

Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога

М.И. Фадеева, Л.В. Савельева, В.В. Фадеев

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Известно, что нарушения дыхания во время сна могут наблюдаться у пациентов с различной эндокринной патологией. Развитие различных типов апноэ сна описаны у пациентов с ожирением, гипотиреозом, акромегалией, сахарным диабетом, особенно осложненным диабетической автономной нейропатией, а также при гиперкортицизме и синдроме поликистоза яичников. В представленной обзорной статье описываются патогенетические и патофизиологические механизмы, клинические проявления и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с различными эндокринопатиями. *Ключевые слова:* апноэ, храп, эндокринные заболевания, ожирение.

Resume. It is known, that sleep-disordered breathing can affect patients with various endocrine diseases. Obstructive, central and mixed types of sleep apnea syndrome are known to occur in obesity, hypothyroidism, acromegaly, diabetes mellitus, especially with diabetic neuropathy, Cushing syndrome and polycystic ovary syndrome. The pathogenic mechanisms and pathophysiology of obstructive sleep apnea in patients with different endocrine diseases, clinical manifestations and treatment of sleep apnea are reviewed in this article. *Key words:* sleep apnea, snoring, endocrine diseases, obesity.

Нарушения дыхания во сне известны с древних времен. Уже в работах Гиппократов можно встретить первое упоминание феномена апноэ во сне. В медицинской литературе нарушения дыхания во сне впервые были описаны в 1936 году, однако их детальное изучение началось лишь во второй половине XX века, когда при проведении записи электроэнцефалограммы и дыхания у больных с синдромом Пиквика были отмечены эпизоды остановок дыхания во время сна [11].

Распространенность расстройств дыхания во время сна в настоящее время увеличивается в геометрической прогрессии, что обусловлено главным образом эпидемией ожирения, которое, как известно, является основным предрасполагающим фактором риска развития podobного рода нарушений [34].

Согласно международной классификации расстройств сна (2005 г.) [31], спектр нарушений дыхания во время сна включает в себя синдром обструктивного апноэ сна взрослых и детей, синдромы центрального апноэ сна (в том числе дыхание Чейн-Стокса, апноэ во сне грудных детей и др.), синдромы гиповентиляции, связанные со сном (идиопатический, врожденный и др.), другие неспецифические расстройства дыхания во сне. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой наиболее изученную форму нарушений дыхания во сне в связи с его высокой распространенностью и серьезными клиническими и медико-социальными последствиями.

Синдром обструктивного апноэ сна представляет собой состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды прекращения дыхания во время сна вследствие закрытия просвета верхних дыхательных путей, вызванные их повышенной способностью к коллапсу, при со-

храненных движениях дыхательной мускулатуры, чаще всего приводящие к повторяющимся эпизодам падения уровня насыщения крови кислородом (десатурациям). Согласно Американской Академии медицины сна [4], обструктивное апноэ представляет собой эпизод остановки дыхания с уменьшением потока воздуха $\geq 90\%$ длительностью ≥ 10 сек. с последующими усилиями дыхательных мышц, направленными на восстановление дыхания. Гипопноэ представляет собой эпизод неполной остановки дыхания длительностью, по крайней мере, 10 сек. с уменьшением потока воздуха $\geq 30\%$ с ассоциированным падением насыщения крови кислородом $\geq 4\%$ или с уменьшением потока воздуха $\geq 50\%$ с ассоциированным падением сатурации крови кислородом $\geq 3\%$ или реакциями активации / пробуждениями, зарегистрированными на электроэнцефалограмме, которые необходимы для повышения тонуса мышц-дилататоров глотки и открытия просвета верхних дыхательных путей для поступления в легкие воздуха.

