ – 77%. Применение БО в Нью-Дели, Индия, показало чувствительность – 85% и специфичность – 95% [346]. Оценка риска СОАС по БО среди населения Египта выявила чувствительность – 97%, специфичность – 90%, ППЗ – 96% и ОПЗ – 93% [424].

Zellmer et al. [343], основываясь на результатах имеющихся исследований, задались целью оценить достоверность БО в выявлении риска наличия СОАС. Из 58 опубликованных статей были выбраны 10, в которых в качестве референтного метода исследования применялась полисомнография – “золотой стандарт” в диагностике СОАС. Мета-анализ показал, что чувствительность БО в выявлении СОАС составляет 84%, специфичность – 75%, ППЗ – 93%, ОПЗ – 55%.

Валидизация БО в различных популяциях является обязательным требованием, предъявляемым к опроснику, поскольку важной характеристикой любого опросника является его одинаковое поведение при применении в различных популяциях. В связи с этим оценка валидности БО в выявлении риска наличия СОАС позволит оценить эффективность данного опросника среди местного населения и определить возможность его применения в популяционном исследовании в качестве инструмента для выявления распространенности

симптомов и факторов риска среди населения Армении. С этой целью до проведения респираторной полиграфии все субъекты исследования были опрошены согласно Берлинскому опроснику. Результаты оценки риска наличия СОАС по БО были сравнены с данными респираторной полиграфии. В результате опроса было выявлено, что из 108 субъектов исследования 91 (84.3%) имеют высокий риск СОАС, а 17 (15.7%) – низкий риск (табл. 22). Лица с высоким и низким риском СОАС статистически значимо не отличались по возрасту. Высокий риск был выявлен у 89.9% обследованных мужчин и 12.1% женщин ($p < 0.001$). Среди субъектов с низким риском мужчины составили 52.9%, женщины – 47.1% ($p < 0.001$). Лица с высоким риском СОАС имели более высокий балл при оценке зева по Mallampati и статистически значимо отличались по всем антропометрическим показателям, характеризующим наличие общего, центрального и парафарингеального ожирения. Среднее значение ИМТ при высоком риске СОАС находилось в пределах ожирения II степени (36.7 ± 6.7), в то время как субъекты с низким риском СОАС в среднем имели лишь избыточный вес (27.5 ± 3.2). Окружность шеи у субъектов с высоким риском в среднем составила 46.2 ± 4.4 см, а с низким риском – 38.6 ± 3.6 см ($p < 0.0001$). Лица с высоким риском СОАС имели величину отношения ОТ/ОБ, равную 1.02 ± 0.05 , по сравнению с 0.9 ± 0.07 у лиц с низким риском ($p < 0.004$). Самооценка качества жизни по SF-8 показала, что субъекты с высоким риском наличия СОАС оценивают свое ментальное (39.9 ± 10.1 vs 52.8 ± 5.0 , $p < 0.0001$) и физическое (40.5 ± 11.4 vs 49.8 ± 7.9 , $p < 0.001$) самочувствие статистически значимо ниже по сравнению с субъектами с низким риском СОАС. В обеих группах оценка депрессивной симптоматики по ШДЗ показала меньше 50 баллов – порогового критерия, выше которого состояние оценивается как наличие депрессии. Высокий риск СОАС ассоциировался с высоким уровнем дневной сонливости при оценке по ШСЕ (14.9 ± 7.8 vs 3.0 ± 3.2 , $p < 0.0001$). Лица с высоким риском СОАС имели статистически значимо более высокие цифры артериального давления, как систолического (137.4 ± 23.9 vs 115.0 ± 12.1 , $p < 0.0001$), так и диастолического (88.0 ± 13.5 vs 77.0 ± 10.3 , $p < 0.002$). Высокий риск СОАС сопровождался высоким уровнем коморбидности (84.3% vs 35.3%, $p < 0.0001$), мультиморбидности (49.5% vs 5.9%, $p < 0.001$) и высокой частотой приема лекарств (61.5% vs 8.2%, $p < 0.001$) (табл.22).

Характеристики субъектов исследования с высоким и низким риском СОАС согласно результатам Берлинского опросника (mean±SD, N%)

Показатель	Высокий риск (n=91)	Низкий риск (n=17)	p
Возраст	49.8±10.3	46.4±9.5	NS
Мужчины	80 (89.9%)	9 (52.9%)	0.001
Женщины	11 (12.1%)	8 (47.1%)	
Оценка зева по Mallampati			0.0001
I-II	4 (4.4%)	2 (11.8%)	
III-IV	87 (95.6%)	15 (88.2%)	
ИМТ	36.7±6.7	27.5±3.2	0.0001
ОШ	46.2±4.4	38.6±3.6	0.0001
Отношение ОТ/ОБ	1.02±0.05	0.9±0.07	0.004
Коморбидность	75 (84.3%)	6 (35.3%)	0.0001
Мультиморбидность	45 (49.5%)	1 (5.9%)	0.001
Прием лекарств	56 (61.5%)	5 (8.2%)	0.001
Систолическое АД	137.4±23.9	115.0±12.1	0.0001
Диастолическое АД	88.0±13.5	77.0±10.3	0.002
ШСЕ	14.9±7.8	3.0±3.2	0.0001
SF-8, физический компонент	40.5±11.4	49.8±7.9	0.001
SF-8, ментальный компонент	39.9±10.1	52.8±5.0	0.0001
ШДЗ	44.0±13.9	27.4±6.8	0.0001
Индекс апноэ/гипопноэ, ИАГ	47.5±29.8	6.7±4.5	0.0001
ИАГ=0-14	8 (8.8%)	15 (88.2%)	0.0001
ИАГ=15-29	25 (27.5%)	2 (11.8%)	0.0001
ИАГ=30-59	26 (28.6%)	0	0.0001
ИАГ ≥ 60	32 (35.2%)	0	0.0001

Таблица 22 продолжение

Показатель	Высокий риск (n=91)	Низкий риск (n=17)	p
Индекс десатурации	46.0±29.9	6.7±4.6	0.0001
Средняя сатурация	89.6±5.0	93.8±2.0	0.0001
Минимальная сатурация	74.0±8.8	84.8±3.9	0.0001
Базовая сатурация	94.4±3.0	96.5±1.5	0.0001
Сатурация ≤ 90%, мин	151.1±129.5	28.0±63.3	0.0001
Сатурация ≤ 90%, в %	41.4±33.8	6.9±13.1	0.0001
Сатурация ≤ 80%, мин	39.1±59.9	0.06±0.2	0.0001
Сатурация ≤ 80%, в %	12.0±18.6	0.00	0.0001
Минимальная частота пульса	52.7±8.4	53.0±7.0	NS
Максимальная частота пульса	117.3±32.4	101.4±16.1	NS
Средняя частота пульса	73.4±10.4	68.0±5.9	0.004
Максимальная длительность апноэ, сек	50.5±27.8	17.0±8.4	0.0001

Результаты респираторной полиграфии показали, что среди субъектов исследования, предварительно оцененных согласно БО в качестве лиц с высоким риском наличия апноэ во сне, 8 (8.8%) не имели клинически значимого СОАС, у 25 (27.5%) был поставлен диагноз СОАС средней тяжести, у 26 (28.6%) – СОАС тяжелой степени, и у 32 (35.2%) – СОАС крайне тяжелой степени (табл. 22). Среднее значение ИАГ у субъектов с высоким риском СОАС составило 47.5 ± 29.8 , по сравнению с 6.7 ± 4.5 при низком риске наличия СОАС ($p < 0.0001$). Лица с высоким риском имели более высокое значение индекса десатурации (46.0 ± 29.9 vs 6.7 ± 4.6 , $p < 0.0001$), более низкие величины средней (89.6 ± 5.0 vs 93.8 ± 2.0 , $p < 0.0001$), минимальной (74.0 ± 8.8 vs 84.8 ± 3.9 , $p < 0.0001$) и базовой (94.4 ± 3.0 vs 96.5 ± 1.5 , $p < 0.0001$) сатурации. Высокий риск наличия СОАС сопровождался длительной десатурацией во время сна: больные в среднем 151.1 ± 129.5 мин находились с сатурацией ниже 90% и

39.1±59.9 мин – с насыщенностью ниже 80%. Максимальная длительность апноэ при высоком риске составила 50.5±27.8 сек, по сравнению с 17.0±8.4 сек при низком риске (p<0.0001) (табл. 22).

В группе субъектов с ИАГ 0-14 предварительная оценка риска наличия СОАС по БО показала высокий риск у 8 (35%) лиц и низкий риск – у 15 (65%) (рис. 22). В группе с ИАГ 15-29 число лиц с высоким риском составило 25 (93%) и с низким риском – 2 (7%). У всех больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС предтестовая оценка по БО показала высокий риск наличия апноэ во сне.

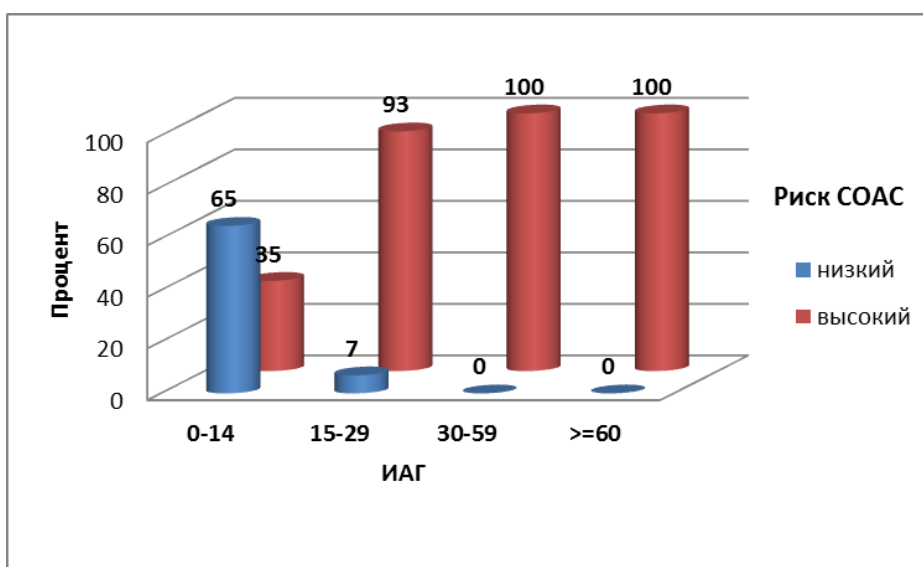


Рисунок 22. Сопоставление результатов оценки риска наличия СОАС по БО и результатов респираторной полиграфии

При установке в качестве порогового критерия для диагноза СОАС индекса апноэ/гипопноэ 15 и более среди субъектов с предтестовой оценкой по БО как “высокий риск”, СОАС был выявлен в 83 (97.6%) случаях и не выявлен в 8 (8.8%) случаях (табл. 23). Из этого следует, что количество истинно положительных результатов составило 83, а количество ложно положительных – 8. Среди субъектов с низким риском апноэ во сне ИАГ ≥ 15 был выявлен в 2 (11.8 %) случаях и не выявлен в 15 (88.2%) случаях, т.е. число истинно отрицательных результатов составило 15, а ложно отрицательных – 2. Основываясь на

вышеуказанных данных, были рассчитаны чувствительность (отношение истинно положительных результатов к числу больных с СОАС), специфичность (отношение истинно отрицательных результатов к числу лиц без СОАС), положительная прогностическая значимость (отношение истинно положительных результатов к общему числу положительных результатов) и отрицательная прогностическая значимость (отношение истинно отрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов). В итоге чувствительность БО в выявлении субъектов с высоким риском СОАС в местной популяции составила 97.6%, специфичность – 65%, положительная прогностическая значимость (ППЗ) – 91%, отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) – 88% (табл. 24).

Таблица 23

Сопоставление результатов респираторной полиграфии с пороговыми критериями

ИАГ ≥ 15 и ИАГ ≥ 30 с результатами оценки риска СОАС по БО

Индекс апноэ/гипопноэ	Берлинский опросник	
	Низкий риск	Высокий риск
ИАГ < 15	15	8
ИАГ ≥ 15	2	83
ИАГ ≥ 30	0	58

Таблица 24

Характеристики Берлинского опросника в качестве теста для выявления риска

наличия СОАС при пороговых критериях ИАГ ≥ 15 и ИАГ ≥ 30

ИАГ ≥ 15	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	ОПЗ
Общая совокупность	97.6%	65%	91%	88%
Мужчины	98.7%	66%	98.7%	88%
Женщины	87.5%	63.6%	63.6%	87.5%
ИАГ ≥ 30	-	-	-	-
Общая совокупность	100%	73.9%	87%	100%

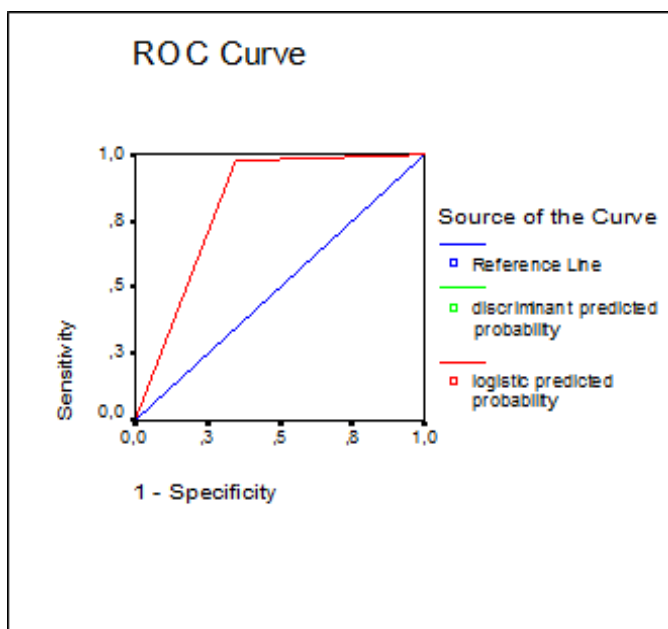
Таким образом, если СОАС действительно имеет место, то посредством БО его можно выявить с вероятностью в 97.6%. Если болезни нет, то вероятность отрицательного результата по БО составляет 65%. При наличии по данным БО высокого риска вероятность иметь СОАС как минимум средней тяжести составляет 91%. Если в результате опроса по БО риск СОАС низкий, то вероятность отсутствия СОАС составляет 88%. Эти данные свидетельствуют, что, основываясь на БО, с большей вероятностью можно утверждать о том, что апноэ во сне имеет место, чем отрицать его наличие.

С целью оценки БО как инструмента для выявления СОАС тяжелой степени определена чувствительность и специфичность БО при пороговом критерии ИАГ ≥ 30 . Среди 17 субъектов, предварительно оцененных по БО как низкий риск, СОАС тяжелой степени не был диагностирован ни у одного. Среди субъектов с высоким риском у 8 СОАС не был выявлен, а у 58 респираторная полиграфия показала наличие болезни тяжелой или крайне тяжелой степени с ИАГ ≥ 30 (табл. 23). Таким образом, число истинно отрицательных результатов составило 17, ложно отрицательных – 0, истинно положительных – 58, ложно положительных – 8. Основываясь на этих данных, чувствительность БО в выявлении СОАС тяжелой степени составляет 100%, специфичность – 73.9%, ППЗ – 87%, ОПЗ – 100% (табл. 24). Стопроцентная чувствительность БО в выявлении риска наличия СОАС тяжелой степени свидетельствует о том, что по БО практически безошибочно можно идентифицировать лиц с тяжелым СОАС, если болезнь действительно существует. Отрицательная прогностическая значимость БО, равная 100%, говорит о том, что практически во всех случаях СОАС тяжелой степени отсутствует, если по БО выявлен низкий риск.

При оценке валидности применения БО среди мужчин и женщин было выявлено, что все характеристики БО как диагностического теста в выявлении СОАС у мужчин выше, чем у женщин (табл. 24). Этот факт подтверждает предположение о том, что известные на сегодня “классические” проявления СОАС более характерны для мужчин, чем для женщин.

С целью оценки качества БО как инструмента для выявления лиц с высоким риском наличия СОАС был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая. Была выявлена площадь

под кривой, равная 0.81, что свидетельствует о хорошем качестве БО как инструмента в выявлении лиц с высоким риском СОАС (рис. 23). С практической точки зрения это означает, что из двух случайно выбранных лиц, у одного из которых имеется СОАС, а у другого – нет, шанс идентифицировать личность с СОАС на основе БО составляет 81%.



AUC=0.81

$p < 0.0001$

Рисунок 23. ROC-кривая: соотношение чувствительности и специфичности Берлинского опросника в выявлении СОАС

Результаты проведенного исследования показали, что в качестве инструмента для оценки риска наличия СОАС в местной популяции Берлинский опросник имеет чувствительность 97.6%, специфичность 65%, ППЗ – 91% и ОПЗ – 88% в выявлении СОАС как минимум средней степени тяжести. Высокая чувствительность и относительно низкая специфичность в оценке риска СОАС свидетельствуют о том, что, основываясь на БО, с большей точностью можно утверждать, чем отрицать наличие СОАС. Для выявления СОАС тяжелой степени Берлинский опросник показал стопроцентную чувствительность и отрицательную прогностическую значимость. Вышеуказанные характеристики доказывают валидность БО, что позволяет рекомендовать его применение в качестве эффективного инструмента для оценки риска наличия СОАС среди местного населения.

6.2. Выявление симптомов и факторов риска СОАС посредством Берлинского опросника

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что СОАС является крайне распространенной патологией. Однако, даже в странах с традиционно функционирующими лабораториями сна 93% женщин и 89% мужчин остаются недиагностированными [49]. В Армении лаборатории сна начали функционировать лишь за последние несколько лет. Опыт работы лаборатории, в рамках которой проведено настоящее исследование, показал, что врачи и широкие слои населения имеют слабое, а то и вовсе никакое представление о нарушениях дыхания во сне. Данное обстоятельство является крайне удручающим, поскольку отсутствие информации о наличии столь распространенной и потенциально опасной патологии как СОАС приводит к тому, что болезнь остается нераспознанной, и в результате лечится не апноэ во сне как первопричина, а многочисленные его последствия.

Важным фактором для улучшения ситуации в аспекте диагностики и лечения СОАС является наличие информации о распространенности СОАС, что позволит представить реальное бремя болезни на человека и общество. В связи с этим одной из главных составляющих настоящего исследования является изучение распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении. В качестве инструмента для оценки риска наличия СОАС был выбран Берлинский опросник, который с 1999 года широко используется во всем мире. Валидность БО в выявлении риска СОАС доказана на различных популяциях, в том числе и на субъектах настоящего исследования (Глава 6.1). Оценка БО как инструмента для выявления больных с высоким риском СОАС среди местного населения выявила приемлемые показатели чувствительности и специфичности, что позволило использовать БО в качестве инструмента для оценки риска СОАС в популяционном исследовании. С целью определения объема выборки и обеспечения ее репрезентативности был установлен предел погрешности, равный 2.5%, и доверительный уровень, равный 95%. Объем требуемой выборки составил 1500 человек, что и определило количество респондентов, вовлеченных в популяционное исследование. Из 1500 человек 818 (54.5%)

составили мужчины и 682 (45.5%) женщины со средним возрастом 48.3 ± 15.4 и средним ИМТ 28.6 ± 6.4 (табл. 25). Мужчины и женщины статистически значимо не отличались по возрасту (49.0 ± 16.3 vs 47.5 ± 14.4 , $p > 0.05$) и ИМТ (28.6 ± 5.9 vs 28.6 ± 6.9 , $p > 0.05$). Респонденты из Еревана и районов не отличались по возрасту (48.7 ± 15.7 vs 47.6 ± 14.9 , $p > 0.05$) и полу (мужчины 55.9% vs 52.4%, $p > 0.05$). Субъекты из столицы имели более высокий ИМТ по сравнению с жителями районов (28.9 ± 6.6 vs 28.0 ± 6.0 , $p < 0.008$). На наличие хронических болезней указали 49.2% опрошенных без статистически значимой разницы между полами. Наиболее частой патологией среди опрошенных была артериальная гипертензия, на наличие которой указали 19% мужчин и ровно столько же женщин. Мужчины курили чаще женщин. Разницы по постоянному приему лекарств между полами не было зарегистрировано. Мужчины и женщины не отличались по образовательному уровню, однако женщины были более информированы о том, что храп может быть признаком серьезной болезни (табл. 25).

Из 1500 опрошенных 936 (62.4%) отмечали наличие храпа, 26 (1.7%) не имели представления о том, храпят они или нет (табл. 26). Храп был более характерен для мужчин, чем для женщин (69.9% vs 53.4% , $p < 0.0001$). Очень громкий храп, слышимый в соседней комнате, отмечали 26.3% мужчин и 12.9% женщин ($p < 0.0001$). Среди храпящих еженощный храп отмечали 52.5% мужчин и 41.6% женщин ($p < 0.002$). Храпящие мужчины и женщины в одинаковой мере указывали, что их храп мешает окружающим (59.9% vs 57.3% , $p > 0.05$). Освидетельствованные партнерами по кровати остановки дыхания во сне с различной частотой отмечали 31.2% опрошенных, 38.3% мужчин и 22.6% женщин ($p < 0.0001$). Освидетельствованные остановки дыхания во сне почти каждую ночь отмечали 10% опрошенных, из них 15% мужчин и 4% женщин ($p < 0.0001$). Ежедневная усталость после сна и в дневное время была характерна для 15.3% респондентов, в большей мере для мужчин, чем для женщин (17.7% vs 12.3% , $p < 0.009$). На вопрос “засыпали ли вы когда-либо за рулем?” положительно ответили 8.7%, в основном мужчины (15.9% vs 0.1% , $p < 0.0001$), из которых 19.5% указали, что периоды сонливости за рулем наблюдаются почти каждый день. 65.3% опрошенных, 39.5% мужчин и 96.2% женщин, не водили автомобиль. На повышение артериального давления указали 38.5%, мужчины и женщины в равной мере (38.6% vs 38.3% ,

$p > 0.05$). Ожирение наблюдалось у 37.3% опрошенных без статистически значимой разницы между полами (37.9% vs 36.5%). Выраженная дневная сонливость, определяемая как 10 и более баллов по ШСЕ, была выявлена у 19% опрошенных, у 26.9% мужчин и 9.3% женщин ($p < 0.0001$). Бессонница была более характерна для женщин (13.4% vs 4.3%, $p < 0.0001$). Совокупность наиболее характерных для СОАС симптомов, а именно, ежедневный громкий храп с ежедневными остановками дыхания во сне, дневной сонливостью и/или ночной бессонницей были зарегистрированы у 7.4% из всех опрошенных, у 10.7% мужчин и 3.4% женщин ($p < 0.0001$).

В целом, согласно критериям Берлинского опросника, 43.7% опрошенных имели высокий риск СОАС. Среди опрошенных мужчин высокий риск СОАС был выявлен у 49.3%, среди женщин – у 37.0% ($p < 0.0001$) (табл. 26). Женщины с высоким риском СОАС были старше мужчин (54.7 ± 10.5 vs 51.7 ± 13.2 , $p < 0.001$), имели более высокую степень общего ожирения, судя по ИМТ (34.2 ± 7.1 vs 32.3 ± 5.6 , $p < 0.001$), чаще отмечали инсомнию (23.9% vs 5.2%, $p < 0.0001$) и реже – дневную сонливость (17.7% vs 42.6%, $p < 0.0001$) (табл. 27). Статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами с высоким риском СОАС по наличию коморбидности и постоянному приему лекарств не наблюдалось. Мужской пол ассоциировался с повышением риска наличия СОАС в 1.6 раз (OR 1.6, 95% CI 1.3-2.0, $p < 0.0001$) (табл. 28). С возрастом риск иметь СОАС статистически значимо увеличивался, составляя 12% в возрастной группе 18-29 лет, 39% - в группе респондентов с возрастом в 30-49 лет, и достигал максимума в 60% в возрастной группе 50-69 лет (рис. 24). После 70 лет риск иметь СОАС статистически значимо уменьшался и составил 45% среди всех опрошенных старше 70. Подобная тенденция наблюдалась у обоих полов, хотя у мужчин риск СОАС после 70 лет по сравнению с возрастной группой 50-59 лет уменьшался статистически значимо (63% vs 43%, $p < 0.005$), а у женщин это уменьшение было статистически не значимым (57% vs 50%) (рис. 25). До 50 лет наблюдалась значимая разница по риску наличия СОАС среди мужчин и женщин (42% vs 19%, $p < 0.001$). После 50 лет риск иметь СОАС оказался почти одинаковым для мужчин и женщин (57% vs 56%).

Таблица 25

Характеристика исследуемой популяции (%N, mean±SD)

Показатель	Общее число	Мужчины	Женщины	P
Субъекты исследования	1500	54.5% (818)	45.5% (682)	-
Жители Еревана	61.5% (922)	55.9% (515)	44.1% (407)	NS
Жители районов	38.5% (578)	52.4% (303)	47.6% (275)	NS
Средний возраст	48.3±15.4	49.0±16.3	47.5±14.4	NS
Возрастные группы				
18-29	14.3% (214)	14.1% (115)	14.5% (99)	-
30-49	37.3% (559)	36.9% (302)	37.7% (257)	-
50-69	37.7% (565)	35.1% (287)	40.8% (278)	-
≥ 70	10.8% (162)	13.9% (114)	7% (48)	-
Средний ИМТ	28.6±6.4	28.6±5.9	28.6±6.9	NS
Группы по ИМТ				
<18.5	1.5% (23)	1% (8)	2.2% (15)	-
18.5-24.9	29.1% (436)	28.2% (231)	30.1% (205)	-
25-29.9	32.1% (482)	32.9% (269)	31.2% (213)	-
30-34.9	22.3% (334)	24.1% (197)	20.1% (137)	-
35-35.9	9.4% (141)	9.4% (77)	9.4% (64)	-
≥ 40	5.6% (84)	4.4% (36)	7.0% (48)	-
Хронические болезни				
нет	50.8% (762)	50.1% (410)	51.6% (352)	NS
да	49.2% (738)	49.9% (408)	48.4% (330)	-

Таблица 25 продолжение

Показатель	Общее число	Мужчины	Женщины	P
Артериальная гипертензия	19.3% (289)	19.3% (158)	19.2% (131)	-
Болезнь сердца	5.9% (89)	8.1% (66)	3.4% (23)	-
Болезнь легких	7.2% (108)	7.8 % (64)	6.5% (44)	-
Гипотирозидизм	3.6% (54)	1.0% (8)	6.7% (46)	-
Диабет	2.6% 39)	3.2% (26)	1.9% (13)	-
Другие болезни	10.6% (159)	10.5% (86)	10.7% (73)	-
Постоянный прием лекарств				
да	26.7% (400)	26.3% (215)	27.1% (185)	NS
нет	73.3% (1100)	73.7% (603)	72.9% (497)	-
Курение				
да	33.9% (508)	54.9% (449)	8.7% (59)	0.0001
нет	66.1% (992)	45.1% (369)	91.3% (623)	-
Образование				
Высшее	38.7% (581)	40.8% (334)	36.2% (247)	NS
Среднее	44.1% (661)	43.4% (355)	44.9% (306)	-
Начальное	17.2% (258)	15.8% (129)	18.9% (129)	-
Знаете ли Вы, что храп может быть признаком болезни?				
да	29.2% (438)	25.8% (211)	33.3% (227)	0.001
нет	70.8% (1062)	74.2% (607)	66.7% (455)	-

Таблица 26

Результаты опроса по Берлинскому опроснику и Шкале сонливости Epworth (%N)

Вопрос	Общее число	Мужчины	Женщины	P
Храпите ли Вы?				
да	62.4% (936)	69.9% (572)	53.4% (364)	0.0001
нет	35.9% (538)	28.1% (230)	45.2% (308)	-
Не знаю	1.7% (26)	2.0% (16)	1.5% (10)	-
Каков Ваш храп?				
Слегка громче дыхания	9% (84)	6.5% (37)	12.9% (47)	0.0001
Такой же громкий как голос	26.7% (250)	25.6% (146)	28.6% (104)	-
Громче голоса	43.2% (404)	41.7% (238)	45.6% (166)	-
Очень громкий - слышен в соседней комнате	21.1% (197)	26.3% (150)	12.9% (47)	-
Как часто Вы храпите?				
Почти каждый день	48.1% (468)	52.5% (308)	41.6% (160)	0.002
3-4 раза в неделю	20.4% (198)	19.6% (115)	21.6% (83)	-
1-2 раза в неделю	11.3% (110)	10.9% (64)	11.9% (46)	-
1-2 раза в месяц	16.9% (164)	15.0% (88)	19.7% (76)	-
Никогда или почти никогда	3.3% (32)	2.0% (12)	5.2% (20)	-
Мешает ли Ваш храп другим людям?				
Да	58.9% (555)	59.9% (344)	57.3% (211)	NS
Нет	37.9 (357)	37.3% (214)	38.9% (143)	-
Не знаю	3.2% (30)	2.8% (16)	3.8% (14)	-
Кто-либо замечал у Вас остановки дыхания во сне?				
Почти каждый день	10.0% (150)	15.0% (123)	4.0% (27)	0.0001
3-4 раза в неделю	7.1% (107)	8.3% (68)	5.7% (39)	-
1-2 раза в неделю	2.7% (40)	3.3% (27)	1.9% (13)	-

Таблица 26 продолжение

Вопрос	Общее число	Мужчины	Женщины	P
1-2 раза в месяц	11.4% (171)	11.7% (96)	11.0% (75)	-
Никогда или почти никогда	68.8% (1032)	61.6% (504)	77.4% (528)	-
Как часто Вы чувствуете себя уставшим и разбитым после сна?				
Почти каждый день	15.3% (229)	17.7% (145)	12.3% (84)	0.009
3-4 раза в неделю	13.1% (196)	13.3% (109)	12.8% (87)	-
1-2 раза в неделю	3.5% (53)	4.3% (35)	2.6% (18)	-
1-2 раза в месяц	28.2% (423)	27.3% (223)	29.3% (200)	-
Никогда или почти никогда	39.9% (599)	37.4% (306)	43.0% (293)	-
Чувствуете ли Вы себя уставшим во время бодрствования?				
Почти каждый день	15.4% (231)	17.6% (144)	12.8% (87)	0.0001
3-4 раза в неделю	12.4% (186)	13.4% (110)	11.2% (76)	-
1-2 раза в неделю	4.4% (66)	5.9% (48)	2.6% (18)	-
1-2 раза в месяц	29.4% (440)	28.1% (230)	30.8% (210)	-
Никогда или почти никогда	38.4% (576)	35.0% (286)	42.6% (290)	-
Вы когда-либо засыпали за рулем?				
Да	8.7% (131)	15.9% (130)	0.1% (1)	0.0001
Нет	26.0% (389)	44.6% (364)	3.7% (25)	-
Не вожу автомобиль	65.3% (979)	39.5% (323)	96.2% (656)	-
Как часто это случилось?				
Почти каждый день	19.4% (31)	19.5% (30)	16.7% (1)	0.001
3-4 раза в неделю	16.9% (27)	16.9% (26)	16.7% (1)	-
1-2 раза в неделю	8.1% (13)	8.4% (13)	0	-
1-2 раза в месяц	36.9% (59)	38.3% (59)	0	-
Никогда или почти никогда	18.8% (30)	16.9% (26)	66.7% (4)	-

Таблица 26 продолжение

Вопрос	Общее число	Мужчины	Женщины	P
Имеется ли у Вас высокое артериальное давление?				
Да	38.5% (576)	38.6% (315)	38.3% (261)	NS
Нет	59.5% (891)	58.8% (480)	60.4% (411)	-
Не знаю	2.1% (31)	2.7% (22)	1.3% (9)	-
ИМТ ≥ 30	37.3% (559)	37.9% (310)	36.5% (249)	NS
ШСЕ ≥ 10	19% (282)	26.9% (219)	9.3% (63)	0.0001
Бессонница	8.4% (126)	4.3% (35)	13.4% (91)	0.0001
Берлинский опросник				
Высокий риск	43.7% (653)	49.3% (402)	37.0% (251)	0.0001
Низкий риск	56.3% (840)	50.7% (413)	63.0% (427)	0.0001

Отношение шансов для высокого риска СОАС было максимальным в возрастной группе 50-69 лет (OR 11.4, 95% CI 7.2-17.8, $p < 0.0001$) и уменьшалось после 70 лет (OR 6.2, 95% CI 3.7-10.5, $p < 0.0001$) (табл. 28). Отношение шансов для наличия СОАС у мужчин после 50 составило 2.1 (95% CI 1.6-2.7, $p < 0.0001$) по сравнению с 5.5 (95% CI 3.8-7.7, $p < 0.0001$) у женщин.