Клинические симптомы и признаки, наиболее подозрительные на наличие СОАС, включают избыточную дневную сонливость в покое / при активной деятельности, привычный, часто громкий храп, ощущение эпизодов прекращения дыхания и удушья во время сна, усталость, а также артериальную гипертензию, учащенное ночное мочеиспускание, снижение либидо, подавленное настроение, головные боли, нарушение концентрации внимания и эмоционально-личностные нарушения. Употребление алкоголя или использование седативных препаратов перед сном приводит к ухудшению симптоматики апноэ. Степень выраженности СОАС определяется так называемым индексом дыхательных расстройств (ИДР), полученным по данным ночного полисомнографического исследования, отра-

жающим степень отклонения от нормальной физиологии дыхания во время сна. ИДР определяется количеством эпизодов обструктивного апноэ и гипопноэ за один час сна в сочетании с активациями, связанными с дыхательными усилиями, регистрируемыми на электроэнцефалограмме, не отвечающими критериям апноэ-гипопноэ (так называемые RERA, respiratory effort-related arousals). Наиболее распространенное представление относительно количества эпизодов апноэ-гипопноэ во время сна, которое следует считать патологическим, необходимым для формирования клинического симптомокомплекса СОАС, основано на данных исследований Стэнфордского центра исследований сна, что типичная картина СОАС формируется при наличии более пяти эпизодов апноэ / гипопноэ за один час сна [2].

Наиболее благоприятные условия для формирования обструктивных апноэ-гипопноэ у больных СОАС во сне возникают в первой-второй стадиях фазы медленного сна и в фазу быстрого сна [3]. Множественные повторяющиеся эпизоды дыхательных дизритмий во время сна приводят к изменению структуры сна – уменьшается продолжительность глубоких стадий фазы медленного сна, а также продолжительность фазы быстрого сна.

Распространенность СОАС в соответствии с вышеописанными критериями, по данным эпидемиологических исследований, составляет в общей популяции в среднем 1-2% [34]. Предполагают, что до 25% мужчин и 9% женщин среднего возраста имеют ≥ 5 эпизодов остановок дыхания за один час во время сна. Распространенность СОАС среди пожилых, пациентов с артериальной гипертензией, с коронарной болезнью сердца и пациентов с морбидным ожирением выше, чем в популяции в целом. В большинстве популяционных исследований показано, что СОАС в два-три раза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. Механизмы подобных различий до сих пор не ясны, однако предполагают, что женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон) могут играть значимую протекторную роль [30], что подтверждается низкой распространенностью нарушений дыхания во время сна у женщин репродуктивного возраста и повышением ее после наступления менопаузы. Однако показано, что назначение эстрогенов и прогестерона мужчинам не приводило к уменьшению индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) [30]. Кроме того, предполагают, что андрогены могут способствовать увеличению способности верхних дыхательных путей к коллапсу, что подтверждается частым развитием синдрома апноэ сна у женщин с синдромом поликистоза яичников [8], а также данными Dexter с соавт. о полном исчезновении апноэ сна у женщины после хирургического удаления тестостерон-продуцирующей опухоли яичника [7]. Кроме того, предполагают, что анатомические различия верхних дыхательных путей, различия в активности подбородочно-язычной мышцы во время бодрствования и в структуре отложения жира могут объяснить более высокий риск развития СОАС у мужчин.

Ряд исследователей также полагает, что может существовать определенная генетическая предрасположен-

ность к развитию СОАС. Гены-кандидаты, ответственные за развитие СОАС, в настоящее время не определены и находятся в процессе изучения. Одно эпидемиологическое исследование показало значимую взаимосвязь между присутствием аллеля АРОЕ эпсилон-4 (белка, принимающего участие в развитии болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний) и наличием СОАС, причем подобная корреляция выявлена только у пациентов среднего возраста [12]. По данным Palmer с соавт. [21], при исследовании генома людей с и без СОАС выявлено наличие нескольких регионов-кандидатов на хромосомах 1p, 2p, 12p, 19p, ассоциированных с высоким ИАГ. На хромосомах 2p, 7p и 12p установлено наличие регионов, ассоциированных с высоким индексом массы тела (ИМТ). Одно из исследований установило, что различные генетические варианты ИЛ-6 (в частности носители аллеля С) могут способствовать развитию СОАС даже у пациентов без избытка массы тела [35]. Помимо предполагаемой генетической предрасположенности к развитию СОАС, возможно существование ряда дополнительных факторов, способствующих развитию фенотипических особенностей строения верхних дыхательных путей, которые могут способствовать развитию синдрома апноэ сна.