Среди опрошенных с высоким риском 70.4% отмечали наличие коморбидности, по сравнению с 32.6% с низким риском ($p < 0.001$) (табл. 29). Субъекты с высоким риском статистически значимо чаще отмечали постоянный прием лекарств по сравнению с субъектами с низким риском (41.1% vs 15.5%, $p < 0.0001$). Избыточный вес увеличивал риск наличия СОАС в 4 раза (OR 4.1, 95% CI 2.8-5.9, $p < 0.0001$), а наличие ожирения – в 43.3 раз (95% CI 29.5-63.6, $p < 0.0001$) (табл. 28). Недостаток веса не оказывал статистически значимого влияния на риск СОАС (OR 0.9, 95% CI 0.2-4.3). Высокий риск СОАС наблюдался у 44.7% жителей столицы и 37.5% жителей районов ($p < 0.001$) (табл. 29). Риск наличия СОАС возрастал по мере

возрастания ИМТ: 30.9% опрошенных с избыточным весом, 74.8% с ожирением I степени, 90.7% с ожирением II степени и все 100% опрошенных с ожирением III степени имели высокий риск СОАС (табл. 29).

Таблица 27

Характеристика мужчин и женщин с высоким риском СОАС

Показатель	Мужчины	Женщины	p
Возраст	51.7±13.2	54.7±10.5	0.001
ИМТ	32.3±5.6	34.2±7.1	0.001
Наличие коморбидности	68.4%	73.7%	NS
Постоянный прием лекарств	38.1%	45.8%	NS
ШСЭ ≥ 10	42.6%	17.7%	0.0001
Бессонница	5.2%	23.9%	0.0001

Среди субъектов исследования с высоким риском СОАС 35.2% отмечали наличие артериальной гипертензии, 8.7% – болезни сердца, 6.9% – болезни легких, 6.1% – гипотиреоз, 4.1% – сахарный диабет (табл. 29). Наличие хронической патологии увеличивало шанс СОАС в 4.9 раз (OR 4.9, 95% CI 3.9-6.1, p<0.0001) (табл. 28). Постоянный прием лекарств также ассоциировался с высоким риском СОАС (OR 3.8, 95% CI 2.9-4.8, p<0.0001). Курение повышало риск СОАС в 1.4 раз (95% CI 1.1-1.8, p<0.0001), затрудненное носовое дыхание в 1.8 раз (95% CI 1.3-2.5, p<0.0001). Несмотря на широкую распространенность храпа, 70.8% опрошенного населения не имело представления о том, что храп может быть признаком серьезной болезни, при этом женщины оказались более информированными, чем мужчины (33.3% vs 25.8%, p<0.001). Корреляция между наличием информации о негативных последствиях храпа и образовательным уровнем была низкой, но статистически значимой ($r_s = 0.28$, p<0.0001).

Отношение шансов (OR, 95% CI) для высокого риска СОАС по данным БО

Показатель	OR (95% CI)	p
Пол		
женщины	1	-
мужчины	1.6 (1.3-2.0)	0.0001
Возраст		
18 - 29	1	-
30 - 49	4.8 (3.0-7.6)	0.0001
50 - 69	11.4 (7.2-17.8)	0.0001
≥ 70	6.2 (3.7-10.5)	0.0001
Возраст, мужчины		
18 - 49	1	-
≥ 50	2.1 (1.6-2.7)	0.0001
Возраст, женщины		
18 - 49	1	-
≥ 50	5.5 (3.8-7.7)	0.0001
ИМТ		
18.5 - 24.9	1	-
25 - 29.9	4.1 (2.8-5.9)	0.0001
≥ 30	43.3 (29.5-63.6)	0.0001
< 18.5	0.9 (0.2-4.3)	NS
Коморбидность		
нет	1	-
есть	4.9 (3.9-6.1)	0.0001
Прием лекарств	3.8 (2.9-4.8)	0.0001
Нарушение носового дыхания	1.8 (1.3-2.5)	0.0001
Курение	1.4 (1.1-1.8)	0.0001

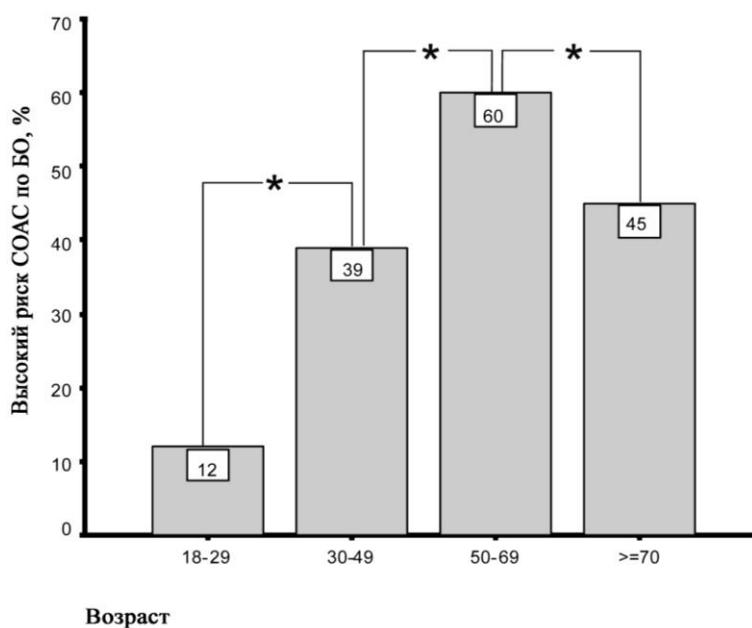


Рисунок 24. Наличие высокого риска СОАС в различных возрастных группах

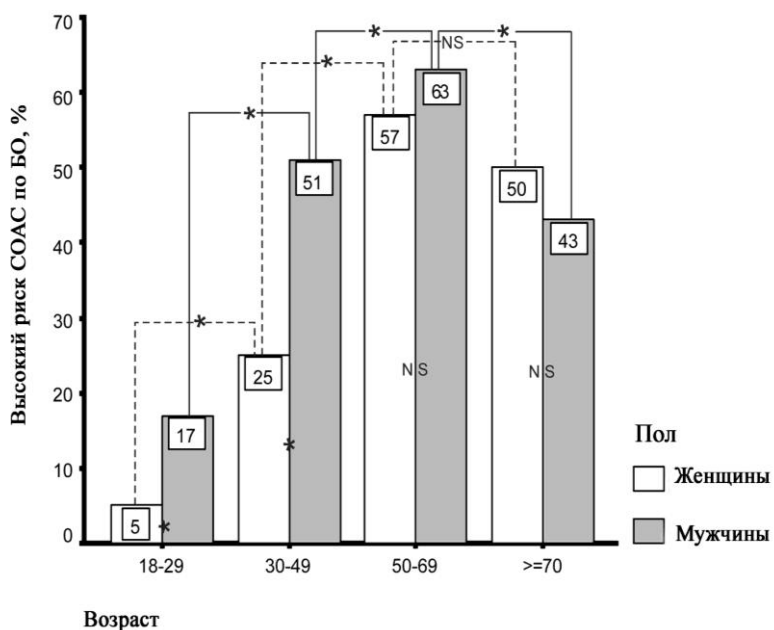


Рисунок 25. Наличие высокого риска СОАС в зависимости от пола и возраста

* $p < 0.05$, NS – разница статистически не значима

Риск СОАС в зависимости от места жительства, ИМТ и наличия коморбидности

Показатель	Высший риск	Низкий риск	p
Жители Еревана	44.7% (437)	52.3% (480)	0.001
Жители районов	37.5% (216)	62.5 (360)	-
ИМТ			
< 18.5	8.75% (2)	91.3% (21)	0.001
18.5 - 24.9	9.9% (43)	90.1% (391)	-
25 - 29.9	30.9% (148)	69.1% (331)	-
30 - 34.9	74.8% (249)	25.2% (84)	-
35 - 39.9	90.7% (127)	9.3% (13)	-
≥ 40	100% (84)	0	-
Коморбидность			
есть	70.4% (460)	32.6% (274)	0.001
нет	29.6% (193)	67.4% (566)	-
Артериальная гипертензия	35.2% (230)	7.0% (59)	-
Болезнь сердца	8.7% (57)	3.7% (31)	-
Болезнь легких	6.9% (45)	7.5% (63)	-
Гипотирозидизм	6.1% (40)	1.7% (14)	-
Диабет	4.1% (27)	1.3% (11)	-
Другие болезни	9.3% (61)	11.4% (96)	-
Постоянный прием лекарств	41.1% (268)	15.5% (130)	0.0001

Обсуждение результатов исследования распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении

По нашим данным, это первое исследование, оценивающее распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении. Результаты данного исследования показали, что 43.7% опрошенного населения, из коих 49.3% мужчин и 37.0% женщин, имеют высокий риск наличия СОАС. Учитывая заданный предел погрешности, равный 2.5%, в генеральной совокупности процент лиц с высоким риском СОАС колеблется в пределах от 41.5% до 46.5%. Установленный доверительный уровень, равный 95%, означает, что при исследовании риска СОАС в любой случайной выборке из данной генеральной совокупности в 95% случаев результаты будут совпадать с данными исследуемой выборки, т.е. будут находиться в пределах от 41.5% до 46.5%. Из этого следует, что распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении достаточно высока.

Спустя год после публикации в журнале "Somnology" результатов настоящего исследования в журнале "The New Armenian Medical Journal" были опубликованы результаты исследования Zelveian P. et al. [425], посвященные оценке риска СОАС среди жителей города Еревана. В качестве инструмента для оценки риска наличия СОАС также был применен Берлинский опросник. Опрос 1503-х респондентов по телефону выявил высокий риск СОАС у 32.7% опрошенных. Следует отметить, что настоящее и цитируемое исследования отличаются методикой сбора материала и составом опрошенного контингента. В настоящем исследовании опрос проводился лично автором при непосредственном контакте с респондентами в присутствии членов их семьи и родственников, что повышало достоверность собираемой информации относительно храпа, остановок дыхания во сне, веса и роста. В исследовании Zelveian P. et al. опрос проводился по телефону медсестрами и студентами. Помимо отличий в методике опроса, имелись также отличия между характеристиками субъектов опроса. В частности, в настоящее исследование помимо жителей Еревана были вовлечены также жители различных районов Республики; субъекты

настоящего исследования были старше по возрасту (48.3 ± 15.4 vs 45.1 ± 15.8), имели более высокий ИМТ (28.6 ± 6.4 vs 26.8 ± 5.7), и число субъектов с ожирением среди них было больше (37.3% vs 25.1%). Важным представляется тот факт, что среди субъектов настоящего исследования число мужчин несколько превышало число женщин: 54.5% составили мужчины, а 45.5% – женщины. Среди субъектов исследования Zelveian P. et al. количество опрошенных женщин (65.3%) почти вдвое превышало количество опрошенных мужчин (34.7%). Отличия в методике проведения опроса и в составе опрошенного контингента объясняют разницу между результатами двух исследований. При этом оба исследования свидетельствуют о широкой распространенности симптомов СОАС среди респондентов.

Риск СОАС, оцененный по Берлинскому опроснику среди населения США и Европы, составляет 35.5% и 26.3% соответственно [344], среди населения Ирана – 27.3% [426]. Одним из возможных объяснений высокого риска СОАС среди опрошенного населения Армении является высокий процент лиц с ожирением – 37.3% , по сравнению с 27.9% и 17.2% среди опрошенных в США и Европе и 8.7% среди субъектов исследования в Иране.

Согласно полученным данным разница между мужчинами и женщинами относительно риска СОАС зависит от возраста. До 50 лет риск СОАС статистически значимо выше у мужчин. После 50 лет разница между полами становится статистически не значимой, а после 70 лет риск наличия СОАС превалирует у женщин, хотя и без статистически значимой разницы. В целом мужской пол ассоциируется с повышением риска СОАС в 1.6 раз, что значительно ниже, чем ожидалось, если полагаться на результаты клинического исследования, которое показало повышение риска СОАС у мужчин в 8.8 раз по сравнению с женщинами (Глава 5). Подобная диссоциация между данными клинических и популяционных исследований описана и в литературе, согласно которой среди апнеиков соотношение мужчины : женщины в общей популяции составляет 3:1, а в клинической популяции – 8:1 [427, 428]. Такое различие служит тревожным сигналом, свидетельствующим о нераспознанности СОАС у женщин, и наводит на мысль о необходимости пересмотра представления о СОАС, как “о болезни мужского пола”. Более того, согласно некоторым данным риск апноэ у женщин выше, чем у мужчин. Так Amra et al.

[347], исследуя распространенность СОАС среди населения Ирана по критериям Берлинского опросника, выявили, что женский пол является предиктором высокого риска СОАС и СОАС-ассоциированных симптомов. Два исследования, изучающих распространенность СОАС по БО среди мужчин и женщин Саудовской Аравии, выявили распространенность СОАС у 33.3% мужчин [348] и 39% женщин [349]. Исследование распространенности симптомов СОАС среди женщин в США по БО показало, что 25% женщин имеют высокий риск СОАС [429]. Значительное увеличение частоты СОАС у женщин после менопаузы описано в результате полисомнографии по данным Wisconsin Sleep Cohort Study [187]. В популяционном исследовании среди лиц от 30 до 70 лет Duran et al. [11] обнаружили, что СОАС, определяемое как ИАГ более 5, наблюдается у 26% мужчин и 28% женщин.

Несмотря на высокий риск наличия СОАС среди женщин в общей популяции, преобладающее большинство лиц, обращающихся в лаборатории сна, составляют мужчины. Об этом свидетельствует также настоящее исследование, по данным которого женщины составили 17.6% от всех обследованных на предмет наличия СОАС, в то время как результаты популяционного исследования показали наличие СОАС-ассоциированных симптомов у 37% женщин. Такой диссонанс дал право на существование предположения о том, что причиной нераспознанности СОАС у женщин является различие в клинических проявлениях СОАС у мужчин и женщин [430]. Однако результаты исследований Wisconsin Sleep Cohort Study [296] и Sleep Heart Health Study [431] показали, что женщины с апноэ во сне указывают на наличие храпа, пауз в дыхании и дневную сонливость наравне с мужчинами. Клинические исследования также не выявляют значимых различий в наличии храпа и остановок дыхания во сне между полами [432, 433]. Таким образом, результаты клинических и популяционных исследований позволяют полагать, что презентация симптомов СОАС у мужчин и женщин одинакова, и не этим объясняется низкая обращаемость женщин в клиники сна. Возможно, что радикальные симптомы СОАС проявляются у обоих полов, тем не менее, наблюдаются и определенные отличия. Так, например, результаты настоящего исследования показали, что для мужчин с высоким риском

СОАС более характерна дневная сонливость, а для женщин – бессонница. Сочетание СОАС с инсомнией получило название “Sleep apnea plus” [292], и данные литературы также свидетельствуют о том, что инсомния более характерна для женщин [434]. Женщины оказались более информированы о том, что храп может быть проявлением серьезной болезни. Женщины также проявляли особое внимание и заботу к супругам. Возможно, в этом кроется одна из причин превалирования мужчин в настоящем исследовании, поскольку в преобладающем большинстве случаев именно женщины становились инициаторами обращения мужчин в лабораторию сна, поскольку были еженощными свидетелями ужасной картины в виде повторяющихся остановок дыхания во сне.

Риск наличия СОАС с возрастом увеличивается, достигая максимума в возрасте 50-69 лет и уменьшаясь после 70 лет. Подобную связь между возрастом и высоким риском СОАС наблюдали также Hiestand et al. [345], оценивая риск СОАС среди населения США по БО. Результаты исследования Sleep Heart Health Study показали, что у пожилых лиц СОАС может быть пропущен, если при диагностике основываться на строении тела и опросе о паузах во сне [435]. Sforza et al. [436] оценивали точность БО в оценке риска СОАС у здоровых пожилых лиц. Авторы пришли к заключению, что БО не обеспечивает должную специфичность в выявлении СОАС среди пожилых лиц. Основываясь на этих данных, следует с осторожностью относиться к факту об уменьшении риска СОАС после 70 лет при оценке по БО.

Ожирение является хорошо известным фактором риска для развития СОАС [9, 181]. Согласно данным настоящего исследования при ИМТ ≥ 30 риск иметь СОАС резко повышается. Низкий вес не ассоциируется с повышенным риском СОАС. У жителей районов наблюдался низкий риск СОАС по сравнению с жителями столицы, что может быть отнесено к их более низкому ИМТ. Наличие СОАС-ассоциированных симптомов сочеталось с высоким уровнем коморбидности и хроническим приемом лекарств. Наиболее часто наблюдаемой хронической патологией среди лиц с высоким риском СОАС является артериальная гипертензия.

Результаты настоящего исследования показали, что 19.5% мужчин ежедневно испытывают эпизоды сонливости за рулем. Эти данные не отражают реального уровня

дневной сонливости, поскольку среди опрошенных 39.5% мужчин и 96.2% женщин не водят автомобиль. Дневная сонливость является одним из характерных симптомов СОАС и представляет собой достаточно серьезную угрозу для дорожно-транспортных происшествий [237]. По данным Garbarino et al. [238] 17-19% смертельных случаев на транспортных магистралях происходят по причине засыпания за рулем. В связи с этим в 25 странах Европы законодательство определяет лиц с нелеченым СОАС как несоответствующих для вождения [241]. Департамент Транспорта США дисквалифицирует коммерческих водителей при наличии СОАС с ИАГ более 20, если водитель не получает CPAP-терапию [240]. В связи с широкой распространенностью симптомов СОАС и реальной угрозой, которую представляет сонливый водитель как для себя, так и для общества, необходимость в скрининге водителей на предмет наличия СОАС среди местного населения является крайне актуальной.

Несмотря на широкую распространенность храпа среди опрошенных, информированность о том, что храп может быть признаком серьезной болезни была крайне низкой.

Следует отметить, что данные, базирующиеся на самооценке симптомов, не могут служить основанием для постановки клинического диагноза. Однако результаты исследований, в том числе результаты настоящего исследования, свидетельствуют о том, что наличие храпа, освидетельствованных остановок дыхания во сне, дневной усталости и сонливости являются значимыми предикторами СОАС [9, 435-437]. Строгая связь между самооценкой симптомов СОАС и клиническим диагнозом СОАС, установленным посредством инструментального обследования, является доказанным фактом. Подобная связь служит веским основанием, позволяющим проводить популяционные исследования на основании самооценки симптомов СОАС и по их результатам судить о распространенности СОАС среди исследуемой популяции.

Это первое исследование, оценивающее распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении, результаты которого показали, что для каждого второго мужчины и для каждой третьей женщины может быть полезна оценка на предмет наличия СОАС. Риск СОАС наиболее высок в среднем возрасте, хотя у пожилых оценка

риска наличия СОАС по данным опросника может не отражать истинного положения дел. До 50 лет мужчины более подвержены СОАС, чем женщины, а после 50 риск иметь СОАС между полами выравнивается. Лица с наличием характерных для СОАС симптомов имеют высокий уровень коморбидности и чаще принимают лекарства, а ожирение является строгим предиктором высокого риска СОАС. Каждый пятый мужчина почти каждый день засыпает за рулем, что свидетельствует о необходимости опроса водителей на предмет наличия СОАС. Несмотря на широкую распространенность храпа и других симптомов, связанных с нарушением дыхания во сне, информированность населения о СОАС крайне низкая.

Таким образом, результаты настоящего исследования выявили широкую распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении, что является тревожным сигналом, свидетельствующим о необходимости осуществления соответствующих мер по выявлению, диагностике и лечению больных с СОАС. Данные о распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении помогут расширить представление об эпидемиологии СОАС и связанных с ним симптомов во всем мире.

ГЛАВА 7

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

7.1. Тактика ведения больных с СОАС

Тактика ведения больных с СОАС определяется степенью тяжести болезни и его основным критерием – индексом апноэ/гипопноэ. Наличие ИАГ более 5 в час считается патологией и требует лечения [1, 340]. Решение международных экспертов об установке порогового критерия ИАГ на уровне 5/час базируется на результатах эпидемиологических данных, свидетельствующих о негативных последствиях более 5 апноэ в течение одного часа сна в виде повышения артериального давления, появления дневной сонливости и повышения частоты дорожно-транспортных происшествий [438, 439]. Дополнительным фактором для установки такого порогового критерия послужило улучшение жизненной активности, настроения и дневной усталости на фоне лечения у лиц с частотой апноэ от 5 до 30 в течение одного часа сна [440] и улучшение дневной сонливости и нейрокогнитивной функции при лечении субъектов с частотой апноэ во сне от 5 до 15 в час [441, 442].

Для больных с легкой степенью болезни (ИАГ=5-14) рекомендуются следующие методы лечения: СРАР-терапия, хирургическая коррекция верхних дыхательных путей, применение внутриротовых приспособлений и поведенческая терапия [313]. Стандартом в лечении СОАС средней и тяжелой степени считается СРАР-терапия, которая является, бесспорно, эффективным методом лечения в ликвидации обструкции ВДП во время сна, и, следовательно, всех патофизиологических последствий этой обструкции. Результаты слепого, мультицентрового, плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют об однозначной эффективности СРАР-терапии и при легкой степени СОАС [443]. Однако, опыт ведения таких больных показал, что при легкой степени СОАС больные соглашаются на лечение, в частности, на СРАР-терапию, лишь при наличии характерной для СОАС выраженной клинической симптоматики [444]. Таким образом, помимо инструментально доказанной степени тяжести СОАС важным фактором для инициации лечения является

наличие клинических проявлений болезни, которые определяют крайне важный фактор в лечении СОАС – желание больного получать лечение.

В рамках настоящего исследования больные с легкой степенью СОАС составили 21.2% от общего числа обследованных, среди которых 52.2% составили мужчины и 47.8% – женщины. Основной причиной, которой женщины обращались в лабораторию сна, было наличие храпа, оцениваемого ими как эстетически неприятный феномен, не гармонирующий с образом женщины. Главной целью женщин было избавиться от храпа, но для реализации этой цели они не были готовы к СРАР-терапии. Для мужчин храп не был психологической помехой, не влиял на самооценку, и зачастую даже считался признаком здорового сна.

Учитывая, что СРАР-терапия является безусловно эффективным методом ликвидации обструкции ВДП и его последствий в виде храпа, апноэ и гипопноэ, всем субъектам исследования с СОАС любой степени тяжести была рекомендована СРАР-терапия. Однако, практически все больные с ИАГ в пределах 5-14 отказались даже от пробного сеанса СРАР-терапии, оценивая данный метод лечения неприемлемым для себя. Эти данные созвучны с данными литературы и свидетельствуют о неприемлемости СРАР-терапии для больных с легкой степенью СОАС [444].

При отказе от СРАР-терапии больным с ИАГ в пределах 5-14 была рекомендована консультация оториноларинголога. Обсуждение хирургических методов лечения выходит за рамки настоящего исследования, однако необходимо отметить, что успех хирургии при СОАС зависит от точного определения уровня обструкции ВДП и выбора соответствующего хирургического метода для коррекции ВДП.

В рамках настоящего исследования лица с легкой степенью СОАС и отсутствием выраженной симптоматики, как, например, дневной сонливости, отказались не только от СРАР-терапии, но и от хирургических вмешательств. Из 23 больных с легкой степенью СОАС всего четверо обратились за консультацией к хирургу, и им была проведена радиочастотная абляция увулы. На рисунке 26 приведена фотография зева одного из этих больных, на которой видна длинная увула, сужающая вход в дыхательные пути.



Рисунок 26. Состояние зева у субъекта исследования с легкой степенью СОАС

Лекарственная терапия СОАС не применялась в связи с отсутствием доказательных фактов относительно эффективности фармакотерапии СОАС [317]. Кислородотерапия при СОАС неэффективна, т.к. при наличии повторяющейся обструкции ВДП просто нет механического доступа кислорода в легкие. Внутриротовые приспособления в ведении субъектов исследования не применялись в связи с отсутствием таковых на рынке и специалистов, которые работают с данными приспособлениями.

Таким образом, в рамках настоящего исследования для лечения больных с СОАС применялась СРАР-терапия.

7.2. Приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии

СРАР-терапия за короткий исторический промежуток времени прошла путь от “странного” метода лечения до “золотого стандарта”. Однако в нашей Республике мы еще находимся на этапе скептицизма, оценки СРАР-терапии как “странного” метода и проходим путь, который мир прошел в 1980-е годы. Практически стопроцентная эффективность СРАР-терапии в лечении СОАС позволяет быть уверенным, что мы быстро преодолеем трудности и пойдем в ногу со временем, чему призвано способствовать настоящее исследование.

Учитывая вышеизложенные факты о механизмах действия и однозначной эффективности СРАР-терапии в лечении СОАС, всем субъектам исследования со средней и тяжелой степенью СОАС была настоятельно рекомендована СРАР-терапия. СРАР-терапия могла бы быть одним из самых эффективных методов лечения в современной медицине, однако не все больные ее приемлют. Приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии различна в разных странах мира. В США комплаентность составляет 46% [445], в Канаде – 85% [67], в Европе – 79% [68]. В Китае приемлемость 100%, комплаентность 72% [69], в Израиле приемлемость составляет 40% [70]. В России приемлемость СРАР-терапии колеблется в пределах от 8.2% до 59.8% в зависимости от степени тяжести СОАС [446]. Факторы, влияющие на приемлемость и комплаентность, многочисленны, включая тяжесть болезни, технические особенности аппарата и маски, уровень лечебного давления, этническую принадлежность, образование, социально-экономическое положение, особенности системы здравоохранения, информированность о СОАС и его последствиях.

Настоящее исследование преследует цель изучить приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии среди больных с СОАС в Армении. Выявление факторов, влияющих на приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии среди населения Армении, позволит предпринять меры для обеспечения высокого уровня приемлемости и комплаентности, и, следовательно, обеспечить эффективное лечение СОАС для широкого контингента больных. Это первый опыт длительной СРАР-терапии в Армении и первый анализ его результатов.

Среди субъектов исследования 85 человек имели СОАС средней, тяжелой и крайне

тяжелой степени, в связи с чем им была предложена CPAP-терапия. Всем больным демонстрировался CPAP-аппарат, подробно объяснялся принцип действия CPAP-аппарата и механизм ликвидации дыхательных пауз и храпа во время сна. Больным предлагался пробный сеанс CPAP-терапии. На рисунке 28 представлен больной с СОАС во время пробного сеанса CPAP-терапии.

После подробной беседы из 85 больных 48 (56.5%) согласились на пробный курс CPAP-терапии, а 37 (43.5%) отказались от лечения (рис. 27). Перед началом CPAP-терапии проводился подбор комфортного для больного типа и размера маски. На CPAP-аппарате устанавливалось комфортное для больного исходное CPAP-давление (обычно 4-5 см H₂O) и время его нарастания до лечебного уровня (в течение 5-20 мин). Длительность пробной CPAP-терапии составила 3-10 дней по желанию больного, после чего из 48 человек 29 (60.4%), из них 28 мужчин и 1 женщина, сочли CPAP-терапию приемлемым методом долгосрочного лечения. 21 человек приобрел собственный CPAP-аппарат, а 8 – взяли аппарат в аренду. После пробного курса CPAP-терапии из 48 человек 19 (39.6%) отказались от CPAP-терапии (рис. 27).

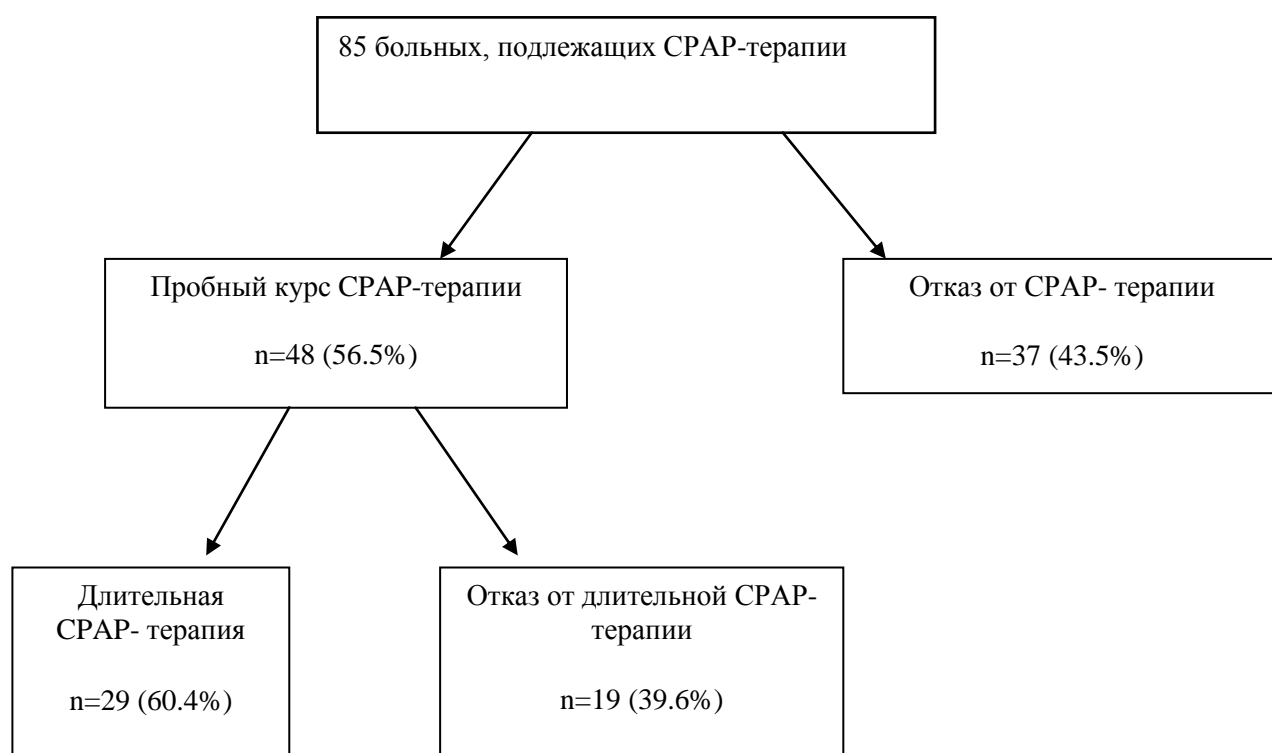


Рисунок 27. Схема распределения больных по приемлемости CPAP-терапии



Рисунок 28. Больной с СОАС на пробном сеансе СРАР-терапии

Для выяснения причин приемлемости и неприемлемости СРАР-терапии был проведен сравнительный анализ показателей в обеих группах (табл. 30). Среди приемлющих СРАР-терапию больных преобладали мужчины. Из 77 мужчин, которым была необходима СРАР-терапия, 28 (36.5%) сочли данный метод лечения приемлемым. Из 8 женщин пробный курс СРАР-терапии прошли лишь двое, и одна из них сочла данный метод лечения приемлемым и приобрела собственный СРАР-аппарат последней модификации на момент приобретения. Больные, приемлющие СРАР-терапию, были моложе (46.1 ± 8.0 vs 51.7 ± 11.2 , $p < 0.02$), имели более высокий ИМТ (38.9 ± 5.7 vs 35.3 ± 6.9 , $p < 0.01$) и окружность шеи (48.0 ± 4.2 vs 45.7 ± 4.4 , $p < 0.02$), однако статистически значимо не отличались по отношению ОТ/ОБ и данным осмотра зева по Mallampati (табл. 30). Приемлемость СРАР-терапии не зависела от показателей АД, уровня самооценки физического функционирования и ментального здоровья по SF-8 и самооценки депрессивной симптоматики по ШДЗ. Как приемлющие, так и не приемлющие СРАР-терапию больные имели дневную сонливость согласно шкале сонливости Epworth, однако уровень сонливости был статистически значимо выше среди тех,

для кого CPAP-терапия была приемлемым методом лечения (19.0 ± 4.2 vs 14.7 ± 7.5 , $p < 0.001$). Оценка степени дневной сонливости по ШСЕ у 89.7% из них составила 10 и более баллов, что является свидетельством наличия патологически выраженной дневной сонливости (табл. 31). Больные в обеих группах статистически значимо отличались по основным критериям тяжести СОАС – по индексу апноэ/гипопноэ (61.1 ± 28.0 vs 44.9 ± 27.7 , $p < 0.01$) и индексу десатурации (60.4 ± 30.9 vs 42.6 ± 26.3 , $p < 0.007$) (табл. 30). Эти данные свидетельствуют о том, что больные, приемлющие CPAP-терапию, в среднем имели СОАС крайне тяжелой степени, а не приемлющие – тяжелой степени. По мере нарастания ИАГ увеличивалось число приемлющих CPAP-терапию больных: среди больных с ИАГ=15-29 они составили 14.8%, среди больных с ИАГ=30-59 – 30.7%, а среди больных с ИАГ ≥ 60 – 53.1% (табл. 31). Больные, согласные на CPAP-терапию, имели статистически значимо более низкие величины средней (87.5 ± 5.9 vs 90.1 ± 4.2 , $p < 0.04$) и минимальной сатурации (70.5 ± 9.6 vs 74.7 ± 7.7 , $p < 0.03$), но не отличались по величине базовой сатурации (94.0 ± 2.7 vs 94.4 ± 3.3 , $p > 0.05$). Приемлемость CPAP-терапии сопровождалась более длительной и глубокой десатурацией в течение сна, о чем свидетельствует время, проведенное с сатурацией ниже 80% в минутах (75.9 ± 79.3 vs 24.0 ± 39.9 , $p < 0.0002$) и в процентах от общей длительности сна (21.7 ± 22.6 vs 8.2 ± 15.2 , $p < 0.0001$) (табл. 30).

Для определения связи между отношением к CPAP-терапии как к приемлемому или неприемлемому методу лечения и степенью тяжести СОАС был выполнен корреляционный анализ. В результате была выявлена статистически значимая корреляция между приемлемостью CPAP-терапии и следующими показателями: возраст ($r = -0.252$, $p < 0.02$); ИМТ ($r = 0.258$, $p < 0.01$); выраженность дневной сонливости по ШСЕ ($r = 0.339$, $p < 0.001$); ИАГ ($r = 0.269$, $p < 0.001$); индекс десатурации ($r = 0.291$, $p < 0.007$); минимальная сатурация ($r = -0.729$, $p < 0.007$); длительность сна с сатурацией $\leq 80\%$ в минутах ($r = 0.404$, $p < 0.0001$). Как показывают коэффициенты корреляции, наибольшая сила связи была выявлена между приемлемостью CPAP-терапии и глубиной десатурации во время сна.

Больные, отказавшиеся от пробного курса CPAP-терапии, мотивировали свой отказ следующим образом: 11 (20%) человек утверждали, что они не больны и не нуждаются в лечении; 17 (30.3%) – не верили, что этот вид лечения может действительно им помочь; 24

Характеристика больных приемлющих и не приемлющих СРАР-терапию

Показатель	Приемлющие СРАР-терапию (n=29)	Не приемлющие СРАР-терапию (n=56)	p
Возраст	46.1± 8.0	51.7±11.2	0.02
Мужчины	28 (96.6%)	49 (87.5%)	0.01
Женщины	1 (3.4%)	7 (12.5%)	
ИМТ	38.9±5.7	35.3±6.9	0.01
Окружность шеи	48.0±4.2	45.7±4.4	0.02
Оценка зева по Mallampati I-II	0	3 (5.3%)	NS
Mallampati III-IV	29 (100%)	52 (92.8%)	
Отношение ОТ/ОБ	1.02±0.04	1.02±0.06	NS
Систолическое АД	139.6±24.5	136.8±24.4	NS
Диастолическое АД	89.3±11.3	87.3±15.0	NS
Шкала сонливости Epworth	19.0±4.2	14.7±7.5	0.001
SF-8 физический балл	41.1±9.9	38.3±11.5	NS
SF-8 ментальный балл	39.7±10.1	39.1±10.5	NS
Шкала депрессии Zung	42.7±12.4	45.8±14.5	NS
Индекс апноэ/гипопноэ	61.1±28.0	44.9±27.7	0.01
Индекс десатурации	60.4±30.9	42.6±26.3	0.007
Средняя сатурация	87.5±5.9	90.1±4.2	0.04
Минимальная сатурация	70.5±9.6	74.7±7.7	0.03
Базовая сатурация	94.0±2.7	94.4±3.3	NS
Время с сатурацией ≤ 90%, мин	194.2±145.8	144.4±115.2	NS
Время с сатурацией ≤ 90%, в %	51.9±34.2	40.3±32.1	NS
Время с сатурацией ≤ 80%, мин	75.9±79.3	24.0±39.9	0.002
Время с сатурацией ≤ 80%, в %	21.7±22.6	8.2±15.2	0.0001
Длительность апноэ, сек	59.2±31.9	50.8±23.9	NS

Приемлемость СРАР-терапии

Показатель	СРАР-терапия приемлема (n=29)	СРАР-терапия не приемлема (n=56)	p
Индекс Апноэ/Гипопноэ			
15 - 29 (n=27)	4 (14.8%)	23 (85.2%)	0.008
30 - 59 (n=26)	8 (30.7%)	18 (69.2%)	
≥ 60 (n=32)	17 (53.1%)	15 (46.8%)	
Шкала сонливости Epworth			
0-9	3 (10.3%)	20 (35.7%)	0.01
10-24	26 (89.7%)	36 (64.3%)	
Суммарный клинический балл	12.9±2.0	10.8±3.2	0.002
Доход			
Низкий	3 (10.3%)	9 (16.1%)	NS
Средний	12 (41.4%)	30 (53.6%)	
Высокий	14 (48.3%)	17 (30.4%)	
Место жительства			
Ереван (n=54)	16 (29.6%)	38 (70.4%)	0.01
Районы (n=31)	13 (41.9%)	18 (58.1%)	
Образование			
Высшее	17 (58.6%)	38 (67.9%)	NS
Среднее	10 (34.5%)	16 (28.6%)	
Школьное	2 (6.9%)	2 (3.6%)	
Информация о СРАР-терапии			
есть	9 (31.0%)	6 (10.7%)	0.02
нет	20 (69.0%)	50 (89.3%)	
Наличие коморбидности	22 (75.9%)	47 (83.9%)	NS
Наличие мультиморбидности	14 (48.3%)	30 (53.6%)	NS
Прием лекарств	15 (51.7%)	36 (64.3%)	NS
Клинический тип СОАС			
“Тяжелый ярко симптоматичный” СОАС	25 (46.3%)	29 (53.7%)	0.01
“Тяжелый мало симптоматичный” СОАС	4 (12.9%)	27 (87.1%)	

(43%) утверждали, что это неприемлемый для них метод лечения; а 3 (5%) обосновали отказ тем, что все равно не будут в состоянии купить собственный CPAP-аппарат. Финансовую сторону вопроса обсуждали все больные, поскольку CPAP-терапия предполагает долгосрочное лечение, и больные должны приобретать собственный аппарат на личные средства. Однако лишь трое больных, что составляет 5% от общего числа отказавшихся, аргументировали отказ от лечения отсутствием финансовых средств. Приемлемость CPAP-терапии возрастала по мере увеличения финансового благосостояния, хотя разница статистически не значима. На низкий доход указывали 10.3%, средний – 41.4% и высокий – 48.3% больных, получающих долгосрочную CPAP-терапию (табл. 31). Несмотря на увеличение приемлемости CPAP-терапии по мере роста финансового благосостояния, статистически значимой корреляции между финансовым положением и приемлемостью CPAP-терапии не было выявлено.

Положительную информацию о CPAP-терапии имели 31.0% из приемлющих и 10.7% из не приемлющих CPAP-терапию лиц ($p<0.02$) (табл. 31). Приемлемость к лечению среди больных с клиническим типом “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС составила 46.3%, а среди больных с “тяжелым малосимптоматичным” СОАС – 12.9% ($p<0.01$) (табл. 31). Данный факт еще раз доказывает, что уровень приемлемости к лечению статистически значимо выше у больных с СОАС с выраженной клинической симптоматикой. 69% больных, находящихся на длительной CPAP-терапии, до этого не имели никакого представления об этом методе лечения. Тем не менее, была выявлена хотя и слабая, но статистически значимая корреляция между информированностью о CPAP-терапии и ее приемлемостью ($r=0.253$, $p<0.02$). Не было выявлено статистически значимой корреляции между образовательным уровнем и приемлемостью CPAP-терапии. Интересно, что приемлемость CPAP-терапии среди жителей Еревана составила 29.6%, а среди жителей районов – 41.9% ($p<0.01$). Наличие коморбидности, мультиморбидности и постоянный прием лекарств не оказали статистически значимого влияния на приемлемость CPAP-терапии (табл. 31).

Таким образом, CPAP-терапия оказалась приемлемым методом лечения для 29 субъектов исследования. До назначения долгосрочной CPAP-терапии проводилось определение лечебного CPAP-давления путем автоматической титрации лечебного CPAP-

давления на CPAP-аппаратах AutoSet II S8, AutoSet S9, ResMed. Как правило, за лечебное CPAP-давление принимался 95% перцентиль. Комплаентность к CPAP-терапии, определяемая как использование CPAP-аппарата как минимум 4 и более часов за ночь в течение 70% наблюдаемого времени, среди субъектов исследования составила в среднем $80.8 \pm 7.1\%$. Минимальная длительность использования CPAP-аппарата составила 3 месяца, максимальная – 56 месяцев, средняя длительность – 21.2 ± 19.3 месяцев. Побочные эффекты CPAP-терапии, о которых указано выше, не наблюдались ни у одного из 29 больных. Все 28 мужчин, получающих долгосрочную CPAP-терапию, были женаты и получали значительную поддержку со стороны супругов. Помимо психологической поддержки, именно супруги обеспечивали необходимый уход за CPAP-аппаратом, увлажнителем и маской. Единственная женщина, получающая CPAP-терапию, также имела семью, но на консультации всегда приходила одна. Следует отметить, что за почти пятилетний период деятельности лаборатории сна, основная часть больных, получающих CPAP-терапию – 13 человек, что составляет 44.8%, приходится на последний год функционирования лаборатории сна.

Как было указано в главе 3, среди субъектов исследования были выявлены больные, у которых СОАС сочетался с синдромом гиповентиляции при ожирении, хронической обструктивной болезнью легких и дыханием Чейн-Стокса. Сочетание СОАС с указанными патологиями осложняет течение каждой из них, значительно ухудшает состояние больного, повышает необходимость и актуальность неинвазивной вентиляции. Для сочетания СОАС и дыхания Чейн-Стокса наиболее изученным является CPAP-терапия [255]. В настоящее время прогресс технологий предлагает для лечения дыхания Чейн-Стокса применять адаптивную сервовентиляцию [447]. При дыхании Чейн-Стокса имеется несколько паттернов дыхания – центральное апноэ/гипопноэ, гиповентиляция, гипервентиляция и нормальный паттерн дыхания. При сочетании дыхания Чейн-Стокса с СОАС к указанному добавляются также обструктивные апноэ/гипопноэ. Аппарат адаптивной сервовентиляции оснащен алгоритмом распознавания всех этих паттернов дыхания, в соответствии с которыми обеспечивается неинвазивная вентиляция. Именно поэтому в настоящее время для лечения ДЧС рекомендуется адаптивная сервовентиляция. В связи с высокой стоимостью аппаратов для адаптивной сервовентиляции и их отсутствием в арсенале лаборатории сна, больные с ДЧС

получали неинвазивную вентиляцию посредством простого или автоматического CPAP-аппарата. Оптимальным методом неинвазивной вентиляции для больных с сочетанием СОАС с СГО, СОАС и ХОБЛ является двухуровневая неинвазивная вентиляция – BiPAP-терапия [270]. Двухуровневая вентиляция показана также больным с высоким уровнем лечебного CPAP-давления [381]. Таким больным возможно также назначение фиксированного давления, однако двухуровневая вентиляция делает лечение более комфортным и улучшает комплаентность к лечению. В связи с высокой стоимостью BiPAP-аппаратов, недооценкой больными сложности и опасности сочетания СОАС с указанными патологиями, и, как следствие, отсутствием готовности приобрести собственный аппарат, назначение BiPAP-терапии сопровождалось определенными сложностями. Длительную BiPAP-терапию продолжает получать всего один пациент – молодой мужчина 30 лет с крайне тяжелой степенью СОАС (ИАГ=78/час) в связи с высоким уровнем лечебного давления, составляющего 19 см H₂O. Двое больных – один с сочетанием СОАС и ХОБЛ и один с сочетанием СОАС и СГО получали BiPAP-терапию в течение 3 месяцев, взяв BiPAP-аппарат в аренду.

Важным обстоятельством в обеспечении высокого уровня комплаентности к терапии являются технические аспекты CPAP-терапии. С момента открытия CPAP-терапии как лечебного метода СОАС произошел большой технический прогресс в плане совершенства аппаратов и интерфейсов, обеспечивающих неинвазивную вентиляцию. Многие из этих технических совершенствований были продиктованы побочными эффектами и трудностями при использовании больными CPAP-аппаратов. Хотя по данным литературы нет доказательных фактов о влиянии побочных эффектов на комплаентность к терапии [381, 448], опыт настоящего исследования показал, что чем комфортнее лечение, тем выше комплаентность. Именно поэтому современные компании, производящие оборудование для CPAP-терапии, постоянно совершенствуют технологии для минимизации побочных эффектов и создания максимального комфорта при CPAP-терапии. Для обеспечения эффективной неинвазивной вентиляции при СОАС необходим правильный выбор режима вентиляции, что обусловлено наличием сопутствующей дыхательной патологии и уровнем

лечебного давления. Если при согласии или отказе от CPAP-терапии финансовые вопросы не играли глобальной роли, то при выборе режима вентиляции и соответственно разновидности аппарата эта сторона вопроса становилась доминирующей. Двенадцать больных получали CPAP-терапию посредством простых аппаратов, которые подавали фиксированный уровень лечебного давления. У 3 больных CPAP-аппарат был оснащен функцией EPR, что обеспечивает сброс давления на выдохе, облегчая выдох и повышая комфортность терапии. 11 больных приобрели автоматический CPAP-аппарат с функцией EPR, который на сегодня является самым комфортным CPAP-аппаратом для лечения СОАС. У 3 больных неинвазивная вентиляция проводилась посредством ViPAP-аппаратов.

Таким образом, при выборе аппарата для неинвазивной вентиляции учитывались следующие факторы: уровень терапевтического CPAP-давления, наличие сопутствующей патологии дыхания, финансовые и организационные возможности больного в приобретении аппарата. В связи с этим, сравнение комплаентности при различных режимах вентиляции не совсем корректно. Тем не менее, подобное сравнение показало, что при всех режимах вентиляции комплаентность составляет выше 80%, что оценивается как уровень комплаентности, достаточный для эффективного лечения. Статистически значимого отличия в комплаентности в зависимости от типа аппарата не было выявлено (табл. 32).

Одним из важных факторов, обеспечивающих комфорт, и, следовательно, комплаентность к терапии, является присоединение увлажнителя к системе. В рамках настоящего исследования из 29 больных, находящихся на долгосрочной CPAP-терапии, 16 использовали CPAP-аппараты с нагревающим увлажнителем, а 13 – без увлажнителя. Анализ влияния увлажнителя на комплаентность к CPAP-терапии показал, что присоединение увлажнителя к системе статистически значимо не влияет на комплаентность к терапии (81.3 ± 8.4 vs 83.9 ± 8.4). В тех случаях, когда симптомы ринита имели место до инициации CPAP-терапии, увлажнитель становился необходимым атрибутом для обеспечения приемлемости и комплаентности к терапии. Учитывая, что указанные побочные эффекты, наиболее часто наблюдаемые при CPAP-терапии, могут развиваться и в отдаленном периоде лечения, присоединение увлажнителя к системе рекомендовалось всем больным.

Комплаентность к терапии в зависимости от типа аппарата

Тип аппарата	Комплаентность, %	p
Простой CPAP (n=12)	86.5±8.2	NS
Гибкий CPAP (n=3)	84.6±14.0	
Автоматический CPAP (n=11)	82.3±14.4	
Аппарат двухуровневой вентиляции, BiPAP (n=3)	86.6±5.5	

Важную роль в комфортности CPAP-терапии, и, следовательно, в обеспечении приемлемости и комплаентности к терапии играет правильный выбор интерфейса, т.е. маски, посредством которой постоянное положительное давление подается в дыхательные пути. При наличии свободного носового дыхания больным рекомендовались стандартные носовые маски и носовая маска с отсутствием выступающих частей, а при затруднении носового дыхания в качестве оптимального интерфейса предлагалась полная лицевая маска, называемая также ротоносовой маской. Каждому больному подбирался соответствующий размер маски, давалась возможность попробовать все разновидности указанных масок и сделать оптимальный для себя выбор. Один из субъектов исследования приобрел все три разновидности масок, но практически использовал только полную лицевую в связи с наличием затрудненного носового дыхания. Еще двое больных по той же причине предпочли ротоносовую маску, а 26 – использовали носовую маску.

Следует особо отметить, что немногочисленные возможные побочные эффекты CPAP-терапии, о которых было сказано выше, не наблюдались ни у одного из 29 больных. Это оценивается как результат правильного выбора типа аппарата, присоединение в случае необходимости увлажнителя к системе и правильного подбора интерфейса.

7.3. Результаты CPAP-терапии

CPAP-терапия является уникальным методом лечения, когда больной ежедневно добровольно и самостоятельно устанавливает дыхательное устройство для ликвидации обструкции дыхательных путей во сне (рис. 29). Даже скептикам становится ясно, что если бы больной не чувствовал эффекта, то никакие убеждения об эффективности лечения не заставили бы его каждый раз перед сном устанавливать CPAP-аппарат.

Эффективная CPAP-терапия предполагает правильный подбор лечебного CPAP-давления, правильный выбор типа аппарата и интерфейса для неинвазивной вентиляции, своевременное присоединение увлажнителя к системе и, безусловно, надлежащий уровень комплаентности к CPAP-терапии. Только при обеспечении вышеуказанных условий CPAP-терапия может быть эффективной, что определяется исчезновением как ночной, так и дневной симптоматики.



Рисунок 29. CPAP-терапия

Среди субъектов исследования оценка эффективности CPAP-терапии проводилась по объективным и субъективным критериям. Для объективного доказательства ликвидации апноэ во время CPAP-терапии считывалась информация с CPAP-аппарата, который фиксирует индекс апноэ/гипопноэ на фоне подаваемого лечебного давления. Получаемая из аппарата информация позволяет судить также об утечке из под маски, т.е. комфортности интерфейса, и длительности применения CPAP-терапии, т.е. комплаентности к лечению.

На рисунке 30 приведен пример заключения, считанного с CPAP-аппарата, из которого следует, что в процессе CPAP-терапии при лечебном давлении в 10.1 см H₂O индекс апноэ/гипопноэ у больного с тяжелой степенью СОАС (ИАГ=37/час до CPAP-терапии) составил 4.3/час. Это свидетельствует о том, что CPAP-терапия ликвидирует апноэ, и, следовательно, все связанные с ним негативные последствия.

На рисунке 31 представлено графическое изображение уровня лечебного давления, утечки воздуха из-под маски, ИАГ и время использования CPAP-аппарата.

Главным фактом, свидетельствующим об эффективности CPAP-терапии, является резкое уменьшение ИАГ практически до физиологической нормы. Среди субъектов исследования средняя величина ИАГ до CPAP-терапии составила 61.1±28.0. На фоне CPAP-терапии величина ИАГ снизилась до 4.0±2.1 (p<0.0001) (табл. 33).

Как было указано выше, лечебное CPAP-давление определялось не только посредством автоматической титрации, но и рассчитывалось по формуле Hoffstein:

$$\text{CPAP -давление} = -5.12 + (0.13 \times \text{ИМТ}) + (0.16 \times \text{ОШ}) + (0.04 \times \text{ИАГ}).$$

Данная формула широко используется для предикции лечебного CPAP-давления [375, 449]. Однако, результаты настоящего исследования показали, что расчетное CPAP-давление статистически значимо ниже титрируемого (10.0±2.2 vs 12.6±2.7, p<0.0001), и при его установлении на CPAP-аппарате полная ликвидация дыхательных нарушений не достигается. В связи с этим при отсутствии возможности для автоматической титрации лечебного давления результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать к рассчитанной по формуле Hoffstein величине CPAP-давления прибавлять 2-3 см H₂O. Важным фактором, свидетельствующим об эффективности CPAP-терапии, является

исчезновение характерных для СОАС многообразных симптомов, и как следствие, уменьшение суммарного клинического балла на фоне лечения (табл. 33).

Statistics

Serial No.: 20091697153

Product: AutoSet II AMER

6/10/2010 - 6/30/2010

Device Settings

Therapy Mode: AUTOSET EPR Mode: FULLTIME EPR Level: 1.0 cmH2O

Minimum Pressure: 8.0 cmH2O Maximum Pressure: 20.0 cmH2O

Pressure - cmH2O

Median: 9.0 95th Percentile: 10.1 Maximum: 10.6

Leak - L/min

Median: 0.0 95th Percentile: 24.6 Maximum: 33.6

AHI & AI - Events/hr

Apnea index: 0.1 AHI: 4.3 % Time in Apnea: 0.0

Hypopnea index: 4.1

Usage

Used Days >= 4 hrs : 16 Used Days < 4 hrs : 4 % Used Days >= 4 hrs : 76

Days not used: 1 Total days: 21 Median daily usage: 6:53

Total hours used: 120:30 Average daily usage: 5:44

Рисунок 30. Результат автоматического статистического анализа, показывающий уровень лечебного давления, утечку воздуха из-под маски, индекс апноэ/гипопноэ, общее число дней с применением CPAP-аппарата более и менее 4 часов

Опыт наблюдения за субъектами исследования показал, что в начале CPAP-терапии члены семьи с интересом наблюдали за сном пациентов и с удивлением и радостью свидетельствовали об исчезновении храпа и пауз дыхания во сне. Храп, остановки дыхания во сне и никтурия исчезали в течение первой же ночи CPAP-терапии. Из дневных симптомов быстрее всего проходили дневная сонливость и усталость. Как видно из таблицы 33, средняя величина суммарного клинического балла, составляющая до CPAP-терапии 12.8 ± 2.0 , на фоне CPAP-терапии уменьшилась до 1.4 ± 1.6 ($p < 0.0001$). Уменьшалась частота ночного мочеиспускания, в особенности характерные для крайне тяжелой степени СОАС ночные

Summary Graphs

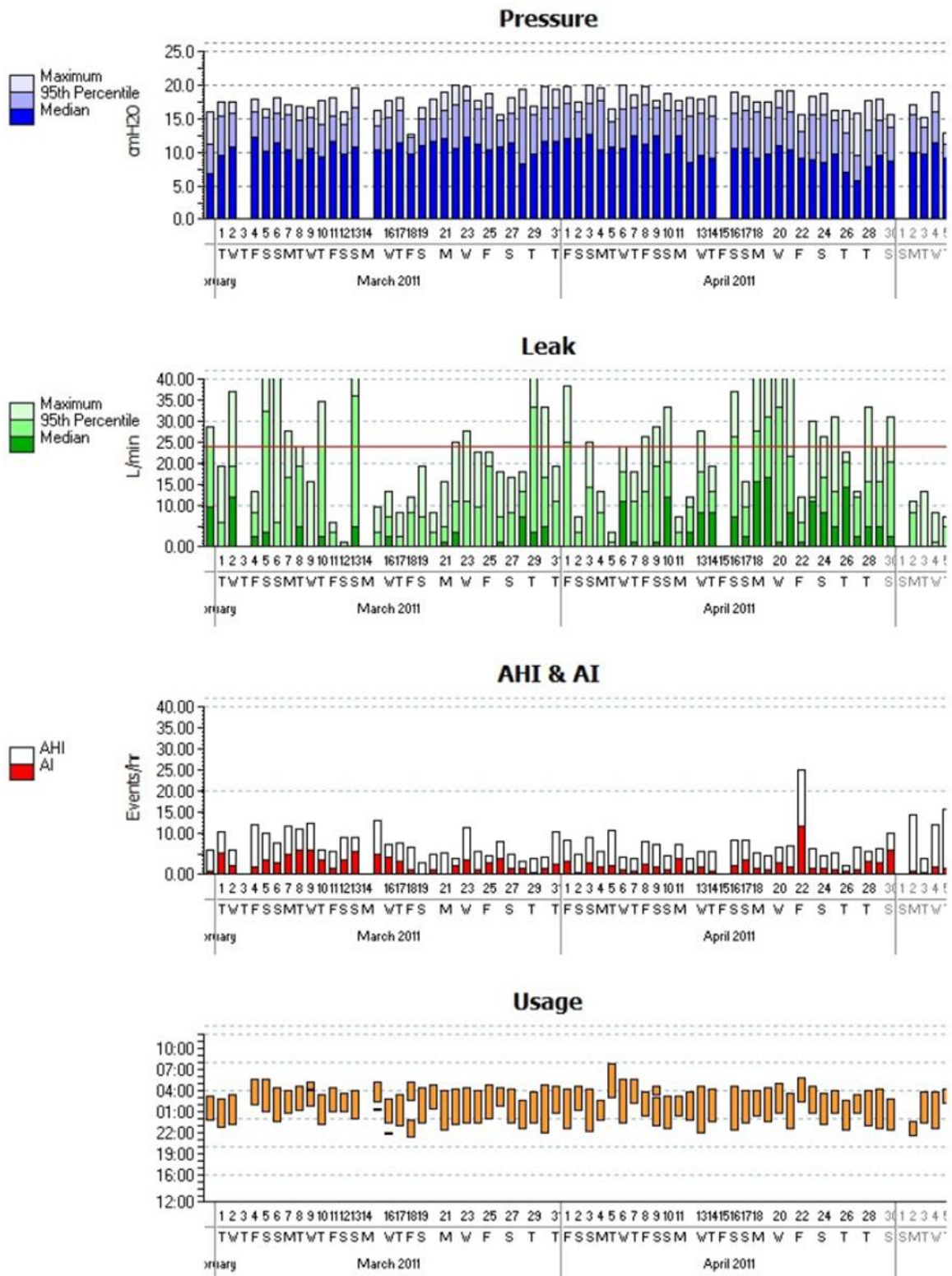


Рисунок 31. Графическое изображение уровня лечебного давления, утечки воздуха из-под маски, ИАГ и времени использования СРАР-аппарата

посещения туалета каждые 15-20 минут. Если до СРАР-терапии 72.4% больных отмечали никтурию 3 и более раз за ночь, то на фоне СРАР-терапии жалобы на никтурию у этих больных отсутствовали (табл. 33). Уменьшение частоты или практическое исчезновение никтурии в процессе СРАР-терапии вполне понятно, поскольку имеется доказанная патофизиологическая связь между СОАС и никтурией, механизмы которой были рассмотрены выше.