Проблема СОАС имеет определенное значение в практике эндокринолога. Хорошо известно, что нарушения дыхания во время сна могут развиваться у пациентов с различными эндокринопатиями, причем взаимоотношения эндокринной патологии и нарушений дыхания во сне не так просты, как может показаться на первый взгляд. С одной стороны, нарушения дыхания во время сна сами по себе приводят к гормональным изменениям, в частности – к активации симпатической нервной системы, сопровождающейся выбросом гормонов коркового и мозгового слоя надпочечников, сохраняющейся и в дневное время в отсутствие эпизодов апноэ, приводя к серьезным клиническим последствиям (рис. 1); к нарушению секреции соматотропного гормона вследствие дефицита глубоких стадий сна. С другой стороны, нарушения дыхания во сне могут развиваться у пациентов с некоторыми эндокринными заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет 1 типа (СД1) и сахарный диабет 2 типа (СД2), гипотиреоз, акромегалия, синдром Кушинга, гиперандрогения, и приводить к ухудшению их клинического течения. Для улучшения качества и продолжительности жизни важным становится ранняя диагностика нарушений дыхания во время сна у пациентов с различными эндокринными заболеваниями, развитие стратегий их контроля и лечения.

Впервые развитие как центрального, так и обструктивного апноэ сна было описано у пациентов с такими эндокринопатиями, как акромегалия и гипотиреоз. Позднее появились данные о высокой распространенности нарушений дыхания во время сна у пациентов с СД, особенно осложненной диабетической автономной нейропатией; у пациентов с ожирением; синдромом Кушинга и гиперандрогенией, обусловленной гормонально-активными образованиями яичников или надпочечников.

Патогенез обструктивного апноэ сна при различных эндокринопатиях сложен, но его ключевой составляющей являются как анатомические изменения верхних дыхательных путей, так и нарушение нервно-мышечного контроля верхних дыхательных путей во время сна (табл. 1).

Ожирение и СОАС

Ожирение является одним из наиболее значимых и независимых факторов риска развития апноэ сна. В исследовании Vgontzas A. с соавт. [32] показано, что из 250 пациентов с ожирением, не имевших жалоб на расстройства сна, у 40% мужчин и 3% женщин было выявлено патологическое количество эпизодов апноэ во сне. Среди пациентов с морбидным ожирением распространенность апноэ сна достигает 40–90%. Исследования показали, что повышение ИМТ на 1-SD связано с четырехкратным повышением риска развития апноэ [34], а повышение массы тела на 10% ассоциируется с шестикратным увеличением риска развития СОАС в течение последующих четырех лет. Особое значение приобретает абдоминальный тип ожирения, который, по данным ряда исследований, ассоциируется с высоким риском развития СОАС. Доказано, что при повышении индекса ОТ / ОБ отмечается увеличение ИДР [1].

Развитие нарушений дыхания во сне при ожирении связывают с рядом эффектов, основными из которых являются анатомическое сужение просвета глоточного отдела верхних дыхательных путей из-за отложения жира в латеральных глоточных карманах, изменение эластических свойств стенок глотки за счет их жировой инфильтрации. Определенный вклад вносят изменения костных и мягко-тканевых структур (увеличенный размер шеи, увеличенный язык, узость воздухоносных путей, назальная обструкция и др.), которые приводят к повышению способности верхних дыхательных путей к коллапсу. Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения верхних дыхательных путей, т.е. возникновение эпизодов обструкции. Механорецепторы, локализованные преимущественно в гортани, отвечая на изменение давления в дыхательных путях во время бодрствования, повышают активность мышц-дилататоров глотки, поддерживая воздухоносные пути в раскрытом состоянии [1].

Между ожирением и СОАС существуют и более тесные взаимоотношения. Как упоминалось выше, ночные остановки дыхания, изменяя структуру сна, приводят к редукции глубоких стадий медленного сна и нарушению выработки инсулиноподобного фактора роста 1, соматотропного гормона, играющего роль в балансе между жировой и мышечной массой человеческого тела. Недостаток гормона роста у взрослого вызывает сдвиг к большему содержанию жировой массы по сравнению с мышечной, т.е. способствует развитию абдоминального ожирения, что формирует своеобразный порочный круг.