Таблица 33

Некоторые показатели до и в процессе СРАР-терапии

Показатель	До СРАР-терапии	В процессе СРАР-терапии	p
Индекс апноэ/гипопноэ	61.1±28.0	4.0±2.1	0.0001
Индекс массы тела	38.9±5.7	35.1±4.7	0.0001
Вес, кг	117.3±18.7	105.7±15.0	0.0001
Суммарный клинический балл	12.8±2.0	1.4±1.6	0.0001
Балл по шкале сонливости Epworth	19.0±5.9	5.5±3.2	0.0001
Никтурия, частота			0.001
0	3 (10.3%)	17 (58.6%)	
1-2 раза	5 (17.2%)	12 (41.4%)	
3-4 раза	9 (31.0%)	0	
5 и более раз	12 (41.4%)	0	

Средний уровень дневной сонливости среди субъектов исследования до лечения составлял 19.0±5.6 баллов по шкале сонливости Epworth. На фоне СРАР-терапии оценка дневной сонливости по той же шкале составила 5.5±3.2 балла (p<0.0001) (табл. 33). Как

показали результаты настоящего исследования, исчезновение ночных симптомов в течение первой же ночи CPAP-терапии является главным фактором, обеспечивающим почти двойное повышение приемлемости CPAP-терапии (от 34.1% до 60.4%) после пробного курса CPAP-терапии (глава 7.2).

Как известно, ожирение является мощным фактором риска для СОАС. Средний ИМТ среди субъектов исследования до CPAP-терапии составлял 38.9 ± 5.7 , а вес – 117.3 ± 18.7 кг (табл. 33). На фоне CPAP-терапии средний ИМТ снизился до 35.1 ± 4.7 , а средний вес – до 105.7 ± 15.0 кг ($p < 0.0001$). Снижение веса является крайне актуальным для больных с СОАС, поскольку практически все больные с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС имели ту или иную степень ожирения. Патофизиологические механизмы двунаправленной связи между СОАС и ожирением, а также механизмы снижения веса на фоне CPAP-терапии рассмотрены в обзоре литературы. Chin et al. [450] по результатам компьютерной томографии на уровне пупка показали уменьшение объема висцерального жира после CPAP-терапии. Помимо всех прочих положительных эффектов, снижение веса способствует также уменьшению степени тяжести СОАС [451]. Для лиц с патологическим ожирением, которые пробовали многочисленные методы снижения веса, надежда похудеть на фоне CPAP-терапии является одним из главных мотивов для инициации CPAP-терапии. Факт снижения веса среди субъектов исследования является крайне убедительным свидетельством эффективности CPAP-терапии и одним из главных стимулов, обеспечивающих высокую комплаентность к лечению. Среди субъектов исследования особенно примечательны два следующих примера: мужчина 32 лет, с крайне тяжелой степенью СОАС (ИАГ=84/час), выраженной дневной сонливостью и весом в 147 кг, который за 8 месяцев CPAP-терапии похудел на 37 кг (рис.32). Одновременно со снижением веса практически исчезли как ночная, так и дневная симптоматика, нормализовались показатели артериального давления. На рисунке 32 представлены фотографии больного до и после CPAP-терапии. Другой случай – мужчина 47 лет с частотой апноэ/гипопноэ 80/час и весом 120 кг. В течение 4 месяцев CPAP-терапии больной похудел на 30 кг (рис. 33). У субъектов исследования средняя величина ИМТ статистически значимо снизилась на фоне CPAP-терапии, однако за цифрами средних значений ИМТ скрываются и драматическое снижение веса на 30–40 кг, и снижение

на 5–10 кг, и незначительные изменения веса на 2–3 кг при одинаковой длительности и комплаентности к CPAP-терапии.



Рисунок 32. Пациент 33 лет с крайне тяжелой степенью СОАС (ИАГ=84/час) до CPAP-терапии (вес 147 кг) и через 8 месяцев после CPAP-терапии (вес 110 кг)

Почему у одних больных наблюдается резкое снижение веса, а у других – нет? Ответ на этот вопрос остается открытым. Как было указано выше, СОАС является многофакторной патологией и патофизиологические механизмы, вовлеченные в развитие болезни, многочисленны. Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что ответ на лечение также может быть многообразным. Различный уровень и скорость снижения веса при одинаковой длительности и комплаентности к CPAP-терапии позволяют предположить, что больные по-разному могут отвечать на лечение. Возможно, это отличие может

проявляться не только в скорости и величине снижения веса. Данное предположение требует дальнейших исследований с вовлечением большого количества больных, что позволит провести соответствующий статистический анализ и, возможно, описать различные фенотипы СОАС по результатам ответа на СРАР-терапию. В связи с этим представляется интересным фенотипирование СОАС по ответу на лечение, что выходит за рамки настоящего исследования. Интерес к данному вопросу, возникшему вследствие анализа результатов настоящего исследования, крайне велик. Поиск ответа может стать предметом последующих исследований.



Рисунок 33. Пациент 47 лет с крайне тяжелой степенью СОАС (ИАГ=80/час) до СРАР-терапии (вес 120 кг) и через 4 месяца после СРАР-терапии (вес 90 кг)

Таким образом, результаты настоящего исследования, как и имеющийся мировой опыт, свидетельствуют об однозначной эффективности СРАР-терапии в лечении СОАС.

Обсуждение результатов CPAP-терапии

В результате исследования была выявлена низкая приемлемость (34%) и высокая комплаентность (80%) к долгосрочной CPAP-терапии среди исследуемых больных. Наши данные отличаются от данных ряда стран, где уровень приемлемости выше, чем уровень комплаентности [68]. Возможно, это обусловлено тем, что в этих странах медицина сна и респираторная медицина имеют устоявшиеся традиции, и CPAP-терапия входит в протоколы лечения, в связи с чем врачи и население информированы о CPAP-терапии и не оспаривают ее необходимость и эффективность. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что тяжесть СОАС, определяемая ИАГ, глубиной и длительностью ночной десатурации, а также выраженностью дневной сонливости, является главным фактором, обуславливающим приемлемость CPAP-терапии. Эти данные созвучны с результатами исследований, проведенных в различных лабораториях мира [446, 452, 453]. Однако, среди субъектов настоящего исследования не все больные с тяжелой степенью СОАС были согласны на CPAP-терапию: 58.9% больных, отказавшихся от лечения, имели тяжелое и крайне тяжелое течение болезни со всеми характерными проявлениями СОАС. Данный факт свидетельствует о том, что в условиях Армении тяжесть болезни является не единственным критерием, обуславливающим согласие больного на лечение. Наибольшее число больных (43%), отказавшихся даже от пробного сеанса CPAP-терапии, мотивировали свой отказ неприемлемостью для них данного метода лечения. Ключевым аргументом отказа от CPAP-аппарата было беспокойство о том, как они будут выглядеть или чувствовать себя с аппаратом, насколько аппарат будет мешать их сексуальной жизни и психосоциальному функционированию. Среди отказавшихся от лечения больных 30.3% просто не верили, что данный метод лечения может им помочь. Отсутствие веры в результат лечения вполне объяснимо, поскольку 82% больных, которым была необходима CPAP-терапия, не имели никакого представления о СОАС как о болезни и о CPAP-терапии как о “золотом стандарте” лечения. Изучение причин приемлемости и неприемлемости CPAP-терапии привело к выводу о том, что крайне важна вера в успех лечения и ожидание, что лечение будет эффективным. Такая установка самого больного, имеющая место до инициации лечения,

является важным фактором, обуславливающим приемлемость CPAP-терапии. Важную роль в формировании подобной установки играет общество в целом и медицинская общественность в частности. Опыт настоящего исследования показал, что необходимо проведение образовательных программ, как популярных, так и профессиональных для повышения уровня информированности общества. В рамках настоящего исследования для формирования веры в лечение больные общались друг с другом, делились впечатлениями, просматривали видеозаписи, где лица, получающие CPAP-терапию, рассказывали о результатах лечения.

Преобладающее большинство отказавшихся от лечения больных (87%) составили больные с мало симптоматичным клиническим типом СОАС, у которых болезнь имеет тяжелое течение, а дневная симптоматика отсутствует или слабо выражена. Такие больные, как правило, обращаются в лабораторию сна по настоянию партнеров по кровати в связи с храпом и наличием остановок дыхания во сне. Сами себя они больными не считают, а храп и желание поспать днем рассматривают как вариант нормы. Наличие жалоб, самооценка качества жизни и субъективная перцепция СОАС как болезни не всегда коррелируют с тяжестью болезни, выявленной посредством инструментального обследования. Из этого следует, что субъективная перцепция болезни не всегда отражает объективную тяжесть болезни, в результате чего имеет место расхождение между необходимостью лечения и желанием пациента получать это лечение. Если пациент не ощущает ограничений в повседневной жизни как прямой результат болезни, и его ожидания в плане улучшения ежедневного функционирования низкие, вероятность согласия на CPAP-терапию также низкая. Среди таких больных отсутствие информации о СОАС и его последствиях является главным препятствием для осознания своей болезни и необходимости лечения.

Таким образом, приемлемость CPAP-терапии как метода долгосрочного лечения зависит от множества факторов, как объективных, так и субъективных, в связи с чем приемлемость к терапии трудно предсказать. В определенной степени эту проблему позволяет решить пробный курс CPAP-терапии, дающий пациентам возможность лично убедиться в эффективности лечения и определить, насколько данный метод лечения приемлем для них. О важной роли пробного курса CPAP-терапии свидетельствует сравнение

приемлемости до и после пробного курса терапии. Если без пробного курса приемлемость составила 34.1%, то среди больных, прошедших пробный курс, приемлемость возросла почти вдвое, составив 60.4%. Подобные результаты описали также Popescu et al. [454], по данным которых после пробного курса терапии приемлемость повышается до 73.2%. Исходя из этих данных, можно утверждать, что одним из путей повышения приемлемости к терапии является проведение пробного курса СРАР-терапии.

В связи с почти двойным отличием приемлемости до и после пробного курса СРАР-терапии в нашей действительности есть необходимость ввести понятие приемлемость до и после пробного курса СРАР-терапии. Поскольку согласие на пробный курс есть не что иное, как желание предпринять действия для преодоления болезни, это решение пациентов было определено как “готовность к действию”. При стимуляции готовности к действию повысится число лиц, согласных на пробный курс терапии, и, следовательно, увеличится уровень приемлемости СРАР-терапии. Пробный курс дает возможность на личном опыте убедиться в эффективности СРАР-терапии, что предопределяет ее приемлемость.

Высокая комплаентность к СРАР-терапии среди субъектов исследования, составляющая 80%, была обусловлена наличием выраженной клинической симптоматики у всех больных, получающих СРАР-терапию. Поскольку эти больные длительное время страдали от многочисленных жалоб, особенно от выраженной дневной сонливости, которая не проходила никакими средствами, исчезновение дневной сонливости после первых же ночей терапии было веским стимулом для продолжения лечения. Как известно, исчезновение дневной сонливости – наиболее быстрый и явный эффект СРАР-терапии, который наблюдается после первой же ночи, чем объясняется высокая комплаентность к СРАР-терапии у больных с выраженной дневной сонливостью [455]. В течение первой же ночи терапии исчезает вызванная СОАС никтурия, что также является стимулом для продолжения лечения. Положительная динамика на фоне СРАР-терапии, удовлетворенность лечением не только со стороны самого больного, но и со стороны супруги обеспечили высокий уровень комплаентности к лечению.

Впервые исследование относительно роли супруги в комплаентности к СРАР-терапии провели Baron et al. в 2011 году [456]. Результаты показали, что роль супруги обусловлена

тяжестью СОАС и характером взаимоотношений. Поддержка со стороны супруги в обеспечении комплаентности к СРАР-терапии имела место в основном при тяжелой степени болезни и при низком уровне конфликтов между супругами. В комментарии к данному исследованию McDowell [457] отметил расовую однородность исследуемой группы, что не позволяет экстраполировать эти данные на другие популяции, имея в виду культурные отличия между различными популяциями. Настоящее исследование позволило сделать заключение о роли супруги в лечении больных с СОАС среди местного населения. При этом характер взаимоотношений и наличие конфликтов между супругами не оценивались, но поскольку поддержка со стороны супруги имела место исключительно во всех случаях, можно предположить, что среди исследуемой популяции характер взаимоотношений относительно данного вопроса не играет определяющей роли. Результаты настоящего исследования показали, что супруги играют крайне важную роль в мотивации у больного согласия на диагностику и лечение, а также в обеспечении высокой комплаентности к СРАР-терапии. В этом плане результаты настоящего исследования вносят определенный вклад в вопрос о роли супруги в повышении приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии у мужчин с СОАС. Однако поддержкой со стороны супруги социальная поддержка истощалась. Опыт настоящего исследования показал, что в деле обеспечения приемлемости СРАР-терапии социум играл больше негативную, чем позитивную роль. Об этом свидетельствуют данные о более высокой приемлемости СРАР-терапии среди жителей районов по сравнению с жителями Еревана. Дело в том, что у жителей районов было меньше “советников”, и они прислушивались только к мнению лечащего врача.

В вопросе приемлемости СРАР-терапии помимо социальных важную роль играют также психологические факторы. Результаты настоящего исследования не выявили статистически значимой разницы в депрессивной симптоматике и самооценке качества жизни между больными, приемлющими и не приемлющими СРАР-терапию. Возможно, это обусловлено тем, что больные в обеих группах имели преимущественно тяжелую и крайне тяжелую степень СОАС. Хотя роль психологических факторов в предикции приемлемости СРАР-терапии остается неизвестной [452], Lewis et al. [458] свидетельствуют, что наличие

тревоги и депрессии при инициации CPAP-терапии сопровождается высокой комплаентностью к лечению.

Есть данные, что расовая принадлежность также является предиктором комплаентности к CPAP-терапии [459]. Так, например, выявлено, что комплаентность к терапии у лиц белой расы выше, чем у афроамериканцев [460, 461]. При сравнении данных о приемлемости и комплаентности к CPAP-терапии между различными популяциями необходимо учесть множество факторов, в частности, длительность функционирования лаборатории сна, уровень развития медицины сна как субспециальности, наличие и особенности медицинского страхования, наличие CPAP-аппаратов и доступность их технического обеспечения на рынке, уровень информированности населения и врачей. Только после уравнивания по всем этим параметрам, оставшиеся отличия можно приписывать расовым и культурным особенностям.

Если учесть все проблемы, с которыми пришлось столкнуться при инициации CPAP-терапии в рамках настоящего исследования, а именно – низкую информированность населения о CPAP-терапии, короткую историю деятельности лаборатории сна, наличие финансовых проблем, сложности с приобретением CPAP-аппаратов, то достигнутый уровень приемлемости и комплаентности можно оценить более чем удовлетворительным. Следует отметить, что по мере функционирования лаборатории сна количество больных, получающих CPAP-терапию, увеличивалось, и 44.8% больных, находящихся на долгосрочной CPAP-терапии, приходится на последний год работы лаборатории. Дело в том, что в процессе работы накапливались данные, фотографии и видеоматериалы о результатах CPAP-терапии. Описание конкретных случаев, беседа с людьми, которые рассказывают о результатах CPAP-терапии, оказались значительно эффективнее, чем ссылка на литературные данные и информацию в Интернете. Помимо этого, высокий уровень комплаентности был обусловлен результативностью CPAP-терапии, проявляющейся исчезновением ночной и дневной симптоматики и снижением веса.

До начала функционирования лаборатории сна финансовая сторона вопроса казалась краеугольной. Однако среди субъектов исследования только трое больных мотивировали отказ от лечения отсутствием финансовых средств. Отсутствие статистически значимой

корреляции между приемлемостью СРАР-терапии и финансовым благосостоянием свидетельствует о том, что финансовые вопросы являются не главной помехой и вот почему: во-первых, все медицинские услуги в стране платные, и расходы на диагностику и лечение СОАС вполне соизмеримы с расходами на лечение других серьезных патологий; во-вторых, перед покупкой аппарата больной проходит пробный курс СРАР-терапии и лично убеждается в эффективности лечения; в-третьих, для больного с тяжелой формой СОАС, который долгие годы безуспешно лечился у разных специалистов, СРАР-терапия является “находкой”, которая не только обеспечивает качество жизни, но и освобождает его от необходимости постоянных консультаций и обследований, что в совокупности обходится дороже, чем СРАР-аппарат. Наш опыт созвучен с результатами экономических исследований, подтверждающих финансовую выгоду СРАР-терапии, которые приведены в обзоре литературы. В странах с состоявшимися системами медицинского страхования такие исследования инициируются страховыми компаниями для доказательства экономичности диагностики и лечения СОАС по сравнению с затратами на лечение последствий СОАС. В нашей ситуации своевременная диагностика и СРАР-терапия экономят финансы самого больного, что не менее важно, чем финансовое благосостояние страховых компаний. Остается только, чтобы больной это осознал.

Хотя финансовое благосостояние статистически значимо не влияло на приемлемость СРАР-терапии, тем не менее, 48.3% больных, находящихся на долгосрочной СРАР-терапии, имели высокий уровень доходов. Дело в том, что финансовое благополучие позволяет людям выезжать из страны, консультироваться со специалистами из других стран, общаться с больными, получающими СРАР-терапию, и быть более информированными. Данное обстоятельство, безусловно, играет положительную роль в обеспечении осведомленности населения о данном методе лечения и, как следствие, повышает уровень приемлемости СРАР-терапии.

Исследования, проведенные в различных странах, также свидетельствуют о неоднозначной связи между согласием на СРАР-терапию и финансовым положением. Так, результаты исследования в Китае [69] показали незначимое увеличение приемлемости

CPAP-терапии при бесплатном предоставлении аппарата. Анализ влияния социально-экономического статуса на приемлемость CPAP-терапии у больных с СОАС в Израиле [70] выявил, что низкий социально-экономический уровень, хотя и является препятствием для CPAP-терапии, но скорее обусловлен низкой информированностью этой категории населения о своей болезни и ее последствиях. Среди указанного контингента больных бесплатное предоставление CPAP-аппарата увеличило приемлемость терапии всего на 10%. Эти данные наряду с данными настоящего исследования свидетельствуют о том, что финансовая сторона вопроса не является доминирующей.

Интересным является тот факт, что уровень образования среди субъектов исследования не оказал статистически значимого влияния на приемлемость CPAP-терапии. Более того, 67.9% отказавшихся от лечения имели высшее образование. Как это ни парадоксально, высшее образование сопровождалось высоким уровнем скептицизма к лечению, который трудно было преодолеть ссылками на международные исследования и протоколы. Еще более необъяснимым является имеющийся факт отказа от лечения врачей с тяжелой степенью СОАС.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически не значимом влиянии типа дыхательного аппарата на комплаентность к лечению, что созвучно с имеющимися в литературе данными [462]. Применение автоматического CPAP-аппарата уменьшает уровень подаваемого давления, из чего теоретически следует, что уровень комплаентности должен повыситься, однако на практике этого не наблюдалось. По данным настоящего исследования присоединение увлажнителя к системе не влияет на комплаентность к лечению, в отличие от данных Neil et al. [464], согласно которым при присоединении увлажнителя к CPAP-аппарату увеличивается еженочная длительность CPAP-терапии.

В рамках настоящего исследования для каждого больного подбирался соответствующий режим вентиляции согласно рекомендациям ААМС с учетом сопутствующей патологии дыхания и уровня лечебного давления. Подбирался также наиболее комфортный интерфейс, а при наличии затрудненного носового дыхания

увлажнитель присоединялся с самого начала терапии. Подобный подход обеспечил высокий уровень комплаентности и, возможно, этим частично объясняется отсутствие статистически значимого отличия по уровню комплаентности при различных режимах вентиляции. Достигнутая среди субъектов исследования средняя комплаентность в 80% оценивается как отличный результат, поскольку международный пороговый критерий комплаентности составляет 70%. При этом необходимо также учесть, что это первый опыт долгосрочной СРАР-терапии в Армении, проведенный в условиях всеобщего скептицизма к данному методу лечения как среди общества в целом, так и среди врачей. Ситуация осложнялась также трудностями, связанными с приобретением СРАР-аппаратов, интерфейсов и аксессуаров.

Следует отметить, что вопрос о комплаентности к лечению рассматривается не только при СОАС, но и при любой другой патологии, требующей хронического лечения. Так, например, уровень использования ингаляторных антиастматических препаратов составляет 43-52% [465]. Абстрагируясь от литературных данных, наш собственный опыт также свидетельствует, что далеко не все больные придерживаются оптимального режима фармакотерапии. После такого сравнения данные о приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии кажутся отнюдь не удручающими.

Результаты настоящего исследования позволили разработать и рекомендовать к применению практическую модель для повышения приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии (рис. 34). Главным фактором, предопределяющим приемлемость, является правильный выбор больных, что определяется тяжестью СОАС, частотой апноэ/гипопноэ, длительностью и глубиной ночной десатурации. Однако, как показывают результаты настоящего исследования, тяжесть СОАС не всегда коррелирует с субъективной перцепцией болезни. Помимо этого, больные зачастую не могут осознать связь между своими жалобами и нарушением дыхания во сне, следствием чего является отсутствие готовности к лечению. Для того, чтобы болезнь стала стимулом к действию необходимо осознание влияния болезни на ежедневное функционирование; осознание негативных последствий в случае несвоевременно начатого лечения; осознание барьеров, таких как психоэмоциональные,

социальные и финансовые; осознание пользы лечения и наличие на рынке аппаратов для лечения. Практическое применение данной модели в нашей действительности предполагает целенаправленную и эффективную деятельность для обеспечения функционирования всех компонентов указанной модели, а именно: правильный выбор больных, кому показана CPAP-терапия; создание социальной атмосферы, способствующей осознанию больным необходимости лечения и стимулирующей готовность к действию; минимизация финансового бремени; обеспечение на рынке CPAP-аппаратов. Успех во всех указанных направлениях требует определенных действий со стороны медицинской общественности и общества в целом.

Другим важным компонентом для реализации указанной модели является подготовка и обучение специалистов в области медицины сна и респираторной медицины, поскольку именно квалификация специалиста во многом предопределяет приемлемость и комплаентность к лечению.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали низкую приемлемость и высокую комплаентность к CPAP-терапии среди больных с СОАС в Армении. Приемлемость CPAP-терапии возрастает вдвое после пробного курса CPAP-терапии и становится соизмеримой со средними величинами приемлемости, наблюдаемыми в других лабораториях мира. Значимое влияние на приемлемость оказывают тяжесть СОАС, наличие выраженной дневной и ночной симптоматики, глубокая и длительная ночная десатурация и удовлетворенность от пробного курса CPAP-терапии. Уровень дохода и образования не являются помехой для CPAP-терапии, в то время как психологические факторы и низкая информированность о СОАС среди общества в целом и медицинской общественности, в частности, оказывают негативное влияние на приемлемость лечения. Высокий уровень комплаентности обусловлен тяжестью СОАС, наличием выраженной дневной сонливости и значительным улучшением состояния при регулярном применении CPAP-аппарата.

Правильный выбор типа CPAP-аппарата и интерфейса, своевременное присоединение увлажнителя к системе способствуют высокому уровню комплаентности к CPAP терапии, а автоматическая титрация CPAP-давления позволяет установить адекватный уровень лечебного давления, при котором достигается полная ликвидация обструктивных апноэ во

сне. Следует иметь в виду, что рассчитанная по формуле Hoffstein величина CPAP-давления статистически значимо ниже автоматически титрируемой величины.

Разработанная в результате настоящего исследования модель предлагает пути для повышения приемлемости и комплаентности к CPAP-терапии.

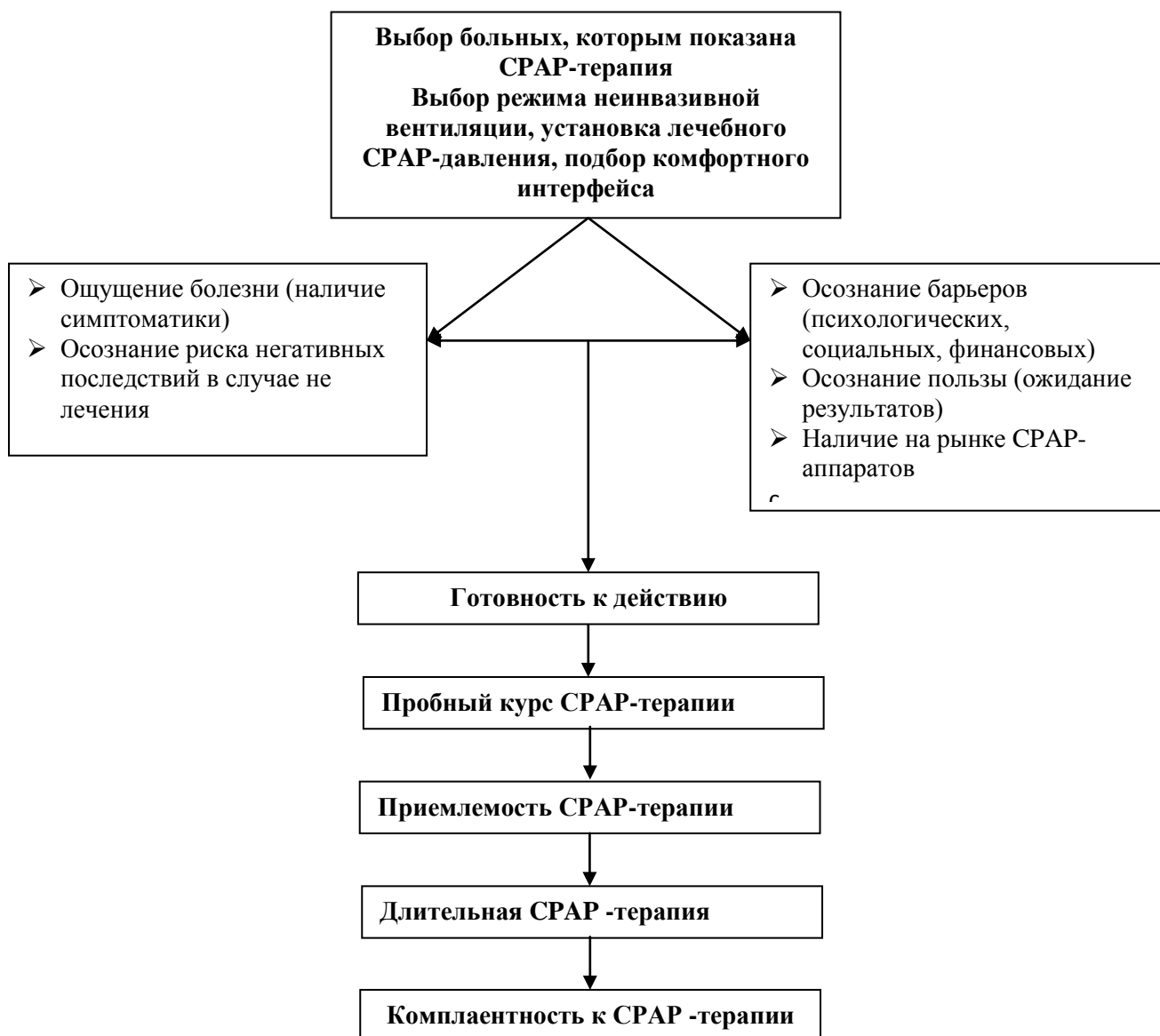


Рисунок 34. Практическая модель для обеспечения приемлемости и комплаентности к CPAP-терапии

Для практической реализации предлагаемой модели важна роль общественности, медицинского сообщества, наличие соответствующей технической базы и квалифицированных специалистов для диагностики и лечения СОАС. Практическая реализация модели будет способствовать повышению приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии, что обеспечит больным с СОАС адекватное лечение, предотвращение развития осложнений и достойное качество жизни.

ГЛАВА 8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБУЛАТОРНОГО МЕНЕДЖМЕНТА БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

8.1. Принятие терапевтического решения по данным респираторной полиграфии

Поскольку портативный мониторинг является главной составляющей амбулаторного менеджмента СОАС вопрос о вынесении терапевтического решения на основе данных респираторной полиграфии имеет важное значение. Необходимо отметить, что установление диагноза и принятие терапевтического решения при СОАС не идентичны, поскольку при одном и том же ИАГ терапевтическая тактика может быть различной. А именно, диагноз СОАС определяется величиной ИАГ, а при вынесении терапевтического решения, помимо ИАГ, учитываются также наличие и выраженность клинической симптоматики, наличие коморбидности/мультиморбидности, желание пациента принимать лечение, приемлемость СРАР-терапии и других видов лечения. Вопрос о том, может ли портативный мониторинг быть надежным руководством для принятия терапевтического решения у больных с СОАС активно обсуждается в литературе [466]. Анализ результатов настоящего исследования позволяет утверждать о наличии трех вариантов терапевтического решения при установлении диагноза СОАС посредством респираторной полиграфии: первый вариант – однозначная рекомендация СРАР-терапии; второй вариант – консультация соответствующих специалистов, наблюдение в динамике, направление на ПСГ, и третий вариант, когда принятие однозначного решения представляется затруднительным, определен как “трудно вынести решение”. Алгоритм принятия терапевтического решения по данным РП представлен на рисунке 35. СРАР-терапия является однозначным и единственно эффективным решением в случае выявления $ИАГ \geq 30$. Частота апноэ/гипопноэ 30 и более предопределяет терапевтическую тактику независимо от наличия клинической симптоматики, коморбидности и мультиморбидности, поскольку апноэ во сне с частотой 30 и более в течение одного часа сна вызывают широкий диапазон патофизиологических

последствий, как об этом было указано в обзоре литературы. При этом, если даже на момент установления диагноза клинической симптоматики и сопутствующих заболеваний нет, то при отсутствии лечения их появление является лишь вопросом времени. Поэтому при выявлении в результате респираторной полиграфии ИАГ \geq 30 независимо от каких-либо других обстоятельств терапевтическое решение является определенным и однозначным – CPAP-терапия. Вопрос о том, согласится ли больной на CPAP-терапию и как обеспечить приемлемость CPAP-терапии, рассмотрен в главе 7.2 настоящего исследования.

Вторую группу больных составили лица с ИАГ в пределах 5-14, которым изначально предлагалась поведенческая терапия (снизить вес, спать на боку, избегать снотворные и седативные антигистаминные), а также лечение заболеваний, способствующих обструкции ВДП во сне, в частности, ЛОР-заболеваний, челюстно-лицевых аномалий и эндокринной патологии. Субъектам этой группы рекомендовалось также динамическое наблюдение для выявления изменений в клинической симптоматике. В случае наличия клинической симптоматики, которую невозможно объяснить результатами РП, необходимо направлять пациента на ПСГ. Следует отметить, что почти половина (48%) субъектов с ИАГ в пределах 5-14 составили женщины, основной жалобой которых был храп. Желание избавиться от храпа не сопровождалось готовностью предпринять действия, которые можно предложить в нашей действительности и каковыми являются хирургическое вмешательство на верхних дыхательных путях и CPAP-терапия. В плане принятия терапевтического решения эта группа больных создает определенные сложности, поскольку человек обращается за лечением, проводится обследование и устанавливается диагноз, а терапевтическое решение на практике не реализуется. В конечном счете проблема не решается, даже если она не представляет угрозу здоровью, а является эстетически неприятным феноменом, как дело обстоит в случае с простым храпом. Наличие на рынке механических приспособлений расширит диапазон медицинской помощи и позволит быть более определенным при вынесении терапевтического решения для этой категории больных.

С теоретической точки зрения терапевтическая тактика по отношению к лицам с величиной ИАГ, находящейся в пределах от 15 до 29, т.е. с СОАС средней тяжести, является однозначной и предполагает CPAP-терапию. Однако, отсутствие выраженной клинической

симптоматики приводит к низкому уровню приемлемости CPAP-терапии в этой группе больных: всего 4 человека из 27 получали длительную CPAP-терапию. В связи с этим, при выявлении ИАГ в пределах 15-29, терапевтическое решение является затруднительным, и эта категория больных может быть определена как “трудно вынести решение”, поскольку болезнь имеет место и ее необходимо лечить, однако больной не приемлет “золотой стандарт” в лечении своей болезни – CPAP-терапию. Для уменьшения количества таких больных необходимо предпринять действия для повышения приемлемости CPAP-терапии, что подробно обсуждалось в главе 7.2. В случае, если CPAP-терапия все же воспринимается как неприемлемый метод лечения, рекомендуются те же действия, что и больным с ИАГ=5-14, т.е. поведенческая терапия, консультации специалистов и наблюдение в динамике. Наличие на нашем рынке механических устройств, таких как внутриротовые приспособления, генераторы отрицательного давления (Winx device), стимуляторы гипоглоссального нерва (Apnex, Roseville, MN; Inspire, MapleGrove, MN) обеспечат широкий диапазон терапевтического выбора и альтернативу CPAP-терапии. Подобная альтернатива необходима также для больных с легкой степенью СОАС и простым храпом.

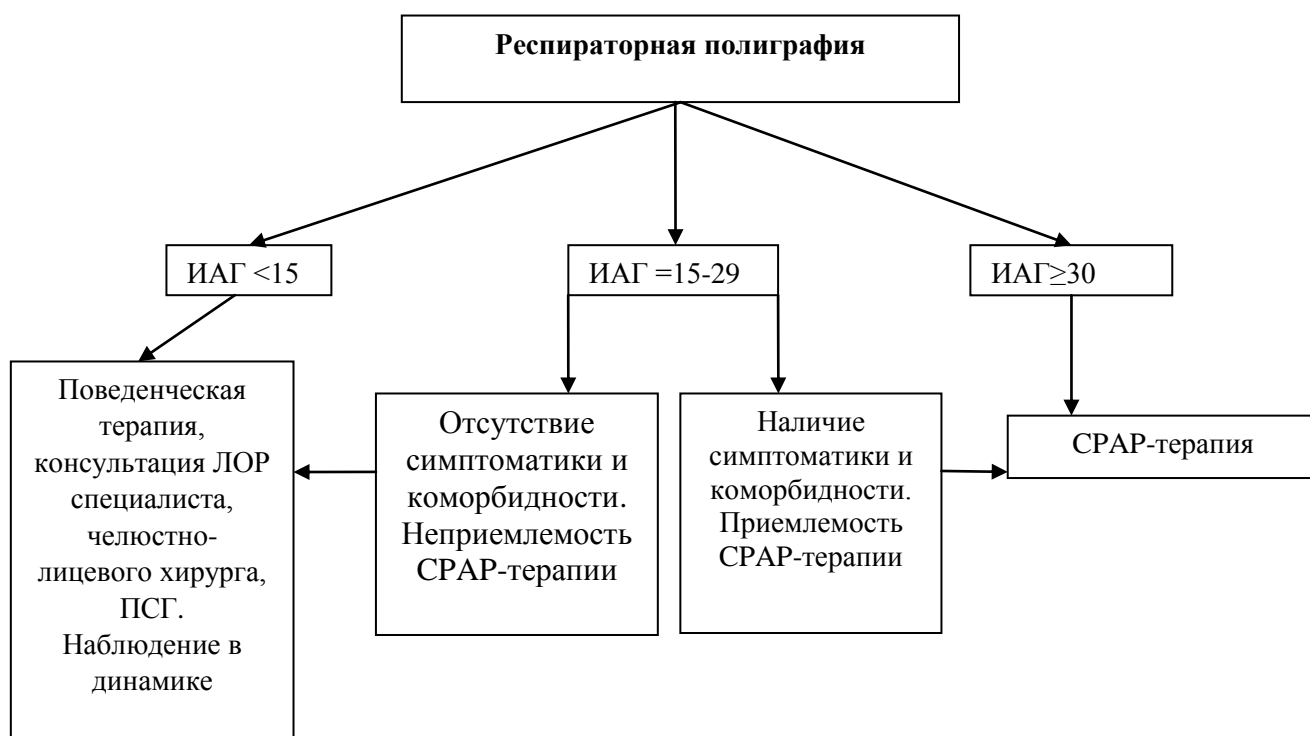


Рис. 35. Алгоритм принятия терапевтического решения по данным респираторной полиграфии

Таким образом, по данным респираторной полиграфии терапевтическое решение является определенным при $\text{ИАГ} \geq 30$. Выявление $\text{ИАГ} \geq 30$ посредством респираторной полиграфии свидетельствует о том, что в действительности ИАГ может быть выше при проведении исследования посредством ПСГ. Как известно, при ПСГ количество апноэ/гипопноэ делится на длительность сна, а при РП – на длительность исследования, которая, как правило, дольше длительности сна. В связи с этим величина ИАГ, полученная в результате РП, меньше величины ИАГ, полученной посредством ПСГ, т.е. РП недооценивает величину ИАГ, в связи с чем при получении $\text{ИАГ} \geq 30$ в результате РП следует предположить, что в действительности ИАГ выше, из чего следует, что назначение СРАР-терапии является неоспоримой и однозначной необходимостью. Вышеизложенное позволяет утверждать следующее: для того, чтобы в результате обследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне посредством РП иметь определенное и однозначное терапевтическое решение РП рекомендуется проводить у лиц с высокой вероятностью наличия $\text{ИАГ} \geq 30$, т.е. СОАС тяжелой степени. Вопросу о том, каким образом можно прогнозировать наличие СОАС тяжелой степени и рассчитать возможную величину ИАГ, посвящена глава 5. В результате настоящего исследования разработана клиническая прогностическая модель, которая позволяет выявить лиц с тяжелой степенью СОАС, и выведена формула, посредством которой можно рассчитать возможную величину ИАГ. Результаты настоящего исследования показали также 100% чувствительность и отрицательную прогностическую значимость Берлинского опросника в выявлении СОАС тяжелой степени, тем самым доказав валидность Берлинского опросника в выявлении СОАС тяжелой степени среди местного населения. Из указанного следует, что применение БО, клинической прогностической модели и формулы расчета ИАГ позволяет выбрать контингент больных, для которых по данным РП возможно вынести однозначное терапевтическое решение, т.е. определить оптимальную терапевтическую тактику.

Респираторная полиграфия является неинвазивным методом исследования, и наличие всего назальной канюли, пульсоксиметра и записывающего устройства делает исследование минимально дискомфортным для пациента и в меньшей степени влияет на сон, чем ПСГ. В этом плане РП не противопоказана никому и может дать представление о наличии и степени

выраженности нарушений дыхания во сне в любом случае. Необходимо отметить, что РП не должна применяться в качестве диагностического метода с целью выявления нарушений сна, не связанных с дыханием. Строгая рекомендация о применении РП у лиц с высокой вероятностью наличия СОАС основана на возможности вынесения более определенного и эффективного терапевтического решения после получения результата РП у этого контингента больных. При этом необходимо также отметить, что проведение диагностического обследования посредством “золотого стандарта” – полисомнографии не исключает наличие контингента “трудно принять решение”.

Для проведения обследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне посредством РП, врач, ответственный за оформление заключения, в обязательном порядке должен иметь опыт работы в лаборатории сна с применением полной ночной полисомнографии и должен владеть навыками ручного анализа записи респираторных показателей, поскольку автоматическому анализу в обязательном порядке должен следовать ручной анализ.

Таким образом, в основе выбора метода обследования на предмет наличия нарушений дыхания во сне лежит не только вопрос о том, имеется ли у обследуемого СОАС или нет, но и возможность принятия эффективного и приемлемого терапевтического решения по ведению каждого конкретного больного. Результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение о том, что терапевтическое решение, основанное на данных РП, является максимально определенным и приемлемым у больных с высокой вероятностью наличия СОАС. Помимо этого, результаты настоящего исследования дают конкретные рекомендации по выбору лиц с высокой вероятностью наличия СОАС, т.е. того контингента больных, у которых применение РП в качестве диагностического теста позволит вынести однозначное терапевтическое решение.

8.2. Амбулаторный менеджмент больных с высоким риском наличия СОАС

Настоящее исследование преследует цель оценить эффективность тактики амбулаторного менеджмента больных с СОАС в Армении, в условиях с ограниченными финансовыми, техническими и профессиональными ресурсами в плане диагностики и лечения нарушений дыхания во сне. Необходимость в амбулаторном ведении больных с СОАС возникла не только в связи с ограниченными ресурсами. Дело в том, что во всем мире наблюдается тенденция к изменению принципа ведения больных с СОАС. Инициаторами этих изменений являются именно страны, где медицина сна имеет традиции нескольких десятилетий, и функционируют многочисленные лаборатории сна, а диагностика и лечение СОАС являются частью рутинной медицинской практики. В этих странах за последние годы наблюдается резкая перегруженность лабораторий сна, в связи с чем образуются длинные очереди на исследование, и лечение откладывается на месяцы и даже годы. Причин для подобной ситуации несколько: высокая стоимость и техническая сложность “золотого стандарта” в диагностике СОАС – полисомнографии; широкая распространенность СОАС; необходимость ранней диагностики и рано начатого лечения с целью предотвращения грозных осложнений; рост ожирения во всем мире, приводящий к еще большему увеличению числа больных с СОАС. В связи с вышеизложенным, а также вследствие прогрессирующего увеличения затрат на диагностику и лечение СОАС, в мире намечаются тенденции к изменению тактики ведения больных с СОАС. Flemons et al. [57], исследуя ситуацию с доступом к диагностике и лечению больных с подозрением на СОАС в Объединенном Королевстве, Бельгии, США, Австралии и Канаде, пришли к заключению, что ресурсы в указанных странах недостаточны для обеспечения потребности в диагностике и лечении СОАС. В Объединенном Королевстве две трети диагностических исследований проводятся только посредством пульсоксиметрии, 20% – с применением портативного мониторинга, 50% всех исследований проводится в домашних условиях, и лишь в 10% случаев применяется ПСГ. Очереди на исследование длятся от 7 до 60 месяцев, при этом государство полностью покрывает расходы на диагностику и лечение. Очереди на

исследование в США длится от нескольких недель до года, большую часть составляет ПСГ с CPAP-титрацией в течение одной ночи, что является следствием высокой стоимости раздельного исследования и ограниченных финансовых ресурсов [57]. В результате длительной очереди на обследование лечение СОАС запаздывает. В связи с этим, а также учитывая однозначную эффективность CPAP-терапии в ликвидации апноэ и его последствий, некоторые исследователи предлагают проводить диагностику СОАС посредством CPAP-терапии [467, 468]. Логика такого подхода заключается в следующем: если в результате CPAP-терапии симптомы исчезают, следовательно, они вызваны СОАС, и диагноз СОАС подтверждается. Такая идея возникла в связи с перегруженностью лабораторий сна, когда больные вынуждены слишком долго ждать очереди на обследование. В Швейцарии больным во время ожидания очереди на ПСГ была назначена пробная CPAP-терапия в течение 2 недель [467]. Возможность такого подхода авторы аргументировали безусловной эффективностью CPAP-терапии в лечении СОАС и отсутствием серьезных побочных эффектов. Подобный пробный курс CPAP-терапии показал чувствительность 80%, специфичность 97%, ППЗ – 97%, ОПЗ – 78% в выявлении СОАС. Авторы оценили такую тактику как новый подход к диагностике СОАС. Загруженность лабораторий сна в США также привела к идее сокращения принципа обследования на предмет наличия СОАС. Drummond et al. [468] провели исследование по эмпирической автоматической титрации CPAP-давления у больных с высокой вероятностью наличия СОАС во время ожидания очереди на ПСГ. Результаты показали значительное уменьшение дневной сонливости и улучшение качества жизни у этих больных.

Таким образом, в странах, занимающих ведущее положение в области медицины сна, возникает необходимость в изменении подхода к ведению больных с СОАС, и на первый план выходит тактика амбулаторного менеджмента СОАС. В настоящее время предлагаются различные подходы к амбулаторному ведению больных с СОАС, некоторые из которых остаются на уровне единичных исследований и не могут служить руководством к действию. Помимо этого, эксперименты допустимы для стран с устоявшимися традициями медицины сна. В наших же условиях ситуация требует работы четко по протоколам, в связи с чем

инструментальное подтверждение является обязательным компонентом в тактике ведения больных с СОАС.

Диагностика СОАС посредством портативного мониторинга широко применяется в Европейских странах, где до 71.4% диагностических исследований на предмет СОАС и анализ эффективности лечения проводятся посредством портативного мониторинга [58]. Хотя на сегодняшний день официальные протоколы в США ограничивают применение портативных мониторов, по мнению Drummond et al. [468] намечающееся в ближайшее время покрытие страховыми компаниями стоимости портативного мониторинга может радикально изменить ситуацию и в США. Важным обстоятельством, обуславливающим возможность реализации тактики амбулаторного менеджмента, является специфика СОАС как болезни, позволяющая проводить клиническое прогнозирование и оценку риска наличия болезни. Эффективность тактики амбулаторного менеджмента доказана множеством исследований. В частности, Rosen et al. [61] в результате мультицентрового рандомизированного исследования, проведенного в семи аккредитованных со стороны ААМС центрах сна США, показали, что стратегия портативного мониторинга с последующей автоматической титрацией в домашних условиях не уступает проведенной в условиях лаборатории ПСГ в плане приемлемости, комплаентности к терапии и результатов лечения. Milgrew et al. [469] в рандомизированном исследовании, проведенном в Канаде, выявили, что у больных с высокой вероятностью наличия апноэ во сне ПСГ в диагностике СОАС не имеет преимуществ по сравнению с портативным мониторингом. В результате исследования, проведенного в Испании, Andreu et al. [62] рекомендуют проводить исследование больных с высоким риском наличия СОАС в домашних условиях посредством портативного мониторинга и автоматической титрации, что не уступает результатам исследования в условиях лаборатории посредством ПСГ. Berry et al. [378] показали, что портативный мониторинг и автоматическая CPAP-титрация имеют те же результаты относительно комплаентности к CPAP-терапии и клинических результатов лечения, что и исследование посредством ПСГ. Основываясь на данных указанных и ряда других исследований, ААМС рекомендует для больных с высоким риском наличия СОАС применять тактику амбулаторного менеджмента [283]. Данная тактика с целью диагностики

СОАС предлагает проведение клинического прогнозирования СОАС и портативный мониторинг. Следующим важным этапом в амбулаторном менеджменте СОАС является автоматическая титрация лечебного СРАР-давления в домашних условиях, что является приемлемым и эффективным методом по сравнению с титрацией в условиях лаборатории с применением ПСГ [283], в связи с чем ААМС для определения лечебного СРАР-давления рекомендует автоматическую СРАР-титрацию [376].

Таким образом, имеется определенный международный опыт применения амбулаторного менеджмента больных с СОАС. Однако, ААМС считает необходимым проведение дальнейших исследований в различных странах мира по изучению эффективности амбулаторного менеджмента с целью разработки новых рекомендаций по ведению больных с высоким риском наличия СОАС [60]. Учитывая это обстоятельство, в рамках настоящего исследования была применена тактика амбулаторного менеджмента, которая позволила оценить эффективность амбулаторного ведения больных с СОАС в условиях Армении. Условия эти особенны тем, что на обследование и лечение обращаются преимущественно лица с тяжелой степенью болезни. В таких случаях правильная оценка состояния больного позволяет выявить высокий риск наличия СОАС, при котором тактика амбулаторного менеджмента является особенно целесообразной. Главным критерием эффективности тактики амбулаторного менеджмента служит результат лечения, который является конечной целью любой диагностической и лечебной тактики.

Примененная в рамках настоящего исследования тактика амбулаторного менеджмента включала следующие этапы:

- первый этап – оценка риска наличия СОАС и клиническое прогнозирование СОАС;
- второй этап – портативный мониторинг, позволяющий доказать факт наличия СОАС и определить степень его тяжести;
- третий этап – принятие терапевтического решения, на основании на данных респираторной полиграфии;
- четвертый этап – автоматическая титрация лечебного СРАР-давления и пробный курс СРАР-терапии;
- пятый этап – длительная СРАР-терапия.

Для осуществления первого этапа применялся Берлинский опросник, который показал высокую чувствительность и специфичность в выявлении лиц с высоким риском СОАС среди местного населения (Глава 6.1). Инструментальное исследование проводилось посредством респираторного полиграфа для портативного мониторинга ApneaLink, ResMed. После подробного инструктажа больные самостоятельно и без затруднений устанавливали диагностическое устройство для портативного мониторинга в домашних условиях. Проведение респираторной полиграфии в домашних условиях доказало техническое удобство, простоту в применении и безупречное функционирование применяемого устройства. Из 108 больных лишь двоим пришлось повторить исследование в связи с неправильной установкой диагностического устройства. На основе данных РП с учетом клинической симптоматики и наличия коморбидности/мультиморбидности принималось терапевтическое решение для каждого конкретного больного. Алгоритм принятия терапевтического решения представлен на рисунке 35 и рассмотрен в главе 8.1. При выявлении в результате респираторной полиграфии СОАС средней и тяжелой степени больным рекомендовалось проведение пробного курса CPAP-терапии с автоматической титрацией CPAP-давления в домашних условиях. Автоматическая CPAP-титрация в домашних условиях, также как и диагностика посредством респираторного полиграфа ApneaLink, не создавали технических проблем, что является результатом безупречного технического функционирования используемого в процессе исследования оборудования и аналитических систем.

На рисунке 36 приведена схема амбулаторного менеджмента больных с СОАС, применение которой позволило оценить эффективность подобной тактики в местных условиях, выявить препятствия в ходе ее реализации и показать пути их преодоления. Для того чтобы схема амбулаторного менеджмента действовала необходимо выявление больных с высоким риском наличия СОАС, что является прерогативой врачей различного профиля, к которым обращаются больные с СОАС в надежде получить объяснение своим многочисленным жалобам. Будучи респираторной патологией, СОАС проявляется разнообразной симптоматикой, в связи с чем больные обращаются к специалистам различного профиля, среди которых на первом месте находятся кардиологи [50]. В связи с

высокой частотой сердечно-сосудистых проявлений некоторые исследователи определяют СОАС как “респираторный синдром с многочисленной сердечно-сосудистой манифестацией” [201]. Однако, как образно высказались известные исследователи Bakker et al. [470], СОАС все еще остается “слоном в приемной кардиолога”, неприметным и игнорируемым даже в самых очевидных случаях. Опыт настоящего исследования также показал крайне низкую информированность врачей относительно СОАС, что является главной помехой для инициации диагностики и лечения СОАС. Вторая сложность на пути реализации тактики амбулаторного менеджмента возникала на этапе необходимости инструментального обследования и установления диагноза. И, наконец, третья сложность была связана с инициацией лечения. Как на этапе инструментального обследования, так и при обсуждении необходимости лечения главная помеха заключалась в отсутствии со стороны больного готовности к действию. Таким образом, апробация схемы амбулаторного менеджмента больных с СОАС на местной популяции показала, что основной помехой для ее функционирования является низкая информированность врачей о нарушениях дыхания во сне и отсутствие готовности к действию со стороны больных. Следовательно, для приведения схемы в действие необходимо повысить уровень информированности врачей и стимулировать готовность к действию у больных. Как известно, эффективность стратегии ведения больных оценивается по результатам лечения. Реализация алгоритма амбулаторного менеджмента в полной мере, т.е. с включением пробного курса СРАР-терапии, показала, что 60.4% вовлеченных в исследование больных получали оптимальное для их болезни лечение – СРАР-терапию с комплаентностью к лечению в 80%. При исключении из алгоритма пробного курса СРАР-терапии конечная цель, т.е. долгосрочная СРАР-терапия, была достигнута лишь у 34.1% больных. Таким образом, при полной реализации тактики амбулаторного ведения больных приемлемость терапии составила 60.4%, а комплаентность – 80%. Это достаточно хорошие показатели, соизмеримые со средними результатами, полученными в различных лабораториях мира, где приемлемость и комплаентность колеблются в широких пределах от 40 до 100% [67-70, 445, 446]. Полученные результаты свидетельствует об эффективности тактики амбулаторного менеджмента больных с СОАС в

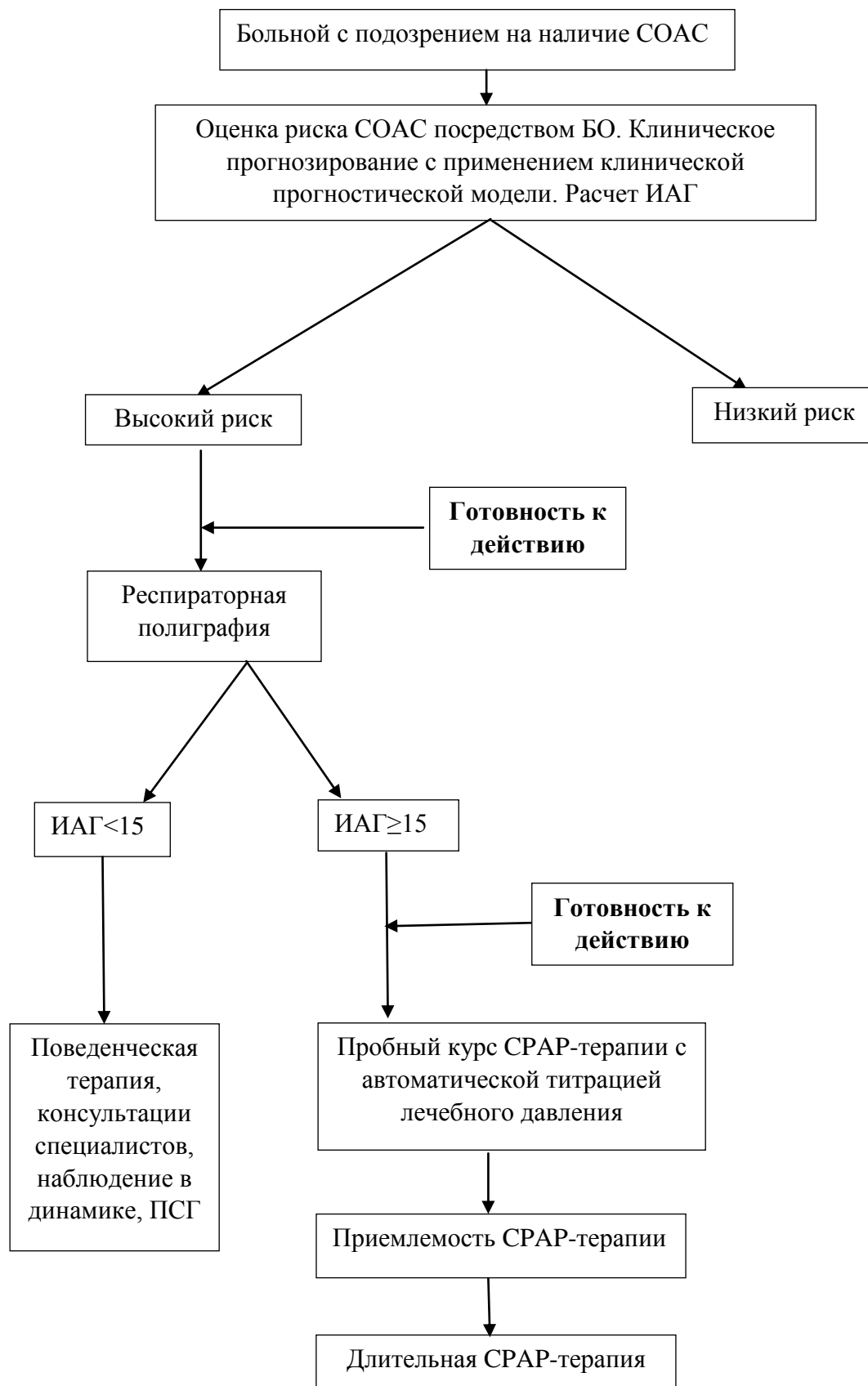


Рисунок 36. Схема амбулаторного менеджмента больных с подозрением на наличие СОАС

местных условиях. Однако, за период времени в четыре года и восемь месяцев тактика амбулаторного менеджмента была применена всего к 108 пациентам, обратившимся в лабораторию сна самостоятельно или по направлению. Между тем, по данным популяционного исследования 49% мужчин и 37% женщин имеют высокий риск наличия СОАС. При сопоставлении числа обследованных и получающих лечение больных с числом лиц, имеющих высокий риск СОАС, становится очевидным, что преобладающее большинство больных с СОАС остаются недиагностированными и нелеченными.

Таким образом, главной помехой для реализации тактики амбулаторного менеджмента является низкая выявляемость больных с высоким риском наличия СОАС, к которым применима данная тактика. Если в западных странах проблему создает перегруженность лабораторий сна, то в нашем случае основная проблема заключается в ее недогруженности. В обоих случаях страдает больной, поскольку в первом случае лечение откладывается на неопределенное время, а во втором – болезнь не выявляется, и, следовательно, не лечится. Другой помехой для реализации амбулаторного менеджмента больных с СОАС является отсутствие со стороны больных готовности к действию, что является проблемой не только медицинской, но и социальной. В современном мире социуму и средствам массовой информации придается первостепенное значение в формировании поведения в отношении здоровья [471]. В связи с этим необходимо активное вовлечение профессионалов и средств массовой информации в освещение обсуждаемой проблемы.

Применение тактики амбулаторного менеджмента в местных условиях показало ее достаточную эффективность, в связи с чем она может быть рекомендована к применению в подобных условиях с ограниченными финансовыми, техническими и профессиональными ресурсами и низкой информированностью общества о проблеме. Поскольку результаты настоящего исследования выявили, что среди населения Армении каждый второй мужчина и каждая третья женщина имеют высокий риск СОАС, тактика амбулаторного менеджмента просто жизненно необходима для нашей действительности. Эти данные свидетельствуют о том, что если бы все лица, которым необходимо обследование на предмет наличия СОАС, действительно прошли бы обследование, то и в нашей Республике не хватило бы ресурсов, ни технических, ни профессиональных. Следовательно, помимо образовательных программ

необходимо также техническое обеспечение и подготовка квалифицированных специалистов для диагностики и лечения больных с СОАС в соответствии с принятыми в мире стандартами.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют утверждать следующее: амбулаторный менеджмент является эффективной тактикой ведения больных с высокой вероятностью наличия СОАС, а своевременное выявление больных с высоким риском наличия СОАС и поощрение у них готовности к действию обеспечивает эффективное лечение СОАС с достижением уровня приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии, соизмеримого с данными, полученными в различных лабораториях мира. Анализ результатов применения амбулаторного менеджмента больных с подозрением на СОАС позволяет рекомендовать внедрение тактики амбулаторного ведения больных с высоким риском наличия СОАС в клиническую практику с указанием условий, предопределяющих успешную инициацию и реализацию этой тактики. Внедрение в клиническую практику тактики амбулаторного менеджмента обеспечит раннее выявление и инициацию лечения СОАС, что будет способствовать предотвращению развития грозных осложнений и обеспечит достойное качество жизни больным с СОАС. Успешное применение тактики амбулаторного менеджмента в Армении может быть полезной информацией при разработке новых протоколов по ведению больных с высоким риском наличия СОАС в условиях с ограниченными ресурсами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование является завершающим этапом пути, который начался для автора с 2001 года, когда будучи на усовершенствовании в Израиле в клинике Тель-Ашомер автор впервые получил информацию о нарушениях дыхания во сне. Заинтересованность этой темой повлекла за собой стажировку в лаборатории сна при Афинском Медицинском Университете. Вовлечение в процесс диагностики и лечения больных с СОАС, работа с большим количеством тяжелых больных и небывалая перегруженность лаборатории сна вызвали естественный вопрос о том, а что же делают больные с апноэ в Армении? Кто занимается ими, как и где они лечатся?

Одержимость этой проблемой привела к созданию первой в Армении лаборатории сна в июне 2008 года на средства автора при Научно-медицинском центре “Сурб Нерсес Мец” (ныне Медицинский центр “Измайрян”). На начальном этапе функционирования лаборатории пришлось столкнуться с рядом проблем, главной из которых оказалась тотальная неосведомленность общества и врачей о нарушениях дыхания во сне. С целью изменения ситуации были проведены выступления по телевидению, публикации в местной профессиональной прессе, лекции для врачей. Была организована также первая в Армении международная конференция, посвященная проблеме нарушений дыхания во сне и наиболее тяжелой форме этих нарушений – синдрому обструктивного апноэ сна.

Больные с СОАС составляют основной контингент лабораторий сна во всем мире. Синдром, известный человечеству издревле своим классическим проявлением в виде храпа, с научной точки зрения впервые был описан в 60-х годах XX века и оказался весьма распространенной и актуальной проблемой для человечества. Накопление популяционных исследований о связи между храпом и сердечно-сосудистыми заболеваниями вызвало необходимость в инициации проспективных исследований по выявлению последствий нелеченого апноэ. Результаты этих исследований доказали причинно-следственную связь между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, что дало право определить СОАС как “респираторную патологию с многочисленной сердечно-сосудистой манифестацией”.