Многие исследователи отмечают, что для СОАС с ожирением весьма характерен метаболический кластер, включающий артериальную гипертензию, дислипидемию, абдоминальный тип ожирения, нарушение толерантности к глюкозе, то есть симптомокомплекс, описанный как «метаболический синдром». Учитывая роль СОАС в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и частое наличие нарушений дыхания во сне у пациентов с метаболическим синдромом, Ян Вилкоккс в 1998 году предложил объединить СОАС с другими известными факторами риска и преобразовать метаболический синдром X в синдром Z [33].

По данным многочисленных работ, выявлено, что снижение массы тела оказывается достаточно эффективным в отношении контроля нарушений дыхания во время сна у пациентов с ожирением. Так, всего лишь снижение массы тела на 10% сопровождается снижением ИДР в 2,5 раза [27]. Однако показано, что у больных с ожирением, осложненным СОАС, существует ряд факторов (выраженные нарушения липидного обмена, гормональный дисбаланс и др.), затрудняющих снижение веса. Назначение медикаментозной терапии ожирения в комплексе с изменением образа жизни (рациональное питание, оптимальный режим физических нагрузок) таким больным повышает ожидаемый терапевтический эффект. Своевременное назначение СРАР-терапии (continuous positive airway pressure, вспомогательная вентиляция легких с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях) позволяет ускорить темп снижения веса и достичь желаемого метаболического контроля.

Сахарный диабет и СОАС

Известно, что нарушения дыхания во сне часто встречаются у пациентов с СД2. Более того, учитывая общность факторов риска развития (абдоминальное ожирение), СД2 и СОАС часто сопутствуют друг другу. Экспериментальные данные на людях и животных моделях продемонстрировали, что гипоксия и сниженная



Рис. 1. Возможная взаимосвязь СОАС, эндокринопатологии и сердечно-сосудистых заболеваний [10]

продолжительность сна вследствие его фрагментации, характерные для СОАС, оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы. Исследования показали, что распространенность нарушенной толерантности к глюкозе у пациентов с ожирением без СОАС (ИАГ<5) составляет около 29%, в то же время у пациентов с ожирением, осложнившимся СОАС с ИАГ>15 – 36% [22], что подтверждает роль СОАС в качестве независимого фактора риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. Помимо общепризнанных факторов, определяющих развитие инсулинорезистентности у пациентов с ожирением, установлена роль гиперактивности симпатической нервной системы, сопутствующей нарушениям дыхания во сне, в качестве одного из ключевых патогенетических звеньев, приводящих к развитию нарушений углеводного обмена у пациентов с СОАС за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза, а также секреции глюкагона.

Развитие диабетической автономной нейропатии у пациентов с СД может предрасполагать к развитию СОАС. По данным Keller с соавт., распространенность СОАС у пациентов с диабетической нейропатией достигает 30% [17]. Рядом исследователей показана вероятность развития кардиореспираторных арестов у больных диабетической автономной нейропатией [25], часть которых закончилась смертельным исходом. Предполагают, что причиной данного феномена является нарушение вегетативного звена регуляции дыхания, а именно: вагусная денервация легких с нарушением объемзависимых дыхательных рефлексов, афферентная и эфферентная денервация каротидных клубочков с нарушением реакции на гипоксию, денервация рецепторов слизистой верхних дыхательных путей с нарушением рефлекторных ответов на изменение потока и давление воздуха. Поэтому оценка наличия нарушений дыхания во сне у пациентов с СД имеет важное клиническое значение перед проведением оперативных вмешательств, увеличивающих вероятность развития кардиореспираторных арестов у данной категории пациентов при выходе из анестезии.

Многочисленными исследованиями показан противоречивый эффект СРАР-терапии на гликемический контроль, однако в большинстве из них доказано, что регулярное использование СРАР-терапии с эффективным лечебным давлением может улучшить чувствительность к инсулину по прошествии длительного времени.