Было также доказано предотвращение фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при рано начатом лечении. Дальнейшие исследования выявили причинно-следственную связь между СОАС и диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, эректильной дисфункцией, нарушением когнитивной функции, нарушением иммунной системы и дорожно-транспортными происшествиями. На основании исследований последних лет было выдвинуто предположение, что СОАС является фактором риска для развития смертельной триады – сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и злокачественных новообразований. Накопленные доказательные факты о грозных осложнениях СОАС и предотвращении этих осложнений при своевременно начатом лечении привели к увеличению числа лабораторий сна во всем мире, работа которых регулируется протоколами ведущего института в области медицины сна – Американской Академией Медицины Сна. Протоколы ААМС определяют тактику ведения больных с СОАС во всем мире.

Учитывая вышеизложенное, возникла насущная необходимость создания лаборатории сна в Армении, что позволило проводить диагностику и лечение СОАС среди местного населения в соответствии с международными стандартами. В первое время работы лаборатории пришлось столкнуться с определенными трудностями в плане скептицизма и недоверия как среди населения, так и среди врачей. Это вызывало откровенное удивление, поскольку мир на протяжении нескольких десятилетий успешно занимается диагностикой и лечением СОАС. Оставалось лишь применить мировой опыт на месте. Трудности на этом пути имели как объективный, так и субъективный характер. Дело в том, что сама природа СОАС такова, что больному и неосведомленному врачу трудно предположить, что многочисленные проблемы со здоровьем могут быть связаны со сном. Помимо этого, основные проявления СОАС в виде храпа и желания поспать днем зачастую рассматриваются как вариант нормы или даже как показатели здорового образа жизни. Другая сложность возникала в связи с “непривычностью” СРАР-терапии. Это неудивительно, поскольку СРАР-терапия оказалась “странным методом” лечения не только для местного населения, но и на заре ее применения для лечения СОАС. Однако, в связи с практически стопроцентной эффективностью СРАР-терапии в ликвидации апноэ и его

последствий, мир быстро прошел путь от “странного метода” лечения к “золотому стандарту”. Нам всего лишь следует идти в ногу со временем.

С этой целью, а также для обеспечения диагностики и лечения СОАС среди местного населения было инициировано настоящее исследование. В первую очередь было необходимо выявить распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении, что позволило бы реально представить бремя СОАС и озвучить актуальность диагностики и лечения СОАС среди местного населения. В условиях Армении, где на момент инициации исследования функционировала всего лишь одна единственная лаборатория сна, а также в условиях низкой информированности населения и врачей о СОАС и ограниченных финансовых возможностей в качестве оптимальной тактики для реализации поставленной цели было выбрано применение опросника. Из многочисленных опросников, разработанных на различных популяциях с целью оценки симптомов и факторов риска СОАС, выбор остановился на Берлинском опроснике, который по результатам мета-анализа является самым широко используемым опросником в мире с доказанной валидностью на различных популяциях и в специфических группах больных. Помимо БО была использована также Шкала сонливости Epworth, по которой оценивается наличие и степень дневной сонливости – кардинального симптома СОАС. Для самооценки качества жизни был применен опросник SF-8, а для оценки наличия депрессивной симптоматики – Шкала депрессии Zung. Задавались также вопросы относительно наличия инсомнии, хронических болезней, приема лекарств, курения и осведомленности о том, что храп может быть симптомом серьезной болезни.

В результате опроса 1500 жителей Республики было выявлено, что 43.7% респондентов, из них 49.3% мужчин и 37% женщин, имеют высокий риск наличия СОАС. Высокий риск СОАС выявлен у 44.7% жителей столицы и 35.7% жителей районов. Полученные данные свидетельствуют о том, что распространенность симптомов и факторов риска СОАС среди населения Армении достаточно высока. Результаты настоящего исследования были сравнены с данными, полученными в результате телефонного опроса населения города Еревана, проведенного Zelveian P. et al. В качестве инструмента для оценки риска наличия СОАС также был использован Берлинский опросник. Высокий риск СОАС

был выявлен у 32.7% опрошенных. Следует отметить, что настоящее и цитируемое исследования отличаются методикой сбора материала и составом опрошенного контингента. В настоящем исследовании опрос проводился лично автором при непосредственном контакте с респондентами в присутствии членов их семьи и родственников, что повышало достоверность собираемой информации относительно храпа, остановок дыхания во сне, а также веса и роста. Помимо отличий в методике опроса, имеются также отличия в основных характеристиках субъектов опроса. В частности, в настоящее исследование помимо жителей Еревана были вовлечены также жители различных районов Республики, субъекты настоящего исследования были старше по возрасту, имели более высокий индекс массы тела и число субъектов с ожирением среди них было на 12% больше. Важным представляется тот факт, что среди субъектов настоящего исследования число мужчин несколько превышало число женщин, в то время как среди субъектов исследования Zelveian P. et al. количество опрошенных женщин почти вдвое превышало количество опрошенных мужчин. Отличия в методике проведения опроса и в составе опрошенного контингента объясняют разницу между результатами двух исследований, которые свидетельствуют о широкой распространенности симптомов и факторов риска СОАС среди местного населения.

Риск СОАС, оцененный по БО среди населения США, Европы и Ирана составляет 35.5%, 26.3% и 27.3% соответственно. Одним из возможных объяснений высокого риска СОАС среди опрошенного населения Армении является высокий процент лиц с ожирением: по данным настоящего исследования 37.3% местного населения имеют ожирение, определяемое как ИМТ, равное и более 30, по сравнению с 27.9% и 17.2% среди опрошенных в США и Европе и 8.7% среди субъектов исследования в Иране.

Риск наличия СОАС достигает максимума в возрасте 50-69 лет и уменьшается после 70 лет. Подобная тенденция наблюдается у обоих полов. Женщины до 50 лет менее подвержены риску СОАС, чем мужчины, однако после 50 лет эта разница нивелируется, и риск наличия СОАС между полами выравнивается. Эти данные опровергают представление о СОАС как о типично мужской патологии.

Высокий риск СОАС, выявленный по БО, сопровождался высоким уровнем коморбидности, мультиморбидности и частым приемом лекарств. Наиболее

распространенной патологией среди респондентов с высоким риском СОАС была артериальная гипертензия. Каждый пятый мужчина указывал, что почти каждый день засыпает за рулем автомобиля, что свидетельствует о необходимости опроса водителей на предмет наличия СОАС. Несмотря на высокую распространенность симптомов СОАС среди опрошенного населения, 70.8% не имело представления о том, что храп может быть признаком серьезной болезни.

Таким образом, результаты популяционного исследования показали, что каждый второй мужчина и каждая третья женщина получают реальную пользу от оценки на предмет наличия СОАС. Польза эта заключается в том, что при своевременном выявлении и рано начатом лечении предотвращаются грозные осложнения, в том числе и дорожно-транспортные происшествия, исчезают связанные с СОАС многочисленные жалобы, улучшается качество жизни не только больного, но и партнера по кровати. Полученные результаты позволяют утверждать о высокой распространенности симптомов СОАС среди населения Армении и о необходимости повышения информированности населения и врачей, о том, что храп может быть признаком серьезной болезни. Ввиду высокой распространенности симптомов и факторов риска СОАС является крайне актуальным внедрение в рутинную клиническую практику опроса на предмет наличия СОАС, а также создание технических возможностей и обучение специалистов для своевременной диагностики и лечения больных с СОАС.

Вторая часть исследования представляет собой клиническое исследование в условиях лаборатории сна. Интересным представляется тот факт, что за период проведения исследования, а именно, за 4 года и 8 месяцев в лаборатории сна было обследовано 108 человек. При этом в течение первого года лаборатория, в рамках которой проводилось настоящее исследование, была единственной в Республике лабораторией сна. Сопоставляя результаты популяционного исследования, согласно которым 43.7% населения Армении имеет высокий риск наличия СОАС, с количеством обследованных и получающих СРАР-терапию больных, можно заключить, что несмотря на широкую распространенность симптомов и факторов риска среди местного населения СОАС остается

недиагностированной патологией, и лишь единицы получают соответствующее мировым стандартам лечение.

Клиническое исследование показало, что больше половины больных, обращающихся в лабораторию сна, составляют больные с тяжелой и крайне тяжелой степенью СОАС с выраженной клинической симптоматикой и высоким уровнем коморбидности и мультиморбидности. Эти данные позволяют утверждать, что в нашей действительности за помощью обращаются преимущественно больные с уже развившимися осложнениями. При этом мировой опыт свидетельствует, что крайне важно вовремя диагностировать и лечить СОАС, поскольку ранняя диагностика и рано начатое лечение предотвращают усугубление тяжести болезни и развитие осложнений. Теоретические аспекты такого подхода вполне понятны и доказаны, однако опыт настоящего исследования показал, что осуществить подобную тактику на практике среди местного населения не так просто. Дело в том, что даже больные с тяжелой формой СОАС и очевидной клинической симптоматикой отказываются от диагностики и лечения. Еще сложнее обстоит дело с больными с мало симптоматичным клиническим типом СОАС, когда болезнь имеет место, патофизиологические механизмы уже задействованы и развиваются осложнения, однако клиническая симптоматика не столь ярко выражена, в связи с чем СОАС не ограничивает ежедневное функционирование человека, и, следовательно, не воспринимается как болезнь. В определенном смысле СОАС можно назвать коварной болезнью, поскольку для нее характерна диссоциация между субъективной перцепцией болезни и объективной ее тяжестью. Отсутствие ощущения болезни вызывает отсутствие готовности к действию, в результате чего болезнь остается нелеченной и проявляется уже осложнениями. В подобной ситуации решающую роль для мотивации готовности к действию у больных играют информированность общества и в особенности медицинской общественности об апноэ во сне и о крайней важности ранней диагностики и лечения.

Результаты клинического исследования показали, что среди субъектов, обратившихся с целью обследования на предмет наличия СОАС, преобладают мужчины среднего возраста, для которых характерно наличие общего, центрального и парафарингеального ожирения. В преобладающем большинстве случаев у мужчин был выявлен СОАС тяжелой и крайне

тяжелой степени. Среди субъектов исследования с легкой степенью СОАС и простым храпом преобладали женщины. При одинаковой степени общего ожирения и отсутствии возрастных отличий между полами мужчины имели более тяжелую степень СОАС и отличались от женщин по степени парафарингеального и центрального ожирения. Несмотря на то, что женщины имели легкую степень СОАС, они были также симптоматичны, как и мужчины с тяжелой степенью болезни. Интересно, что, отличаясь по степени тяжести СОАС, мужчины и женщины не отличались по самооценке качества жизни. Данные факты свидетельствуют о наличии полового диморфизма в клиническом проявлении СОАС, что следует учесть при клиническом прогнозировании СОАС.

Самооценка физического функционирования и ментального здоровья у больных с СОАС была ниже среднего. Больные с СОАС имели широкий спектр жалоб, свидетельствующих о нарушении функционирования практически всех органов и систем. В качестве основной жалобы чаще всего отмечали громкий прерывистый храп, выраженную дневную сонливость, освидетельствованные остановки дыхания во сне и чувство удушья во сне. Поскольку опрашиваемые не связывали никтурию, сексуальные нарушения, нарушение памяти и внимания, нарастание веса, подавленность и агрессивность с храпом и удушьем во сне, то они сами, как правило, не предъявляли этих жалоб, и даже удивлялись, что эти явления могут иметь какое-либо отношение к храпу. Учитывая данное обстоятельство, необходимо целенаправленно и подробно опрашивать больных, включая в опрос все известные на сегодня проявления СОАС, поскольку чем больше клинических проявлений, тем вероятнее наличие СОАС и тяжелее его течение.

У больных с СОАС был выявлен высокий уровень коморбидности и мультиморбидности, при этом из хронических болезней чаще всего отмечалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническое исследование выявило, что в определенном проценте случаев СОАС сочетается с хронической обструктивной болезнью легких, синдромом гиповентиляции при ожирении и дыханием Чейн-Стокса. Наличие сопутствующей патологии дыхания осложняет течение обеих патологий, усугубляет состояние больного и требует особого подхода при выборе режима неинвазивной вентиляции. В связи с этим при исследовании на предмет наличия СОАС необходимо иметь

в виду возможность такого сочетания, для подтверждения которого необходимо проводить анализ газов артериальной крови и определять вентиляционную функцию легких.

Результаты настоящего исследования показали, что при наличии так называемого “чистого” СОАС без сопутствующей патологии дыхания данные газов артериальной крови и вентиляционной функции легких находятся в пределах нормы. Для больных с сочетанием СОАС и СГО была характерна наиболее выраженная дневная сонливость и крайне тяжелая степень СОАС. Больные с сочетанием СОАС и ХОБЛ имели более длительную и глубокую десатурацию во время сна. Сочетание СОАС с дыханием Чейн-Стокса было характерно для лиц пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца у больных с СОАС с показателями контрольной группы и референтными данными показало, что у больных с СОАС независимо от степени тяжести наблюдается диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия миокарда левого и правого желудочков. Наличие СОАС тяжелой степени, помимо указанных изменений, приводит также к нарушению систолической функции левого желудочка, увеличению диаметра восходящей аорты, некоторому повышению систолического давления в правом желудочке. Независимо от наличия артериальной гипертензии СОАС сопровождается диастолической дисфункцией левого желудочка, гипертрофией миокарда обоих желудочков. Присоединение к СОАС артериальной гипертензии усугубляет изменения, имеющие место при СОАС. Корреляционный анализ показал, что по мере увеличения частоты апноэ/гипопноэ и десатурации, понижения уровня сатурации, увеличения периода десатурации и длительности апноэ увеличиваются размер восходящей аорты и толщина межжелудочковой перегородки. По мере увеличения времени сна с сатурацией $\leq 90\%$ увеличивается размер правого предсердия.

Важным этапом в ведении больных с подозрением на наличие нарушений дыхания во сне является тактика клинического прогнозирования СОАС. Правило клинического прогнозирования в равной мере необходимо как для врачей общего профиля, так и для специалистов-сомнологов. Для первых клиническое прогнозирование позволяет выявить лиц с высокой степенью вероятности СОАС и направлять их на обследование, для вторых –

выбрать оптимальную тактику диагностики для каждого конкретного больного. В нашей действительности, где информированность о СОАС крайне низкая, и больные просто не представляют, о чем идет речь, клиническое прогнозирование приобретает еще одно важное значение: больному разъясняется, насколько вероятно наличие той патологии, по поводу которой ему предстоит пройти обследование и насколько он может выиграть, если диагноз подтвердится и будет начато лечение. Подобная тактика стимулирует у больного готовность к действию и желание пройти обследование и получить лечение.

Тактика клинического прогнозирования или принятия решения есть процесс выбора, основанный на отношении шансов или вероятности того, имеет или нет данный больной данную конкретную патологию. Природа СОАС, а именно, наличие сугубо специфичных симптомов, широкая распространенность, достоверные методы диагностики и наличие эффективного лечения делают реальным применение тактики клинического прогнозирования для предикции СОАС. Этим объясняется наличие многочисленных моделей клинического прогнозирования, разработанных на различных популяциях. Необходимо также отметить, что клинические прогностические модели, разработанные на различных популяциях, имеют разные составные компоненты и разную предиктивную ценность. Помимо этого, модели, разработанные на конкретной популяции, в определенной мере теряют силу предикции при применении ее на другой популяции. В связи с этим, как в странах с устоявшимися традициями работы с больными с СОАС, так и в странах, где медицина сна является относительно новой областью, разрабатываются модели применительно к конкретной популяции, а также сравниваются предиктивные возможности других моделей.

Настоящее исследование преследовало цель разработать модель клинического прогнозирования СОАС, которая могла бы работать на местной популяции. Разработка такой модели была основана на определении предиктивной ценности клинических симптомов и антропометрических показателей в выявлении СОАС. В результате были составлены четыре модели прогнозирования, которые при оценке методом ROC-анализа показали отличное качество в прогнозировании СОАС. Среди этих моделей в качестве оптимальной была

выбрана модель, состоящая из следующих симптомов и антропометрических показателей: ИМТ, ОШ, храп, остановки дыхания во сне, никтурия, дневная сонливость и наличие мультиморбидности. Результаты ROC-анализа показали, что данная модель имеет площадь под ROC-кривой, равную 0.971. С практической точки зрения это означает, что из двух случайно выбранных из контингента лаборатории сна лиц, у одного из которых имеется СОАС, а у другого – нет, шанс идентифицировать личность с СОАС на основе указанной прогностической модели составляет 97.1%. Такая модель оценивается как модель с отличным качеством. Отличительной особенностью данной модели является наличие в качестве составного компонента никтурии и мультиморбидности. Важно отметить, что из большого разнообразия клинических проявлений СОАС модели прогнозирования, предназначенные для каждой конкретной популяции, включают разные симптомы. Подобные отличия в составных компонентах клинических моделей характерны не только для СОАС, и тому есть несколько объяснений. Дело в том, что чувствительность и специфичность симптомов в выявлении той или иной патологии могут значительным образом варьировать в различных популяциях, что является следствием отличия в перцепции и воспроизведении симптома в качестве диагностического ключа. Помимо этого, социальная приемлемость симптома определяется местными культурными особенностями и может оказывать влияние на переоценку или недооценку симптома. В связи с этим, симптомы, которые считаются характерными для СОАС, могут иметь различную предиктивную ценность в различных популяциях. Так, например, частые пробуждения ото сна с чувством усталости являются значительным предиктивным фактором в Азиатских странах, чего не наблюдается в исследованиях в странах Запада. Привычный храп и ночное удушье – важные составляющие практически всех прогностических моделей, разработанных на кавказской популяции, не присутствуют в модели прогнозирования СОАС для населения Сингапура. Отличия наблюдаются и в предиктивной ценности антропометрических показателей. Так например, проведенные среди населения Таиланда исследования не обнаружили значимой связи между объемом шеи и СОАС, но выявили значимую прогностическую связь между объемом талии и СОАС. Помимо отличия в составных компонентах, прогностические модели отличаются также своей предиктивной силой, которая оценивается

чувствительностью и специфичностью теста, и предопределяет качество модели. Применение в настоящем исследовании иностранной модели, разработанной Flemons et al. на населении Канады, показало площадь под ROC-кривой, равную 0.91, что также определяется как отличная модель, хотя по предиктивной силе и уступает местной модели. Возможно, это связано с тем, что практически все модели прогнозирования разработаны на совокупности больных с тяжелой степенью СОАС, при которой ярко проявляются практически все симптомы СОАС. Следует отметить, что в результате настоящего исследования выявлена относительно низкая прогностическая ценность такого симптома, как повышение артериального давления, который фигурирует как характерный компонент во многих прогностических моделях. Отличительной особенностью данного исследования является выявление высокой прогностической силы сексуальных нарушений в прогнозировании СОАС. Прогностическая ценность сексуальных нарушений превышает прогностическую ценность артериальной гипертензии, однако для включения в модель клинического прогнозирования СОАС сексуальных нарушений необходимо целенаправленное исследование.

Из всех показателей ожирения – ИМТ, как показателя общего ожирения, ОТ/ОБ, как показателя центрального ожирения и ОШ – показателя парафарингеального ожирения, наибольшая предиктивная ценность в прогнозировании СОАС среди местного населения была выявлена у показателя парафарингеального ожирения, т.е. окружности шеи.

В качестве прогностического критерия как в западных, так и в восточных моделях присутствуют мужской пол и возраст старше 50 лет. Хотя по данным клинического исследования мужской пол ассоциируется с увеличением риска СОАС в 8.8 раз, мужской пол не был включен в предиктивную модель, поскольку данная модель была разработана на контингенте лаборатории сна, преобладающее большинство которого составили мужчины. Помимо этого, в отличие от данных клинического исследования, результаты популяционного исследования показали, что у мужчин риск СОАС по сравнению с женщинами выше всего лишь в 1.6 раз и риск быть подверженным СОАС между полами практически выравнивается в возрасте после 50 лет. Возраст также не включен в местную модель клинического прогнозирования, поскольку по данным клинического исследования возраст не

ассоциируется с риском наличия СОАС тяжелой степени, а по данным популяционного исследования связь возраста с риском иметь СОАС не однозначна.

Другим отличием местной модели прогнозирования является наличие в ее составе никтурии. Отсутствие никтурии в качестве составного компонента в описанных в литературе и разработанных на различных популяциях прогностических моделях СОАС, вызвало необходимость в подробном анализе связи между никтурией и апноэ во сне среди субъектов настоящего исследования. Результаты показали статистически значимую связь между никтурией и СОАС, а также частотой никтурии и тяжестью СОАС. Учитывая, что на частоту ночных мочеиспусканий могут влиять различные факторы, была проведена частная корреляция между частотой никтурии и основными характеристиками СОАС с контролем по полу, возрасту, наличию хронических заболеваний и приему лекарств. В результате была выявлена статистически значимая корреляция между частотой никтурии и ИАГ, минимальной сатурацией, длительностью максимального апноэ, длительностью сна с сатурацией $\leq 90\%$. Учитывая высокую предиктивную силу никтурии в прогнозировании СОАС, был проведен ROC-анализ модели, состоящей из храпа и никтурии. В результате была выявлена площадь под ROC-кривой, равная 0.84. С практической точки зрения это означает, что из двух случайно выбранных лиц, у одного из которых имеется СОАС, а у другого – нет, шанс идентифицировать личность с СОАС на основе сочетания храпа и никтурии составляет 84%. Такая модель оценивается как модель с очень хорошим качеством.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что никтурия является характерным симптомом для больных с СОАС, а частота никтурии связана с тяжестью СОАС. Никтурия, возникшая вследствие СОАС, имеет патофизиологические механизмы, в корне отличающиеся от таковых при других соматических патологиях. В связи с этим при рассмотрении причин никтурии необходимо иметь в виду СОАС, т.к. лечение вызванной СОАС никтурии радикальным образом отличается от лечения никтурии, вызванной другими заболеваниями.

Другой отличительной особенностью предлагаемой для применения в местной популяции модели клинического прогнозирования является наличие мультиморбидности, которая определяется как наличие двух и более сопутствующих болезней помимо СОАС.

Возможно, именно наличие СОАС является ключом к пониманию сочетания двух и более хронических патологий у лиц среднего возраста, каковыми были в большинстве своем субъекты исследования. Такая связь является вполне логичной, поскольку патофизиологические последствия СОАС в виде хронической перемежающейся гипоксии, колебания внутригрудного давления, депривации и фрагментации сна оказывают отрицательное воздействие практически на все органы и системы, что доказано многочисленными популяционными, клиническими и экспериментальными исследованиями. В связи с этим при ведении больных с подозрением на наличие нарушений дыхания во сне необходимо иметь в виду возможную причинно-следственную связь между СОАС и мультиморбидностью. Данное обстоятельство представляется крайне важным с практической точки зрения, поскольку выявление и лечение СОАС позволит достичь надлежащего контроля над сопутствующей патологией. В конечном итоге прогнозирование СОАС не является предметом академического интереса и теоретический вопрос “Есть ли у больного апноэ во сне или нет?” заменяется вопросом практического характера: “Насколько выиграет конкретный больной от лечения апноэ во сне?”. Важность выявления данного контингента больных заключается также в том, что СОАС эффективно лечится, и рано начатое лечение предотвращает развитие серьезных осложнений и улучшает качество жизни. Помимо этого, связь между СОАС и мультиморбидностью может послужить важной мотивацией для системного скрининга на предмет наличия СОАС в первичном звене медицинской помощи, где по данным литературы мультиморбидность встречается крайне часто. Связанный с мультиморбидностью хронический прием лекарств также сопряжен с высоким риском наличия СОАС. Настоящее исследование является одним из немногих исследований, показывающих связь между СОАС и мультиморбидностью. Данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях и открывает концептуально новый подход к мультиморбидности, а именно, переход от описания и констатации факта к лечению патологии, ответственной за развитие множественной патологии.

Необходимо отметить, что предлагаемая модель клинического прогнозирования СОАС разработана на контингенте больных лаборатории сна, преобладающее большинство

которых имели СОАС тяжелой и крайне тяжелой степени. В связи с этим, предлагаемая прогностическая модель оптимальна в прогнозировании СОАС тяжелой степени.

Результаты настоящего исследования показали, что для больных с СОАС характерен широкий диапазон клинических проявлений от ярко выраженной симптоматики до скудной клинической картины. Данное обстоятельство позволило выдвинуть предположение о гетерогенности клинических проявлений и наличии различных клинических типов СОАС. Для проверки выдвинутого предположения был проведен кластерный анализ. Критериями для моделирования кластеров были выбраны клинические проявления СОАС и наличие коморбидности. В результате были выявлены два кластера, определенные как “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС и “тяжелый мало симптоматичный” СОАС. При этом второй кластер оказался неоднородным, поскольку определенный процент больных внутри этого кластера кроме храпа не предъявлял других характерных для СОАС жалоб. Это позволяет предположить наличие еще одного, третьего кластера, при котором имеет место тяжелый СОАС, однако помимо храпа другая симптоматика отсутствует. Данный клинический тип можно определить, как “тяжелый немой” СОАС. Небольшое число таких больных не позволило выделить их в отдельный кластер. Для подтверждения данного предположения и определения клинического типа необходимо увеличение количества наблюдений, что является предметом дальнейших исследований. Кластер “тяжелый ярко симптоматичный” СОАС изображен схематично для облегчения его распознавания как профессионалами, так и широкими слоями населения. Для нашей действительности, которая мало знакома с нарушениями дыхания во сне, определение клинических типов СОАС облегчит процесс диагностического поиска и будет способствовать раннему выявлению СОАС. Предоставление врачам различных специальностей схематичного изображения индивида с “тяжелым ярко симптоматичным” СОАС поможет даже при беглом взгляде и опросе предположить наличие СОАС. Распространение этой схемы среди населения поможет больным с тяжелым СОАС понять причину своих разнообразных жалоб и искать помощь в правильном направлении.

Важной составляющей настоящего исследования является валидизация Берлинского опросника как инструмента для оценки риска наличия СОАС в местной популяции. Одним

из главных требований, предъявляемых к опросникам, является его валидность при применении на различной популяции. Применение БО для оценки риска СОАС в местной популяции показало чувствительность 97.6%, специфичность 65%, ППЗ – 91%, ОПЗ – 88% при пороговом критерии ИАГ ≥ 15 . При пороговом критерии ИАГ ≥ 30 чувствительность составила 100%, специфичность – 73.9%, ППЗ – 87%, ОПЗ – 100%. Таким образом, высокие значения характеристик БО доказывают его валидность для оценки риска СОАС в местной популяции. Стопроцентная чувствительность БО в выявлении риска наличия СОАС тяжелой степени свидетельствует о том, что по БО практически безошибочно можно идентифицировать лиц с тяжелым СОАС, если болезнь действительно существует. Отрицательная прогностическая значимость БО, равная 100%, говорит о том, что практически во всех случаях СОАС тяжелой степени отсутствует, если по данным БО выявлен низкий риск.

С целью оценки качества БО как инструмента для выявления лиц с высоким риском наличия СОАС был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая. Была выявлена площадь под кривой, равная 0.81, что свидетельствует о хорошем качестве БО как теста в выявлении лиц с высоким риском СОАС. С практической точки зрения это означает, что из двух случайно выбранных лиц, у одного из которых имеется СОАС, а у другого – нет, шанс идентифицировать личность с СОАС на основе БО составляет 81%.

В рамках настоящего исследования был поставлен вопрос о возможности на основе имеющихся данных прогнозировать не только наличие СОАС, но и степень его тяжести. В результате регрессионного анализа была получена формула расчета ИАГ, величина которой позволяет судить о степени тяжести СОАС. Из включенных в регрессионный анализ показателей статистически значимыми оказались окружность шеи и суммарный клинический балл. Наличие каждого клинического признака, статистически значимого в прогнозировании СОАС, оценивалось в 1 балл. Сумма баллов определялась как СКБ, максимум которого составил 16. В результате была выведена следующая формула расчета ИАГ:

$$\text{ИАГ} = -123.3 + 3.43 \times \text{ОШ} + 2.23 \times \text{СКБ}$$

Коэффициент детерминации показывает, что по данной формуле ИАГ может быть рассчитан в 68% случаев. Скорректированный коэффициент детерминации показывает, что при

применении данной формулы расчета ИАГ к другой выборке, отличной от исследуемой, потеря предиктивной силы формулы незначительна – от 0.68 до 0.66.

Таким образом, в логической цепи ведения больных с подозрением на наличие нарушений дыхания во сне рекомендуется следующая тактика:

- оценка риска наличия СОАС посредством Берлинского опросника;
- прогнозирование СОАС и степени его тяжести с помощью клинической прогностической модели и формулы расчета ИАГ;
- установление диагноза СОАС и определение степени его тяжести посредством респираторной полиграфии;
- вынесение терапевтического решения.

Конечной целью любого диагностического процесса является лечение, в связи с чем важной составляющей настоящего исследования был вопрос о вынесении терапевтического решения на основе данных респираторной полиграфии. Терапевтическое решение является определенным и однозначным в случае, когда данные респираторной полиграфии свидетельствуют о наличии ИАГ ≥ 30 . В связи с этим, для того, чтобы в результате респираторной полиграфии иметь возможность вынести максимально определенное решение, необходимо в процесс амбулаторного менеджмента включать лиц с высокой вероятностью наличия СОАС тяжелой степени. В результате настоящего исследования даются конкретные рекомендации о том, как выбрать контингент больных, для которых респираторная полиграфия позволяет вынести определенное терапевтическое решение. Для этого необходимо предварительно оценить риск наличия СОАС по БО, применить клиническую прогностическую модель и рассчитать ИАГ по предлагаемой формуле.

Согласно протоколам ААМС “золотым стандартом” в лечении больных со средней и тяжелой степенью СОАС является CPAP-терапия, в связи с чем CPAP-терапия настоятельно рекомендована всем больным с ИАГ ≥ 15 . При наличии сочетания СОАС и СГО, СОАС и ХОБЛ предлагалась неинвазивная вентиляция двухуровневым давлением – BiPAP-терапия, которая является оптимальной тактикой ведения таких больных. При сочетании дыхания Чейн-Стокса и СОАС больным предлагалась CPAP-терапия, как наиболее исследованный метод лечения при указанном сочетании. Всем больным предлагался пробный курс CPAP-

терапии для того, чтобы больной лично убедился в эффективности и приемлемости для него данного метода лечения. Из 85 больных, которым была показана СРАР-терапия, 48 человек, что составляет 56.5%, согласились на пробный курс, а 37 (43.5%) отказались от лечения. После пробного курса СРАР-терапии 29 больных (34.1%) сочли СРАР-терапию приемлемым методом лечения и начали лечение. Рассчитывая приемлемость от общего числа больных, которым показана СРАР-терапия независимо от того прошли они пробный курс или нет, приемлемость СРАР-терапии составляет 34.1%. Это безусловно низкие величины по сравнению с данными различных лабораторий мира. Рассчитывая приемлемость из числа больных, прошедших пробный курс, приемлемость возрастает почти вдвое и составляет 60.4%, приближаясь к средним данным приемлемости в мире. Таким образом, проведение пробного курса СРАР-терапии является реальной возможностью для радикального повышения приемлемости СРАР-терапии. Поскольку согласие на пробный курс есть не что иное, как желание предпринять действия для преодоления болезни, это решение пациентов было определено как “готовность к действию”. Важную роль в обеспечении такой готовности играет информированность населения и в особенности медицинской общественности о СОАС и СРАР-терапии. Анализируя факторы, предопределяющие приемлемость СРАР-терапии, было выявлено, что значимое влияние на приемлемость оказали тяжесть СОАС, наличие выраженной дневной и ночной симптоматики и удовлетворенность от пробного курса СРАР-терапии. Уровень дохода и образования не были помехой для терапии, в то время как психологические факторы и низкая информированность о СОАС среди общества в целом и медицинской общественности в частности оказали негативное влияние на приемлемость лечения. Повышение уровня информированности поможет преодолеть существующий на сегодня скептицизм к “непривычному” методу лечения, стимулировать готовность к действию у больных и таким образом достичь среднего уровня приемлемости, наблюдаемого в мире. В доказательство этому следует привести тот факт, что число больных, приемлющих СРАР-терапию, увеличивалось по мере функционирования лаборатории сна и распространения информации о СОАС и СРАР-терапии, и 44.8% больных, находящихся на долгосрочной СРАР-терапии, приходится на последний год деятельности лаборатории сна.

После согласия больного на долгосрочную CPAP-терапию следующей целью является обеспечение должной комплаентности к терапии, поскольку только при надлежащей комплаентности CPAP-терапия является эффективным методом лечения. Для того, чтобы больной ежедневно самостоятельно и добровольно устанавливал дыхательный аппарат, необходимо, чтобы аппарат был максимально комфортным и удобным. Только в этом случае обеспечивается необходимая комплаентность. Для этого в первую очередь выбирался соответствующий режим вентиляции и тип аппарата: простой CPAP-аппарат, гибкий CPAP-аппарат, автоматический CPAP-аппарат или вентиляция двухуровневым давлением – BiPAP-аппарат. Результаты настоящего исследования показали, что при всех режимах вентиляции комплаентность составила более 80%, что оценивается как достаточный для эффективного лечения уровень комплаентности. Другим важным обстоятельством для обеспечения комплаентности является правильный подбор маски, что обеспечивалось выбором соответствующего типа и размера маски. При наличии затрудненного носового дыхания больным изначально предлагалась полная носоротовая маска, в остальных случаях давались различные типы масок для апробирования, в результате чего больной сам подбирал оптимальный для себя тип маски. Для повышения комплаентности к терапии важную роль играет также присоединение увлажнителя к системе, что делает вентиляцию значительно комфортнее. Увлажнители в обязательном порядке рекомендовались больным, у которых изначально или в процессе терапии развивалась заложенность носа или сухость слизистых. Учитывая, что присоединение увлажнителя к системе наряду с повышением комфортности терапии повышает и стоимость аппарата, увлажнители приобретали не все больные. Следует отметить, что если финансовые проблемы не имели решающего воздействия на приемлемость терапии, то при выборе типа аппарата и увлажнителя финансы во многих случаях ограничивали выбор.

Высокий уровень комплаентности среди субъектов исследования был обусловлен тяжестью СОАС, наличием выраженной дневной сонливости и значительным улучшением состояния при регулярном использовании CPAP-аппарата. Наблюдение за больными, находящимися на длительной CPAP-терапии, показало практически полное исчезновение характерных для СОАС симптомов, в частности, храпа, остановок дыхания во сне, никтурии, дневной сонливости и хронической усталости.

Важным стимулом для продолжения лечения и обеспечения должного уровня комплаентности среди субъектов исследования было снижение веса на фоне CPAP-терапии. Средняя величина ИМТ статистически значимо снизилась на фоне CPAP-терапии, однако наряду с вышеуказанными крайне демонстративными и убедительными случаями снижения веса имели место и случаи, когда при одинаковой комплаентности к CPAP-терапии выраженного снижения веса не наблюдалось. Почему у одних больных наблюдается резкое снижение веса, а у других – нет? Ответ на этот вопрос остается открытым. Как было указано выше, СОАС является многофакторной патологией, и патофизиологические механизмы, вовлеченные в развитие болезни, многочисленны. Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что и ответ на лечение может быть различным. Возможно, что отличия в ответе на CPAP-терапию могут проявляться не только в скорости и величине снижения веса. Данное предположение требует дальнейших исследований с вовлечением большого количества больных, что позволит провести соответствующий статистический анализ и, возможно, определить фенотипы СОАС по ответу на лечение.

Следует особо подчеркнуть, что эффективность CPAP-терапии обеспечивается только при правильно подобранном лечебном CPAP-давлении, при котором ликвидируются обструктивные апноэ/гипопноэ во сне и, следовательно, вызываемые ими последствия. Опыт настоящего исследования показал, что посредством автоматической титрации удается установить такой уровень лечебного CPAP-давления, который обеспечивает эффективность лечения. Величина лечебного CPAP-давления, рассчитанная по формуле Hoffstein, статистически значимо ниже автоматически титрированной величины, что необходимо иметь в виду при отсутствии возможности для автоматической титрации лечебного давления. Важную роль в обеспечении высокой комплаентности к CPAP-терапии сыграли супруги больных, находящихся на долгосрочной CPAP-терапии, которые внимательно следили за ходом лечения, динамикой состояния больных, наличием утечки из-под маски во время сна, а также обеспечивали должный уход за увлажнителем и маской. Супруги указывали на значительное улучшение качества собственной жизни и сна, поскольку храп и паузы в дыхании мужей отныне не тревожил их сон. Данное исследование является одним из

немногочисленных исследований, описывающих роль супруги в обеспечении приемлемости и комплаентности к CPAP-терапии.

Результаты анализа причин приемлемости и неприемлемости CPAP-терапии позволили разработать схему для оптимизации приемлемости CPAP-терапии в местных условиях. Приемлемость обусловлена в первую очередь правильным выбором больных, кому показана CPAP-терапия, что определяется степенью тяжести болезни и выраженностью клинической симптоматики. Помимо этого, важную роль играет осознание больным риска негативных последствий в случае, если болезнь остается нелеченной, осознание пользы от лечения, критический подход к существующим барьерам, в том числе социальным и финансовым, а также наличие на местном рынке CPAP-аппаратов. Как следует из вышеизложенного, для достижения надлежащего уровня приемлемости необходим правильный выбор больных, которым показана CPAP-терапия и стимуляция у них готовности и желания получать лечение. В свою очередь для достижения этих целей необходимо наличие профессионалов в области медицины сна и респираторной медицины, а также социальная и психологическая поддержка больным с СОАС.

Необходимо отметить, что главным намерением автора была организация оптимальной тактики ведения больных с подозрением на наличие нарушений дыхания во сне в местных условиях. По сей день “золотым стандартом” в диагностике нарушений дыхания во сне остается полисомнография. Однако ААМС рекомендует проведение исследований в различных странах мира по изучению эффективности амбулаторного менеджмента больных с высоким риском наличия СОАС с целью возможного пересмотра протоколов по ведению больных с высокой вероятностью СОАС. Накопление результатов подобных исследований, возможно, внесет поправки в протоколы по ведению больных с высокой предтестовой вероятностью СОАС. В этом аспекте настоящее исследование представляет определенный интерес, поскольку имеет цель изучить эффективность амбулаторного менеджмента больных с высокой вероятностью наличия СОАС в условиях с низкой информированностью населения, ограниченными финансовыми и диагностическими ресурсами. Имеющийся в этой области мировой опыт показывает, что преобладающее большинство исследований больных с высокой предтестовой вероятностью СОАС в ведущих европейских странах проводится

посредством портативного мониторинга и амбулаторного менеджмента. В США полисомнография продолжает оставаться “золотым стандартом”, однако некоторые исследователи считают, что после покрытия страховыми компаниями стоимости портативного мониторинга, ситуация изменится и там. Учитывая мировой опыт и основываясь на рекомендациях ААМС, в рамках настоящего исследования для ведения больных с СОАС была применена тактика амбулаторного менеджмента. Выбор подобной тактики обоснован тем, что основной контингент больных, обращающихся в лабораторию сна, составляли больные с высокой вероятностью наличия СОАС, для которых портативный мониторинг является приемлемым диагностическим методом, согласно рекомендациям ААМС. Результаты настоящего исследования показали, что обследование больных с высоким риском наличия СОАС посредством респираторной полиграфии позволяет вынести однозначное терапевтическое решение, каковым является СРАР-терапия. Следующий этап амбулаторного менеджмента включал автоматическую титрацию лечебного СРАР-давления в домашних условиях, что, согласно протоколам ААМС, является приемлемой альтернативой титрации в условиях лаборатории.

Таким образом, реализованная в рамках настоящего исследования тактика амбулаторного менеджмента включала оценку риска наличия СОАС, клиническое прогнозирование СОАС, портативный мониторинг, вынесение терапевтического решения, автоматическую СРАР-титрацию и длительную СРАР-терапию. Результаты исследования позволили провести определенные дополнения и коррекции для функционирования данной схемы, а также показали успешность применения тактики амбулаторного менеджмента больных с подозрением на наличие СОАС в условиях Армении. Была доказана валидность БО для применения в местной популяции, и, следовательно, целесообразность его использования с целью оценки риска СОАС; разработана модель клинического прогнозирования СОАС и выведена формула для определения возможной степени тяжести болезни; на практике показана четкая и бесперебойная работа системы для портативного мониторинга и возможность вынесения однозначного терапевтического решения по данным респираторной полиграфии у больных с высокой вероятностью наличия СОАС тяжелой степени; выявлены факторы, влияющие на приемлемость и комплаентность к СРАР-терапии среди местного населения. Эффективность любой диагностической и лечебной тактики

оценивается ее результативностью, которая в данном случае определяется приемлемостью и комплаентностью к СРАР-терапии. Учитывая, что при полной реализации тактики амбулаторного менеджмента больных с высокой вероятностью наличия СОАС с включением пробного курса СРАР-терапии приемлемость лечения составила 60%, а комплаентность – 80%, следует сделать вывод об успешной апробации тактики амбулаторного менеджмента больных с подозрением на наличие СОАС в условиях Армении. Результаты настоящего исследования показали, что для успешной реализации тактики амбулаторного менеджмента необходимо активное выявление лиц с высоким риском наличия СОАС и стимуляции у них готовности к действию. Для выявления лиц с высокой вероятностью наличия СОАС необходимо внедрение в практику рутинного осмотра больного опрос на предмет наличия СОАС, а для стимуляции у больных готовности к действию необходимо повышение информированности населения о СОАС и его последствиях. Распространение информации о СОАС среди населения повысит уровень обращаемости по собственной инициативе. Крайне важным представляется введение курса лекций по медицине сна в учебную программу для студентов и продолжительного медицинского образования для врачей, что будет способствовать выявлению больных с СОАС на ранней стадии, а рано начатое лечение предотвратит развитие осложнений и обеспечит достойное качество жизни.

Таким образом, настоящее исследование ответило на ряд вопросов, связанных с особенностями, распространенностью симптомов и первым опытом лечения СОАС среди населения Армении. Наряду с этим настоящее исследование высветило некоторые аспекты, изучение которых может обогатить наши представления о СОАС, в частности, изучение связи между СОАС и мультиморбидностью, клиническое фенотипирование СОАС, а также определение фенотипов СОАС по ответу на СРАР-терапию.

ВЫВОДЫ

1. Каждый второй мужчина и каждая третья женщина в Армении имеют характерные для СОАС симптомы и могут получить реальную пользу от оценки риска наличия СОАС.
2. Берлинский опросник имеет чувствительность 100%, специфичность 74%, положительную прогностическую значимость 87% и отрицательную прогностическую значимость 100% в выявлении СОАС тяжелой степени, что позволяет определить данный опросник как валидный инструмент для оценки риска наличия СОАС среди местного населения.
3. Клиническая прогностическая модель, включающая окружность шеи, индекс массы тела, наличие храпа, освидетельствованных остановок дыхания во сне, дневной сонливости, никтурии и мультиморбидности является моделью с отличным качеством для прогнозирования СОАС среди местного населения.
4. Формулы расчета индекса апноэ/гипопноэ с включением окружности шеи и суммарного клинического балла позволяет прогнозировать степень тяжести СОАС ($ИАГ = -123.3 + 3.43 \times ОШ + 2.23 \times СКБ$).
5. Наличие СОАС сопровождается структурно-функциональной перестройкой миокарда с преобладанием гипертрофии миокарда правого желудочка, концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка с относительно сохранной систолической функцией обоих желудочков.
6. Для СОАС характерна диссоциация между субъективной перцепцией болезни и объективной ее тяжестью с наличием различных клинических типов тяжелого СОАС.
7. Амбулаторный менеджмент является эффективной тактикой ведения больных с высоким риском наличия СОАС, которая обеспечивает 60% приемлемости и 80% комплаентности к CPAP-терапии.
8. Применение пробного курса CPAP-терапии повышает приемлемость CPAP-терапии вдвое, в результате чего приемлемость становится соизмеримой со средней величиной приемлемости к данному методу лечения в мире.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать следующее:

1. Необходимо включить в практику рутинного осмотра больных целенаправленные вопросы для выявления нарушений дыхания во сне.
2. С целью выявления лиц с высоким риском наличия СОАС рекомендуется применение Берлинского опросника.
3. С целью клинического прогнозирования СОАС и степени его тяжести рекомендуется применение модели клинического прогнозирования СОАС и формулы расчета индекса апноэ/гипопноэ.
4. При клиническом прогнозировании СОАС необходимо учесть возможность малосимптоматичного и “немного” течения СОАС.
5. Особое внимание следует обратить на мужчин среднего возраста с наличием мультиморбидности и никтурии в сочетании с храпом и ожирением.
6. При исследовании больных с подозрением на нарушение дыхания во сне необходимо иметь в виду возможность сочетания СОАС с синдромом гиповентиляции при ожирении, хронической обструктивной болезнью легких и дыханием Чейн-Стокса, что отягощает состояние больного и влияет на выбор режима неинвазивной вентиляции.
7. Для ведения больных с высоким риском наличия СОАС рекомендуется тактика амбулаторного менеджмента, которая включает клиническое прогнозирование СОАС, объективное тестирование посредством респираторной полиграфии и пробный курс CPAP-терапии с автоматической титрацией лечебного давления в домашних условиях.
8. Для инициации тактики амбулаторного менеджмента необходимо выявление больных с высокой вероятностью наличия СОАС, а для успешной реализации этой тактики – стимулирование у больных готовности к действию.
9. Для обеспечения приемлемости CPAP-терапии рекомендуется проведение пробного

курса СРАР-терапии.

10. Необходимо ввести в учебную программу для студентов и продолжительного медицинского образования для врачей курс по медицине сна и респираторной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.
2. Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2301-2303.
3. Sotos JG. Taft and Pickwick: sleep apnea in the White House. *Chest* 2003; 124: 1133-1142.
4. Reimao R, Gomes MM, Maranhao-Filho P. Excessive daytime sleepiness of the Brazilian Emperor Dom Pedro II probably due to sleep apnea syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3-B): 770-772.
5. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 568-579.
6. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18: 140-159.
7. Guilleminault C, Tilikian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med* 1976; 27: 465-484.
8. Punjabi NM, Welch D, Strohl K. Sleep disorders in regional sleep centers: a national cooperative study. Coleman II Study Investigators. *Sleep* 2000; 23: 471-480.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
10. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
11. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in population-based sample of subjects aged 30-70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
12. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incident of sleep-related breathing in an urban adult population. *JAMA* 2003; 289: 2230-2237.
13. Bearpark H, Elliot L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 15: 1459-1465.

14. Peppard PE, Young T. Estimating the impact of the US obesity epidemic on trends in prevalence of sleep disordered breathing. *Sleep* 2006; 29 (Abstract Supplement): A2001.
15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006-1014.
16. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet* 2015; 3(4): 310-318.
17. Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004; 125: 127-134.
18. Kim JK, In KH, Kim JH, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1108-1113.
19. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 2009; 10: 913-918.
20. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med* 2010; 11: 441-446.
21. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Gil-Martínez T, et al. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(1): 14–20.
22. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea. The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-817.
23. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-257.
24. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(2): 131-137.
25. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-441.

26. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1017-1019.
27. Ancoli-Israel S, Kripke D, Klauber M, et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-495.
28. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682.
29. Resta O, Foschino-Barbara P, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(5): 669-675.
30. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000; 8(3): 262-269.
31. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Martinez-Null C, Barbe Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. Clinical review. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 323-331.
32. Arias MA, Carcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Pulmonary hypertension an obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106-1113.
33. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results from the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 161: 19-25.
34. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-916.
35. Artz M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
36. Punjabi MN, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-530.
37. Tasali E, Mokhlesi B, Cauter EV. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Chest* 2008; 133: 496-506.

38. Coughlin SR, Madsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
39. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 437-444.
40. Fulda S, Schultz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. Clinical review. *Sleep Med Rev* 2001; 5(6): 423-445.
41. Goncalves MA, Guilleminault C, Ramos E, et al. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med* 2005; 6: 333-339.
42. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systemic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(6): 573-581.
43. Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, et al. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systemic review of the literature. *Sleep Med* 2001; 2: 477-491.
44. Marin JM, Carnizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
45. Marti S, Sampol G, Munoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-1518.
46. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31(8): 1071-1078.
47. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: decline mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514-520.
48. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10 701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
49. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep-apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-706.
50. Shlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352.

51. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22(6): 749-755.
52. Ronald J, Delaive K, Roos L, et al. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999; 22(2): 225-229.
53. Guest JF, Helter MT, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax* 2008; 63: 860-865.
54. Lavie P. Sleep medicine – time for a change. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 207-211.
55. Villaneuva ATC, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 419-436.
56. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28(4): 499-521.
57. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, et al. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 668-672.
58. Fietze I, Penzel T, Alonderis A, et al. Management of obstructive sleep apnea in Europe. *Sleep Med* 2011; 12: 190-197.
59. Pack AI. Sleep-disordered breathing – Access is the issue. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 666-667.
60. Kuna ST, Badr MS, Kimoff BJ, et al. An official ATS/AASM/ACCP/ERS workshop report: research priorities in ambulatory management of adults with obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 1-16.
61. Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP Study. *Sleep* 2012; 35(6): 757-67.
62. Andreu AL, Chiner E, Sancho-Chust JN, et al. Effect of an ambulatory diagnostic and treatment programme in patients with sleep apnea. *Eur Respir J* 2012; 39: 305-312.
63. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2009; 110: 928-939.

64. See-Meng Khoo, Hze-Khoog Poh, Yiong-Huak Chan, et al. Diagnostic characteristics of clinical prediction models for obstructive sleep apnea in different clinical populations. *Sleep Breath* 2011; 15: 431-437.
65. Li KK, Kushida C, Powell NB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-east Asian and white men. *Laryngoscope* 2000; 110: 1689-1693.
66. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006; 29(3): 375-380.
67. Sin DD, Mayers I, Man GCW, et al. Long-term compliance rate to Continuous Positive Airway Pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121: 430-435.
68. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of Continuous Positive Airway Pressure. A European Prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1124-1129.
69. Hui DSC, Choy DKL, Wong KK, et al. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in group of Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 170-176.
70. Simon-Tuval T, Reuveni H, Greenberg-Dotan S, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for the acceptance among adult OSAS patients requiring treatment. *Sleep* 2009; 32(4): 545-552.
71. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (1): CD001106.
72. McDaid C, Duree KH, Griffin SC, et al. A systemic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 427-436.
73. Huamani Ch, de Castro JR, Gonzales-Alcaide G, et al. Scientific research in obstructive sleep apnea syndrome: bibliometric analysis in SCOPUS, 1991-2012. *Sleep Breath* 2015; 19: 109-114.
74. Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003; 4: 185-194.

75. Davidson TM, Sedgh J, Tran D, Sepnowsky CJ. The anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea: evidence from cephalometric analysis supports the Great Leap Forward hypothesis. *Sleep Med* 2005; 6: 497-505.
76. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 481-496.
77. Hendricks JC, Petrof BL, Panckreri K, et al. Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 185-194.
78. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 144-153.
79. Arens R, Marcus CL. Pathology of upper airway obstruction: a development perspective. *Sleep* 2004; 27(5): 997-1019.
80. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
81. Owens R, Wellman A, Malhotra A. The chicken-or egg debate in OSA pathogenesis. *Sleep* 2009; 32(10): 1255-1256.
82. Gozal D. The brain in sleep-disordered breathing. Is it the chicken or is it the egg? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1305-1309.
83. Schwab RJ. Pro: Sleep apnea is an anatomical disorder. Strohl KP: Con: Sleep apnea is not an anatomical disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 270-273.
84. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19; (4): CD001004.
85. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53: S25-S28.
86. Coughlin S, Calverley P, Wilding J. Sleep disordered breathing – a new component of syndrome X? *Obes Rev* 2001; 2(4): 267-274.
87. Gozal D. Sleepiness and neurodegeneration in sleep-disordered breathing. Convergence of signaling cascade. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1325-1326.

88. Schroder C, O'Hara R. Depression and obstructive sleep apnea (OSA). Review. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4: 13-20.
89. McCann UD, Sgambati FP, Schwartz AA, Ricaurte GA. Sleep apnea in young abstinent recreational MDMA ("ecstasy") consumers. *Neurology* 2009; 73: 2011-2017.
90. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, et al. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 114(7): 911-922.
91. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 996-1004.
92. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997; 82(4): 1319-1326.
93. Arnardottir E, Mackiewicz M, Gislason T, et al. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009; 32(4): 447-470.
94. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
95. Levy P, Pepin J-L, Arnaud C, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32: 1082-1095.
96. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19: 555-561.
97. Zoccal DB, Bonagamba LG, Oliveira FR, et al. Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2007; 93: 79-85.
98. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006; 575: 229-239.
99. Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G871-877.
100. Gozal D, Row BW, Gozal E, et al. Increased susceptibility to intermittent hypoxia in aging rats: changes in proteasomal activity, neuronal apoptosis and spatial function. *J Neurochem* 2003; 86: 1545-52.

101. Xu W, Chi L, Row BW, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126: 313-323.
102. Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1414-1420.
103. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-857.
104. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1290-1297.
105. Dematties M, Julien C, Guillemet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-235.
106. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnea. *Eur Respir J* 2012; 39: 215-217.
107. Soukhova-O'Hara GK, Shah ZA, Lei Z, et al. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 644-650.
108. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and systemic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119-128.
109. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1555-1562.
110. Lous M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1538-1544.
111. Olmans KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1231-1237.
112. Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol* 2009; 587.13: 3287-3299.
113. Levie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1): 35-51.

114. Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(4): 755-768.
115. Rocha S. Gen regulation under low oxygen: holding your breath for transcription. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 389-397.
116. de Winter MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappa B signaling in atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 904-914.
117. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
118. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 105-128.
119. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-700.
120. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12: 207-215.
121. Selmi C, Montano N, Furlan R, et al. Inflammation and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Biol Med* 2007; 232: 1409-1413.
122. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.
123. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473-1479.
124. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776.
125. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decrease daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.

126. Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, et al. A nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37: 1009-1013.
127. Huckling K, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Bergman RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest* 2003; 111: 257-264.
128. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 351-356.
129. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51: 188-195.
130. Krieger J, Sfortza E, Delanoe C, Petiau C. Decrease in hematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 228-233.
131. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.
132. Douglas RM, Haddad GG. Can O₂ dysregulation induce premature aging? *Physiology* 2008; 23: 333-349.
133. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
134. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 519-528.
135. Stepanski EJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep* 2002; 25(3): 268-276.
136. Blasi A, Jo J, Valladares F, et al. Cardiovascular variability after arousal from sleep: time varying spectral analysis. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1394-1404.
137. Nalivaiko E, Catcheside PG, Adams E, et al. Cardiac changes during arousals from non-REM sleep in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R1320-7.
138. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction. Clinical review. *Sleep Med Rev* 2012; 16(2): 137-149.

139. Sharma S, Kavuru M. Sleep and metabolism: an overview. *Intern J Endocrin* 2010; DOI: 10.1155/2010/270832.
140. Knuston KL, Spiegel K, Penev P, Cauter EV. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 163-178.
141. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes. A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 414-420.
142. Xu Q, Song Y, Hollenbeck A, et al. Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 78-83.
143. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systemic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011; 32(12): 1484-1492.
144. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep-duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008; 31(5): 619-626.
145. Tasali E, Cauter EV. Sleep-disordered breathing and the current epidemic of obesity. Consequences or contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 562-563.
146. Philbert I. Sleep loss and performance in residents and non-physicians: a meta-analytic examination. *Sleep* 2005; 28: 1392-1402.
147. Rollinson DC, Rathlev NK, Moss N, et al. The effect of consecutive night shift on neuropsychological performans of interns in the emergency department: a pilot study. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 400-406.
148. Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet* 1999; 354: 1435-1439.
149. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep* 2013; 36(7): 981-990.
150. Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufrier A, et al. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1441-1450.
151. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, et al. Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Hormone and Metabolic Research* 1993; 27(7): 375-381.

152. Lonn L, Johansson G, Sjostrom L, et al. Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes Res* 1996; 4: 45-56.
153. Tasali E, Leproult R, Ahrmann DA, Van Cauter F. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *PNAS* 2008; 105(3): 1044-1049.
154. Luboshitzky R, Herer P, Levi M, et al. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J Androl* 1999; 20: 731-737.
155. Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, et al. Disruption of nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86: 1134-1139.
156. Luboshitzky R et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87: 3394-3398.
157. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 29: 575-584.
158. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin and increased body mass index. *PLoS Medicine* 2004; 1(3): 210-217.
159. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141(11): 846-850.
160. Pandi-Perumal SR, Cardinal DP, Chrousos GP. *Neuroimmunology of sleep*. 2007, Springer Science.
161. Ozturk L, Pelin Z, Karadeniz D, et al. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online* 1999; 2: 107-11.
162. Irwin M, McClintick J, Costlow C, et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10: 643-53.
163. Bollinger T, Bollinger A, Skrum L, et al. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 155(2): 231-238.
164. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E, et al. Effects of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002; 288: 1471-2.

165. Lautenbacher S, Kundermann B, Krieg JC. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 357-369.
166. Moller-Levet SC, Archer SN, Bucca G. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(12): E1132-1141.
167. Leung STR, Bradley DT. Sleep apnea and cardiovascular disease. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-2165.
168. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F. et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14: 83-86.
169. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403-411.
170. Lew RA, Baertschi AJ. Mechanisms of hypoxia induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am J Physiol* 1989; 257: H147-156.
171. Margel D, Shochat T, Getzler O. et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patient with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974-977.
172. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during Muller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 1993; 44: 253-259.
173. Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749.
174. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.
175. O'Donnell CP, Scaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory distress in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1477-1484.
176. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234-H237.
177. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.

178. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E778-784.
179. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003; 124: 1381-1385.
180. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, et al. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451-1454.
181. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea. Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 185-192.
182. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 355-364.
183. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008; 31(2): S303-S309.
184. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. Atlanta, State of Georgia; 2002.
185. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
186. Saareanta T, Polo O. Sleep disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003; 22: 161-172.
187. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181-1185.
188. Fogel R, Malhotra A, Pillar C, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1175-1180.
189. Johnson M, Anch A, Remmers J. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1023-1025.
190. Lumeng JL, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 242-252.
191. Efremidis G, Valera K, Spyropoulou M, et al. Clinical features and polysomnographic findings in Greek male patients with obstructive sleep apnea syndrome: differences regarding the age. *Sleep Disorders* 2012; DOI 10.1155/2012/324635.

192. Pien GW, Fife D, Pack AI, et al. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005; 28: 1299-1305.
193. Balsarak BI, Lee K. Sleep disturbances and sleep-related disorders in pregnancy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
194. Bourjelij G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA. Sleep disordered breathing symptoms in pregnancy and adverse pregnancy and fetal outcomes. *Eur Respir J* 2010; 36(4): 849-855.
195. Scharf SM, Seiden L, DeMore J, Carter-Pokras O. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2004; 8(4): 173-183.
196. O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, et al. Variation symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2003; 26(1): 74-79.
197. Redline S. Genetics of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
198. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004; 63(4): 664-668.
199. Ylmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2005; 115(5): 832-836.
200. Lorenzi-Filho G, Drager LF. Is the cardiovascular system the primary target of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 892-893.
201. Wilcox I, Semsarian C. Obstructive sleep apnea. A respiratory syndrome with protean cardiovascular manifestation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(19): 1810-1812.
202. McNicholas WT, Bosignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-178.
203. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(1): 61-72.
204. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional

- Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing in Collaboration with the National Heart, Lung and Blood Pressure Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institute of Health). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(8): 686-717.
205. Netzer NC. Impaired nocturnal cerebral hemodynamics during long obstructive apneas: the key to understanding stroke in OSAS patients? *Sleep* 2010; 33 (2): 146-147.
206. Chobanian AV, Bakris GC, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
207. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
208. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
209. Ip MSM, Lam B, Ng MTM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
210. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men. Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-2389.
211. Iftikhar IH, Khan MF, Das A, Magalang UJ. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep without diabetes. *Ann Am Thoracic Soc* 2013; 10(2): 115-120.
212. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Task force on epidemiology and prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 2-12.
213. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Theoretical review. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-224.

214. Nock NL, Li L, Larkin EK, et al. Empirical evidence for “Syndrome Z”: a hierarchical 5-factor model of metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures. *Sleep* 2009; 32: 615- 622.
215. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, et al. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction. A review of 25 cases. *Arch Intern Med* 1977; 137: 296-300.
216. Dombrowsky JW, Lettieri C, McCarthy JG, et al. The prevalence of erectile dysfunction and impact of CPAP therapy: a prospective analysis. *Sleep* 2012; 35: A0574.
217. Jankowsky JT, Seftel AD, Strohl KP. Erectile dysfunction and sleep related disorders. *J Urol* 2008; 179: 837-841.
218. Petersen M, Kristensen E, Berg S, et al. Sexual function in female patients with obstructive sleep apnea. *J Sex Med* 2011; 8: 2560-2568.
219. Macey PM et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1382-1387.
220. Kling J. Treatment reverses brain changes in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010: Associated Professional Sleep Societies 24th Annual meeting: Abstract 0328, 0329. Presented June 7, 2010.
221. Kumar R et al. Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosc Letters* 2008; 438: 330-334.
222. Tonon C et al. Proton magnetic resonance spectrometry study of brain metabolism in obstructive sleep apnea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep* 2007; 30(3): 305-311.
223. Keller DM. CPAP reverses white matter changes in sleep apnea. 23rd Meeting of the European Neurological Society. Abstract 0311. Presented June, 2013.
224. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1195-1200.
225. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(5): 277-288.
226. Bae Ch. Depressive symptoms ease with some PAP therapy. *Sleep* 2012: Associated Professional Sleep Societies 26th Annual Meeting. Abstract #0403. Presented June 12, 2012.

227. Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *Sleep* 2005; 29(12): 1521- 1530.
228. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6(5): 341-351.
229. Gold AR. Functional somatic disorders, anxiety disorders and the upper airway: a matter of paradigm. Theoretical review. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 389-401.
230. Beebe DW, Croesz L, Wells C, et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003; 26(3): 298-307.
231. Bass JL, Corwin M, Gozal D, et al. The effect of chronic intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics* 2003; 224(3): 805-816.
232. Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
233. Guilleminault C, Hoed D, Mitler M. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement W, editors. *Sleep apnea syndromes*. New York: Allan R Liss; 1978, p. 1-12.
234. Milgrew AT, Ryan CF, Fleetman JA, et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007; 9: 42-53.
235. Ulfberg J, Carter N, Edling C. Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 237-242.
236. Arnedt TJ, Wilde GJ, Munt PW, MacLean AW. How do prolonged wakefulness and alcohol compare in the decrements they produce on a simulated driving task? *Accid Anal Prev* 2001; 33: 337-344.
237. Tregear S, Reston J, Schloelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systemic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(6): 573-581.
238. Garbarino S, Nobil L, Beelke M, et al. Sleep related vehicle accidents on Italian highways. *G Ital Med Lav Ergon* 2001; 23: 430-434.
239. Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulation performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 301-310.

240. U.S. Department of Transportation, Federal Highway Administration. OSA and CMV Drivers Safety: Recommendations of the MEP, Jan 14, 2008. <http://www.fmcsa.dot.gov/rules-regulations/TOPICS/mep/report/Sleep-MEP-Panel-Recommendations-508.pdf>. Accessed June 26, 2009.
241. Alonderis A, Barbe F, Bonsignore M, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med* 2008; 9: 362-375.
242. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 190-194.
243. Redline S, Quan SF. Sleep apnea: a common mechanism for the deadly triad – cardiovascular disease, diabetes, and cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 123-124.
244. Flemons WW. Measuring health related quality of life in sleep apnea. *Sleep* 2000; 23(Suppl 4): S109-S114.
245. Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Adverse health effects among women living with heavy snorers. *Health Care Women Int* 2000; 21(2): 81-90.
246. Doherty LS, Kiely JL, Lawless G, McNicholas WT. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003; 124(6): 2209-2214.
247. Cheyne J. A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hospital Reports and Communications* 1818; 2: 216-223.
248. Stokes W. Observations on some cases of permanently slow pulse. *Dublin Quarterly Journal of Medical Sciences* 1846; 2: 73-85.
249. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
250. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
251. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.

252. Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1163-1170.
253. Trinder J, Merson R, Rosenberg JL, et al. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 808-813.
254. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.
255. Randerath WJ. Treatment options in Cheyne-Stokes respiration. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(6): 341-351.
256. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-818.
257. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Daytime hypoventilation in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1999; 3: 79-93.
258. Masa JF, Kryger MH. Restrictive lung disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
259. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibursowitsch I, et al. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2007; 11: 117-124.
260. Piper AJ. Obesity hypoventilation syndrome – the big and the breathless. Clinical review. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 79-89.
261. Berger KI, Goldring RM, Rapoport DM. Obesity hypoventilation syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 253-261.
262. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P, et al. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2000; 94: 240-246.
263. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 85: 2261-2269.
264. Shimura R, Tatsumi A, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin and hypercapnia in obstructive sleep-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 543-549.

265. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, et al. Effect of serum leptin levels on hypercapnic respiratory response in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2008; 75: 257-264.
266. Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 60-61.
267. Zwillich C, Welsh CH. Hypercapnic obstructive sleep apnea. An underappreciated marker of severity. *Chest* 2007; 132(6): 1729-1730.
268. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcomes. *Am J Med* 2004; 116: 1-7.
269. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminaini A, et al. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2004; 98: 961-967.
270. ERS Practical Handbook for Noninvasive Ventilation. Edited by Anita K. Simonds. 2015 European Respiratory Society.
271. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4): 651-661.
272. Wiitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome. Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 237-241.
273. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
274. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72(2): 142-149.
275. Augusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4): 485-489.
276. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body position pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007; 62(10): 868-872.
277. Nadel JA, Widdicombe JG. Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure. *J Appl Physiol* 1962; 17: 861-865.

278. Owens R, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care* 2010; 55(10): 1333-1346.
279. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1797-1804.
280. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-946.
281. Machado MCL, Volmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 132-137.
282. Sampol G, Sagales MT, Roca A, et al. Nasal continuous positive airway pressure with supplemental oxygen in coexistent sleep apnoea-hypopnea syndrome and severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9(1): 111-116.
283. Collop NA, Anderson MW, Boehlecke B, et al. Clinical guideline for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(7): 737-747.
284. Kales A, Kadieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea I: onset, clinical course and characteristics. *J Chron Dis* 1985; 38: 419-425.
285. Hoffstein V, Szali JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 118-122.
286. Cao TM, Culleminault C, Kushida CA. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea and upper airway resistance syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
287. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressure in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1981; 1: 67-74.
288. Yamashiro Y, Kryger MH. Review: sleep in heart failure. *Sleep* 1993; 16: 513-523.
289. Jung HK, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(1): 22-29.

290. Hajduk IA, Strollo PJ Jr, Jasani RR, et al. Prevalence and prediction of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study. *Sleep* 2003; 26: 61-64.
291. Tantrakul V, Won C, Guilleminault C. Women and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2007; 30 (Suppl. 1): A182.
292. Krakow B, Melendez D, Ferreira E, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001; 120: 1923-1929.
293. Subramanian S, Guntupall B, Murugan T, et al. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011; 15(4): 711-715.
294. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987; 10: 254.
295. Paiva T, Farinha A, Martins A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1701-1705.
296. Young T, Hutton R, Finn L, et al. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2445-2451.
297. Tsai WH, Remmers JE, Brant R, et al. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1427-1432.
298. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997; 127: 581-587.
299. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1279-1285.
300. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995; 18: 158-166.
301. Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS. The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000; 23: 929-938.
302. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 498-504.
303. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systemic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anesth* 2010; 57: 423-438.

304. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
305. Buchanan P, Grunstein R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
306. Dhillon S, Chung S, Fargher T, et al. Sleep apnea, hypertension, and the effect of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 594-600.
307. Babu A, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-452.
308. Sicolli M, Pepperell JCT, Kohler M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from randomized controlled trial. *Sleep* 2008; 31(11): 1551-1558.
309. Indications and Standards for use of Nasal Continuous positive Airway Pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-1745.
310. Buchanan P, Grunstein R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
311. Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA, et al. Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* 2005; 29(10): 1306-11.
312. Menta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-577.
313. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adult. Adult obstructive sleep apnea task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263-276.
314. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliance: an update for 2005. *Sleep* 2006; 29: 240-243.
315. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2010; 33(10): 1408-1413.

316. Atwood CW, Strollo PJ, Givelber R. Medical therapy for obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.
317. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD003002.
318. White DP. New therapies for obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(5): 621-628.
319. Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of a pharmacological target for genioglossus reactivation throughout sleep. *Sleep* 2014; 37(1): 41-50.
320. Folland S, Goodman AC, Stano M. Chapter 4: Economic efficacy and cost-benefit analysis. In: *The economics of health and health care*. 6th edition. 2010. Prentice Hall: Boston, MA.
321. Pietzsch JB, Garner A, Cipriano LE, Linehan JH. An integrated health-economic analysis of diagnosis and therapeutic strategies in the treatment of moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 2011; 34(6): 695-709.
322. Series F, Cormier Y, La Forge J, Desmeules M. Mechanisms of the effectiveness of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1992; 15: S47-S49.
323. Series F, Cormier Y, Desmeules M. Influence of lung volume on upper airways. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2159-2164.
324. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathophysiology of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-938.
325. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90: 165-171.
326. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 63: 10-17.
327. Ryan CF, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 939-944.

328. Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, et al. Long term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 866-870.
329. Ayappa I, Norman RG, Suryadevara M, Rapaport DM. Comparison of limited monitoring using a nasal-cannula flow signal to full polysomnography in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1171-1179.
330. Westbrook PR, Levendowski DJ, Cvetinovic M, et al. Description and validation of the apnea risk evaluation system: a novel method to diagnose sleep apnea-hypopnea in the home. *Chest* 2005; 128: 2166-2175.
331. Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 21: 253-259.
332. Yin M, Miyazaki S, Ishikawa K. Evaluation of type 3 portable monitoring in unattended home setting for suspected sleep apnea: factors that may affect its accuracy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 204-209.
333. Ng SSS, Chan T.-O, To K.-W, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J* 2009; 39: 757-762.
334. Chen H, Lowe AA, Bai Y, et al. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink) for case selection on obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13(3): 213-219.
335. Weinreich G, Azmitstead J, Topfer V, et al. Validation of ApneaLink as screening device for Cheyne-Stokes respiration. *Sleep* 2009; 32(4): 553-557.
336. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, 2007.
337. Nigro AC, Dibur E, Aimaretti S, et al. Comparison of the automatic analysis versus the manual scoring from ApneaLink device for the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Breath* 2011; 15(4): 679-686.
338. Erman M, Stewart D, Einhorn D, et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 387-392.

339. Counter P, Wilson JA. The management of simple snoring. Clinical review. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 433-441.
340. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Marklund M, Lowe AA. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev* 2004; 8(6): 443-457.
341. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667-689.
342. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2013). 2013 Global Initiative for chronic obstructive lung disease, Inc.
343. Zellmer MR, Lam CS, Gami AS, et al. Berlin Questionnaire diagnostic performance in published validation studies. *Sleep* 2009; 32: A208-A209.
344. Netzer NC, Hoegel JJ, Loude D, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003; 124: 1406-1414.
345. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population. Results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 poll. *Chest* 2006; 130: 780-786.
346. Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, et al. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res* 2006; 124: 281-290.
347. Amra B, Farajzadegan Z, Golshan M, et al. Prevalence of sleep apnea-related symptoms in Persian population. *Sleep Breath* 2010; DOI 10.1007/s11325-010-0353-4.
348. BaHammam AS, Alrajeh MS, Al-Jahdali HH, Bin Saeed AA. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in middle-aged Saudi males in primary care. *Saudi Med J* 2008; 29(3): 423-426.
349. BaHammam AS, Al-Rajeh MS, Al-Ibrahim FS, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in middle-aged Saudi women in primary care. *Saudi Med J* 2009; 30(12): 1572-6.
350. Khassawneh B, Ghazzawi M, Khader Y, et al. Symptoms and risk of obstructive sleep apnea in primary care patients in Jordan. *Sleep Breath* 2009; 13(3): 227-32.

351. Moreno CRC, Carvalho FA, Lorenzi C, et al. High risk of obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin Questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int* 2004; 21(6): 871-879.
352. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin Questionnaire and American Society of Anesthesiologists Checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology* 2008; 108: 822-830.
353. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
354. Gus M, Goncalves SC, Martinez D, et al. Risk of obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypert* 2008; 21: 832-835.
355. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-545.
356. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, et al. Multimorbidity's many challenges. *BMJ* 2007; 334: 1016-1017.
357. http://www.qualitymetric.com/demos/TP_Launch.aspx?SID=52302
358. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
359. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(9): 348-351.
360. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006; 166(16): 1709-1715.
361. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008.
362. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509-514.
363. Yusuf S, Hawken S, Ounpuus S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952.

364. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 429-434.
365. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; Oct 22; 317(17): 1098 (letter).
366. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. June 3-5, 1997. WHO/NUT/NCD/98.1, i-xv, 1-276, 1998. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at:
<http://disei.who.int/uhtbin/cgiisirsi/Wed+Nov+21+23:21:20+MET+2001/0/49>. Accessed April 18, 2002.
367. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
368. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. Clinical application of blood gases. 5th edition. Chicago, Mosby-Year Book, 1994.
369. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е издание. Москва Видар 1999. Перевод с англ.
370. Teichholz LE, Kruehen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976 Jan; 37(1): 7-11.
371. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
372. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic disease: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 645-658.
373. Nagueh SF, Appelton ChP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-133.
374. Morgenthaler TI, Aurora N, Brown T, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Sleep* 2008; 31(1): 141-147.

375. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1526-1530.
376. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressure and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2002; 25: 143-147.
377. Masa JF, Jimenez A, Duran D, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218-1224.
378. Berry R, Hill G, Thompson L, McLaurin V. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep* 2008; 31(10): 1423-1431.
379. Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. NPPV titration task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(5): 491-509, S1-S9.
380. Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest* 2008; 133: 1275-1286.
381. Engelman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1): 81-89.
382. National Statistical Service of the Republic of Armenia. The results of census of Republic of Armenia of 2001 (Figures of the Republic of Armenia). Available at: <http://docs.armstat.am/census/eng.php>. Accessed 2004.
383. Pagano M, Gauvreau K. Principles of biostatistics. 2nd Edition. Pacific Grove, CA: Duxbury, 2000.
384. Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. Cluster analysis. 5th edition. 2011. John Wiley & Sons, Ltd.
385. Hoffstein V, Oliver Z. Pulmonary function and sleep apnea. *Sleep Breath* 2003; 7(4): 159-165.
386. Pizza F, Biallas M, Wolf M, et al. Nocturnal cerebral hemodynamics in snorers and in patients with obstructive sleep apnea: a near-infrared spectrometry study. *Sleep* 2010; 33: 205-210.

387. Chee Yuan NG, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
388. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
389. Hryniewicz-Szymanska A, Szymanski FM, Filipiak KJ, et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? *Sleep Breath* 2011; 15(3): 607-609.
390. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141(3): 674-681.
391. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener AS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117: 2599-2607.
392. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7): 1433-1439.
393. Serizawa N, Yumino D, Takagi A, et al. Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 885-886.
394. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, et al. Clinical prediction rules. Applications and methodologic standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793-799.
395. Flemons WW, McNicholas WT. Clinical prediction of the sleep apnea. *Sleep Med Rev* 1997; 1(1): 19-32.
396. Farmey RJ, Walker BS, Farney RM, et al. The STOP-Bang equivalent and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(5): 459-465.
397. Gurubhagavatula I, Maislin G, Pack AI. An algorithm to stratify sleep apnea risk in a sleep disorders clinic population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1904-1909.
398. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical methods in diagnostic medicine*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons 2002: 15-164.
399. Chervin D. Use of clinical tools and tests in sleep medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011.

400. Robichaud-Halle L, Beaudri M, Fortin M. Obstructive sleep apnea and multimorbidity. *BMC Pulm Med* 2012; 12(60). <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/60>.
401. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 65-70.
402. Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223-228.
403. Barakzai MD, Gregory J, Fraser D. The effect of culture on symptom reporting: Hispanics and irritable bowel syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 261-267.
404. Crawford SL, Avis NE, Gold E, et al. Sensitivity and specificity of recalled vasomotor symptoms in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1452-1459.
405. Leigh BC, Gillmore MR, Morrison DM. Comparison of diary and retrospective measures for recording alcohol consumption and sexual activity. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 119-127.
406. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115: 356-359.
407. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, et al. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 14-18.
408. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 168-173.
409. Suwanprathes P, Won C, Komoltri C, et al. Epidemiology of sleep-related complaints associated with sleep-disordered breathing in Bangkok, Thailand. *Sleep Med* 2010; 11: 1025-1030.
410. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 179-83.
411. Ohayon MM. Nocturnal awakenings and comorbid disorders in the American general population. *J Psych Res* 2008; 43(1): 48-54.
412. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, et al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med* 2008; 10: 540-548.

413. Schatzl G, Temml C, Schmidbauer J, et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000; 56: 71-75.
414. Stewart RB, Moore MT, May FE, et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(12): 1217-1220.
415. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2006; 7: 362-367.
416. Pressman MR, Figueroa WG, Kendrick-Mohamed J, et al. Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch Intern Med* 1996; 156: 545-550.
417. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14: 83-86.
418. Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Colch)* 1991; 80: 443-449.
419. Margel D, Shochat T, Getzler O, et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patient with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974-977.
420. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323.
421. Ryan CJ, DeVon HA, Horne R, et al. Symptom clusters in acute myocardial infarction: a secondary data analysis. *Nurs Res* 2007; 56: 72-81.
422. Guilleminault C, Stoohs R, Kim YD, et al. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 493-501.
423. Kohler M, Craig S, Pepperell JC, et al. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest* 2013; 144: 896-902.
424. Saleh ABM, Ahmad MA, Awadalla NJ. Development of Arabic version of Berlin questionnaire to identify obstructive sleep apnea at risk patients. *Ann Thorac Med* 2011; 6(4): 212-216.

425. Zelveian PH, Matevosyan AK, Podosyan GA, et al. Telephone interview survey: estimation of snoring and breathing pauses in adult population of Yerevan (Armenia). *The New Armenian Medical Journal* 2013; 7(3): 26-32.
426. Khazaie H, Najafi F, Rezaie L, et al. Prevalence of symptoms and risk of obstructive sleep apnea syndrome in the general population. *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14(5): 335-338.
427. Young T, Peppard PE. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep* 2005; 28(3): 293-295.
428. Redline S, Kump K, Tishler PV, et al. Gender differences in sleep disordered breathing in community based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3Pt 1): 722-726.
429. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Women's Health* 2009; 18(8): 1211-1219.
430. Kapsimalis F, Kryger M. Gender and obstructive sleep apnea syndrome. Part 1: Clinical features. *Sleep* 2002; 25: 409-416.
431. Baldwin C, Kapur V, Holberg C, et al. Associations between gender and measures of daytime sleepiness in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004; 27: 305-311.
432. Shepertycky M, Banno K, Kryger M. Differences between men and women in the clinical presentation of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28: 309-314.
433. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, et al. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep. A clinical population study using the Sleep Disorders Questionnaire. *Sleep* 2007; 30: 312-319.
434. Bjornsdottir E, Janson C, Gislason T, et al. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res* 2012; 21(2): 131-8.
435. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
436. Sforza E, Chouchou F, Pichot V, et al. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med* 2011; 12: 142-146.
437. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of sleep-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* 1991; 99: 600.

438. Young T, Finn L, Hla KM, et al. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996; 19: S202-205.
439. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor-vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-613.
440. Redline S, Adams N, Strauss M, et al. Improved outcomes after CPAP treatment in mild sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 858-865.
441. Engelman HM, Martin SE, Dreary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function on patients with mild sleep apnea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997; 52: 114-119.
442. Engelman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomised placebo-controlled trial of CPAP for mild sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 152(2): 461-467.
443. Barnes H, Houston D, Worsnop WJ et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 773-780.
444. Engelman HM. When does “mild” obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome merit continuous positive airway pressure treatment? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 743-745.
445. Kribbs N, Pack A, Kline R, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnoea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887-895.
446. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Дис. ...д-ра мед. наук. Москва, 2003.
447. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation. A novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619.
448. Pepin JL, Leger P, Veale D, et al. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 1995; 107(2): 375-381.
449. Schiza S, Bouloukaki I, Mermigkis C, et al. Utility of formulas predicting the optimal nasal continuous positive airway pressure in a Greek population. *Sleep Breath* 2010; DOI 10.1006/s11325-010-0352-5.

450. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 1999; 100(7): 706-712.
451. Cowan DC, Livingston E. Obstructive sleep apnea syndrome and weight loss: review. *Sleep Disorders* 2012; DOI: 10.1155/2012/163296.
452. Oslen S, Smith S, Oei T. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure therapy in obstructive sleep apnoea sufferers: a theoretical approach to treatment. *Clin Psychology Rev* 2008; 28: 1355-1371.
453. Sarrell EM, Chomsky O, Shechter D. Treatment compliance with continuous positive airway pressure device among adults with obstructive sleep apnea (OSA): how many adhere to treatment? *Harefuah* 2013; 152(3): 140-144.
454. Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001; 56: 727-733.
455. McDaid C, Duree KH, Griffin SC, et al. A systemic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13(6): 427-436.
456. Baron KG, Smith TW, Berg CA, et al. Spouse involvement in CPAP adherence among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011; 15(3): 525-534.
457. McDowell A. Spousal involvement and CPAP adherence: a two-way street? *Sleep Breath* 2011; 15(3): 269-270.
458. Lewis K, Seale L, Bartle I, et al. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27(1): 134-138.
459. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: Implications for future interventions. *Indian J Med Res* 2010; 131: 245-258.
460. Budhiraja R, Parthasarthy S, Drake CL, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2007; 30: 320-324.
461. Joo MJ, Herdegen JJ. Sleep apnea in urban public hospital: assessment of severity and treatment adherence. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 285-288.

462. Kim JH, Kwon MS, Song HM, et al. Compliance with positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Clin Experiment Otorhinolaryngology* 2009; 2(2): 90-96.
463. Mador MJ, Krauza M, Pervez A, et al. Effect of heated humidity on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 2151-2158.
464. Neil AM, Wai HS, Bannan SP, et al. Humidified nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2003; 22: 258-262.
465. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane G.M. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899-904.
466. Kimoff RJ. To treat or not to treat: can a portable monitoring reliably guide decision-making in sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 871-872.
467. Senn O, Brack T, Russi EW, et al. A continuous positive airway pressure trial as a novel approach to the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 129: 67-75.
468. Drummond F, Doelken P, Ahmed QA. Empiric auto-titrating CPAP in people with suspected obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(2): 140-145.
469. Milgrew AT, Fox N, Ayas NT, et al. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med* 2007; 146: 157-166.
470. Bakker JP, Sharma B, Malhotra A. Obstructive sleep apnea: the elephant in the cardiovascular room. *Chest* 2012; 141: 580-581.
471. Centola D. Social media and the science of health behavior. *Circulation* 2013; 127: 2135-2144.

Берлинский опросник

Приложение 1

Рост(м)_____Вес(кг)_____Возраст_____Пол_____

Выберите пожалуйста правильный ответ на каждый вопрос.

Категория 1

1. Вы храпите?

- a. Да
- b. Нет
- c. Не знаю

Если Вы храпите, то:

2. Ваш храп

- a. Слегка громче дыхания
- b. Такой же громкий как голос
- c. Громче голоса
- d. Очень громкий- слышен в соседней комнате

3. Как часто Вы храпите?

- a. Почти каждый день
- b. 3-4 раза в неделю
- c. 1-2 раза в неделю
- d. 1-2 раза в месяц
- e. Никогда или почти никогда

4. Мешает ли Ваш храп другим людям?

- a. Да
- b. Нет
- c. Не знаю

5. Кто-либо замечал у Вас остановки дыхания во сне?

- a. Почти каждый день
- b. 3-4 раза в неделю
- c. 1-2 раза в неделю
- d. 1-2 раза в месяц
- e. Никогда или почти никогда

Категория 2

6. Как часто Вы чувствуете себя уставшим и разбитым после сна?

- a. Почти каждый день
- b. 3-4 раза в неделю
- c. 1-2 раза в неделю
- d. 1-2 раза в месяц
- e. Никогда или почти никогда

7. Чувствуете ли Вы себя уставшим во время бодрствования?

- a. Почти каждый день
- b. 3-4 раза в неделю
- c. 1-2 раза в неделю
- d. 1-2 раза в месяц
- e. Никогда или почти никогда

8. Когда-либо Вы засыпали при вождении автомобиля?

- a. Да
- b. Нет

Если Да, то:

9. Как часто это случается?

- a. Почти каждый день
- b. 3-4 раза в неделю
- c. 1-2 раза в неделю
- d. 1-2 раза в месяц
- e. Никогда или почти никогда

Категория 3

10. Имеется ли у Вас повышенное артериальное давление?

- a. Да
- b. Нет
- c. Не знаю

Берлинский опросник для оценки риска наличия обструктивного апноэ сна

Опросник состоит из 3 категорий. Риск наличия обструктивного апноэ сна оценивается как высокий или низкий по результатам ответов на приведенные выше вопросы.

Категории и оценка:

Категория 1: вопросы 1,2,3,4,5

Вопрос 1: если ответ “да” – 1 балл

Вопрос 2: если ответ “c” или “d ” – 1 балл

Вопрос 3: если ответ “a” или “b ” – 1 балл

Вопрос 4: если ответ “a” – 1 балл

Вопрос 5: если ответ “a” или “b ” – 2 балла

Категория 1 считается положительной, если сумма баллов составляет 2 и более.

Категория 2: вопросы 6,7,8 (вопрос 9 следует рассмотреть отдельно)

Вопрос 6: если ответ “a” или “b ” – 1 балл

Вопрос 7: если ответ “a” или “b ” – 1 балл

Вопрос 8: если ответ “a” – 1 балл

Категория 2 считается положительной, если сумма баллов составляет 2 и более.

Категория 3 считается положительной, если ответ на вопрос 10 – “да”, или если Индекс массы тела – ИМТ=30 кг/м² и более. (ИМТ=вес тела в кг, разделенный на квадрат роста в метрах).

Высокий риск наличия обструктивного апноэ сна: если положительны две или более категории.

Низкий риск наличия обструктивного апноэ сна: если положительна одна категория или нет таковой.

The Epworth Sleepiness Scale

Шкала сонливости Epworth

Какова вероятность того, что Вы можете задремать или заснуть в приведенных ниже ситуациях? Постарайтесь отнести этот вопрос к вашей повседневной жизни. Используйте приведенную ниже шкалу для выбора наиболее подходящего ответа.

0 = никогда 1 = низкая вероятность 2 = умеренная вероятность 3 = высокая вероятность.

Ситуация	Вероятность дремоты или засыпания
Читая сидя	
Просматривая телевизор	
Сидя в общественном месте без проявления активности (в театре или на собрании)	
В качестве пассажира в машине при движении без остановки в течение часа	
Во время отдыха в кровати днем	
Сидя и разговаривая с кем-либо	
Сидя в спокойной обстановке после обеда без потребления алкоголя	
За рулем машины, остановившись в пробке или на светофоре	

Имеются ли у Вас какие-либо из перечисленных симптомов:

1. Громкий прерывистый храп
2. Освидетельствованные остановки дыхания во сне
3. Пробуждения ото сна с чувством удушья
4. Беспокойный неосвежающий сон
5. Учащенное ночное мочеиспускание сколько раз _____
6. Избыточная ночная потливость
7. Разбитость, головная боль по утрам
8. Сухость во рту по утрам
9. Мучительная дневная сонливость
10. Бессонница
11. Хроническая усталость
12. Снижение памяти и внимания
13. Повышение артериального давления
14. Быстрое нарастание массы тела
15. Сексуальные нарушения
16. Изжога ночью

Основная жалоба: _____

SF-8 Health Survey

SF-8 Опросник относительно здоровья

Данный опросник касается самооценки состояния Вашего здоровья. Из нижеперечисленных вопросов выберете и отметьте (✓) вариант, наиболее соответствующий Вашему состоянию.

(онлайн подсчет: http://www.qualitymetric.com/demos/TP_Launch.aspx?SID=52302)

1. Как Вы оцениваете в целом состояние своего здоровья за последние 4 месяца ? Отлично Очень хорошо Хорошо Удовлетворительно Плохо Очень плохо <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. За последние 4 месяца насколько проблемы с физическим состоянием ограничивали Вашу повседневную активность (например, ходьбу по лестнице)? Нисколько Очень мало Иногда Довольно часто Не могу быть физически активным <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. За последние 4 месяца насколько проблемы с физическим состоянием ограничивали Вашу жизнь дома и вне дома? Не ограничивали Незначительно Мало Довольно много Не могу выполнять повседневную работу <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. За последние 4 месяца насколько боль в теле беспокоила Вас? Нисколько Очень мало Слегка Умеренно Сильно Очень сильно <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. За последние 4 недели сколько энергии Вы имели? Слишком много Достаточно Немного Мало Не имел совсем <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. За последние 4 недели насколько Ваши физические и эмоциональные проблемы ограничивали Вашу социальную активность в семье и среди друзей ? Нисколько Очень мало Мало Довольно много Не могу быть социально активным <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. За последние 4 недели насколько Вас беспокоили эмоциональные проблемы (напр. тревожность, депрессия, раздражительность)? Нисколько Слегка Умеренно Довольно много Слишком много <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. За последние 4 недели насколько Ваши личные и эмоциональные проблемы ограничивали Вашу привычную работу, учебу, повседневную деятельность? Нисколько Очень мало Немного Слишком много Не могу осуществлять повседневную деятельность <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Zung self-rating depression scale

Шкала самооценки депрессивной симптоматики Zung

Отметьте тот вариант (✓), который наилучшим образом соответствует Вашему состоянию в течение последних нескольких дней.

Отметьте соответствующий вариант (✓)	Редко	Иногда	Часто	В основном
1. Я чувствую себя грустным и подавленным	1	2	3	4
2. Утро - то время, когда я себя чувствую наилучшим образом	4	3	2	1
3. Я плачу без причины или близок к такому состоянию	1	2	3	4
4. Ночью я сплю беспокойно	1	2	3	4
5. Я ем столько, сколько привык есть	4	3	2	1
6. Я еще получаю удовольствие от секса	4	3	2	1
7. Я заметил, что худею	1	2	3	4
8. Меня беспокоят запоры	1	2	3	4
9. Мое сердце бьется чаще, чем обычно	1	2	3	4
10. Я устаю без причины	1	2	3	4
11. Моя мысль по-прежнему ясна	4	3	2	1
12. Мне легко делать то, что я обычно делаю	4	3	2	1
13. Я беспокоен и не могу успокоиться	1	2	3	4
14. Я связываю надежды с будущим	4	3	2	1
15. Я более раздражителен, чем обычно	1	2	3	4
16. Я легко принимаю решения	4	3	2	1
17. Я чувствую себя полезным	4	3	2	1
18. Моя жизнь полноценна	4	3	2	1
19. Я чувствую, что для некоторых было бы лучше, если бы я умер	1	2	3	4
20. Я все еще наслаждаюсь тем, от чего привык получать удовольствие	4	3	2	1