Заболевания щитовидной железы и СОАС

Другой формой эндокринной патологии, при которой часто развиваются нарушения дыхания во время сна, является гипотиреоз, особенно при развитии микседематозного отека. Имеются многочисленные данные о высокой распространенности СОАС среди больных гипотиреозом (50–100%), в то же время попытки выявить значительную распространенность гиподисфункции щитовидной железы у больных с нарушениями дыхания во время сна не увенчались успехом (только 1–3% пациентов с диагностированным СОАС имели гипотиреоз) [1]. Таким образом, распространенность

гипотиреоза среди пациентов с СОАС не выше наблюдаемой в общей популяции. В связи с этим, по мнению большинства исследователей, проведение оценки функции щитовидной железы требуется не всем пациентам, обратившимся в сомнологические кабинеты. Целесообразным считается исследование функции щитовидной железы у пациентов, у которых тяжесть выявленных при полисомнографическом исследовании нарушений не объясняет выраженность клинической картины заболевания, а также пациентам с низкой эффективностью проводимой СРАР-терапии. Возможно, что наиболее частым нарушением дыхания во сне у пациентов с гипотиреозом является так называемый синдром резистентности верхних дыхательных путей (манifestирующий храпом в отсутствие явных эпизодов обструкции верхних дыхательных путей и эпизодической флоулимитацией, завершающейся реакциями активации на электроэнцефалограмме или пробуждениями), являющийся самой ранней стадией СОАС, однако исследований, доказывающих подобное предположение, нет. Необходимо отметить, что клиническая картина СОАС и гипотиреоза имеет сходные черты, что может привести к недооценке клинического состояния пациентов.

Основными патогенетическими факторами развития нарушений дыхания во сне у пациентов с выраженным гипотиреозом является обструкция верхних дыхательных путей и нарушение хеморецепции (табл. 1). Обструкция верхних дыхательных путей обусловлена отложением мукополисахаридов и белковой экстравазацией в тканях лица и языка и в структурах глотки и гортани, приводящих к муцинозному (микседематозному) отеку, который вызывает увеличение размера шеи и языка, утолщение стенок гортани и глотки, что приводит в конечном итоге к сужению просвета верхних дыхательных путей. Определенное значение придается ухудшению сократительных свойств мышц-дилататоров верхних дыхательных путей, потере ими поперечной исчерченности вследствие развития дистироидной миопатии [23].

Показано, что терапия левотироксином оказывается эффективной в отношении снижения ИДР, несмотря на отсутствие значимого снижения веса. Однако у пациентов с гипотиреозом при сопутствующем ожирении терапия левотироксином хотя и приводит к клиническому улучшению, но не приводит к полному исчезновению СОАС. Более половины пациентов с ожирением и гипотиреозом нуждаются во вспомогательном проведении СРАР-терапии или в оперативном лечении на ЛОР-органах после назначения заместительной терапии как минимум до исчезновения клинических симптомов гипотиреоза с последующей полисомнографической переоценкой состояния через 6–12 месяцев от начала терапии. Некоторым пациентам требуется продолжение СРАР-терапии даже после клинической ремиссии гипотиреоза [25].

Вероятность развития СОАС повышается у пациентов с эутиреоидным зобом большого размера за счет сдавления верхних дыхательных путей, особенно в положении пациента лежа на спине во время сна. Однако патогенез развития нарушений дыхания во сне у паци-

ентов с эутиреоидным зобом более сложен, чем просто эффект сдавления. Предполагается, что нарушение венозного возврата от головы и шеи с развитием отека верхних дыхательных путей, дисфункция мышц, прикрепляющихся к подъязычной кости, и утрата нормальной каудальной тракции верхних дыхательных путей во время вдоха могут служить вспомогательными механизмами развития СОАС у данной категории пациентов. Состояние пациентов значительно улучшается после резекции щитовидной железы [6, 20].

Акромегалия и СОАС

По данным популяционных исследований, распространенность нарушений дыхания во сне, преимущественно обструктивного генеза, при акромегалии превышает таковую в общей популяции и достигает 60–70% (по данным разных авторов – 19–93%). Обструктивные нарушения дыхания во сне вследствие утолщения слизистой верхних дыхательных путей и бронхов встречаются у 25% женщин и 70% мужчин с акромегалией. Пациенты с акромегалией имеют в 1,6–3,3 раза повышенный риск смерти, обусловленный СОАС в 25% случаев [9].

Многочисленными исследованиями показано, что независимыми предикторами развития нарушений дыхания во сне у пациентов с акромегалией являются активность процесса, пожилой возраст и величина индекса окружности большого пальца (более 8,5 см), как мера оценки гипертрофии мягких тканей [22]. В работе Rosenow F. с соавт. показано, что у больных акромегалией с СОАС уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 были достоверно выше, чем у пациентов с акромегалией, не имевших эпизодов апноэ [26]. В то же время в ряде работ не выявлено значимых корреляций между уровнем СТГ и наличием СОАС [13].

Превалирующими расстройствами дыхания во сне при акромегалии являются нарушения дыхания во сне обструктивного характера [19]. Развитие эпизодов обструкции у данной категории пациентов обусловлено увеличением языка (макроглоссия) и набуханием пара- и ретрофарингеальных мягких тканей вследствие увеличения содержания как внеклеточной воды, так и клеточной массы за счет гиперплазии и роста соединительной ткани [22]. Различий в краниофарингеальной морфологии пациентов с акромегалией при наличии и в отсутствие эпизодов апноэ не выявлено.

При акромегалии также существует вероятность развития центральных нарушений дыхания во сне, патогенез которых достаточно сложен. Сужение просвета верхних дыхательных путей может вызывать рефлекторное подавление активности дыхательного центра; повышенные уровни гормона роста и, возможно, дефекты соматостатинергического пути (соматостатин является главным ингибитором высвобождения гормона роста и пептидом, участвующим в модуляции центрального респираторного контроля как в гипоталамусе, так и в стволе мозга) могут сверхстимулировать вентиляторный ответ дыхательного центра к углекислому газу, приводя к респираторному аресту. Кроме того, при акромегалии возможно развитие смешанного

варианта расстройств дыхания во сне, при котором существуют феномены, лежащие в основе двух вышеописанных состояний [14].

Наличие у пациентов с акромегалией нарушений дыхания во время сна значительно увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых и респираторных осложнений и, в конечном итоге, риск сердечно-сосудистой смертности, являющейся главной причиной смерти у пациентов с акромегалией [25].

Необходимо отметить, что контроль нарушений дыхания во время сна у пациентов с акромегалией приобретает особенное значение ввиду данных о возможном развитии асфиксии в ранний послеоперационный период после выполнения трансфеноидальной аденомэктомии вследствие тампонады носовой полости и развития отека верхних дыхательных путей [22, 25]. Применение октреотида, по данным ряда работ, является необходимым на этапе предоперационной подготовки данной категории пациентов [22].

Адекватное этиотропное лечение акромегалии в большинстве случаев приводит к регрессу имеющихся расстройств дыхания. Изменение количества апноэ связывают с уменьшением висцеромегалии, особенно языка, сопровождающееся снижением уровня гормона роста в результате лечения, которое, по данным Harris A. с соавт., достигается у 61% больных преимущественно за счет экстрацеллюлярной дегидратации [15]. Однако у ряда пациентов с необратимыми структурными изменениями вследствие гипертрофии и / или фиброза стенки глотки и деформации нижней челюсти может развиваться рефрактерный СОАС [22], в связи с чем приобретают важное значение своевременная диагностика и лечение СОАС. Кроме того, у части пациентов с акромегалией может наблюдаться персистенция нарушений дыхания во сне после проведенного этиотропного лечения, в связи с чем для улучшения контроля имеющихся расстройств пациентам из группы высокого риска (пожилым, с избыточным весом, с СД) после радикального лечения акромегалии рекомендуется проведение полисомнографии с возможным поддерживающим лечением методом создания непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) с периодической коррекцией необходимого уровня лечебного давления [22].

Синдром Кушинга и СОАС

Возможность развития расстройств дыхания во сне у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и синдромом Кушинга связана прежде всего с ожирением, которое имеет специфические особенности: жировая ткань откладывается по центрипетальному типу в области средостения, головы, шеи и забрюшинно, что способствует сужению просвета верхних дыхательных путей, увеличению внешней нагрузки на стенки глотки, а также снижению жизненной емкости легких. Возможно развитие глюкокортикоидной миопатии, приводящей к нарушению функции мышц-дилататоров глотки (прежде всего подбородочно-язычной и подбородочно-подъязычной мышц), что вносит определенный вклад в развитие нарушений дыхания

Предположительные механизмы развития нарушений дыхания во сне при различной эндокринной патологии [22]	
Эндокринное заболевание	Предположительный механизм
Ожирение	Обструктивный: сужение просвета верхних дыхательных путей, изменение эластических свойств стенок глотки за счет жировой инфильтрации, изменение баланса сил, поддерживающих просвет верхних дыхательных путей, за счет увеличения нагрузки со стороны увеличенных парафарингеальных жировых пространств на стенки глотки, уменьшение легочных объемов и увеличение нагрузки на диафрагму за счет давления со стороны абдоминальных жировых пространств с дальнейшим нарушением объемзависимых рефлексов мышц-дилататоров, уменьшением кислородных резервов, увеличением работы дыхания
Диабетическая автономная нейропатия	Обструктивный: нарушение как центрального, так и периферического нервного контроля мышц-дилататоров верхних дыхательных путей; повреждение рецепторов, поддерживающих мышечный тонус и верхние дыхательные пути в раскрытом состоянии
Патология щитовидной железы	Обструктивный: отек, приводящий к увеличению размера шеи и языка, и утолщение стенок глотки и гортани; нарушение сокращения-расслабления мышц-дилататоров глотки; зоб как таковой Центральный: притупление вентиляторного и нервно-мышечного ответа на гипоксию
Акромегалия	Обструктивный: гипертрофия пара- и ретрофарингеальных мягких тканей и увеличение языка Центральный: повышение центральной хемочувствительности к гиперкапнии вследствие потери ингибиторного влияния соматостатина
Гиперкортицизм	Обструктивный: отложение жира по центрипетальному типу в подкожных тканях шеи, включая парафарингеальные пространства, лицо, туловище и талию; слабость мышц с последующим снижением активности подбородочно-язычной и подбородочно-подъязычной мышц
Гиперандрогения	Обструктивный: повышение способности верхних дыхательных путей к коллапсу Центральный: спорное влияние на контроль вентиляции

во сне. Кроме того, описано развитие дыхательных нарушений у больных ятрогенным синдромом Кушинга. Данные о возможностях лечения нарушений дыхания во сне у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и синдромом Кушинга отсутствуют, однако показано, что этиотропное (оперативное) лечение в данном случае оказывается достаточно эффективным [22].

Синдром поликистоза яичников и СОАС

Недавно показан потенциально важный вклад СОАС в риск развития нарушенной толерантности к глюкозе, гипертензии и других расстройств при синдроме поликистоза яичников (СПЯ), поражающем приблизительно 5–8% женщин [8]. Избыток андрогенов, которые оказывают влияние как на нервный контроль дыхания, так и на механику верхних дыхательных путей, субнормальный уровень эстрогенов и наличие висцерального ожирения, могут объяснить повышенный риск развития СОАС у пациентов с СПЯ [25]. Ряд исследователей предполагает, что тестостерон может увеличивать способность верхних дыхательных путей к коллапсу, в то время как его влияние на контроль вентиляции является спорным [22]. Хотя точные механизмы влияния избытка андрогенов остаются неясными, в литературе накоплены данные о развитии тестостерон-индуцированного СОАС [22].

Немаловажным в клинической практике является вероятность наличия нарушений дыхания во сне обструктивного генеза у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией при исключении патологии надпочечников или какой-либо другой причины. Ранее было показано, что у 40% пациентов с СОАС при пробуждении выявляется повышенное артериальное давление, более того, 40% пациентов с рефрактерной гипертензией [24], которая составляет 20–35% от числа пациентов с гипертензией в общей популяции, имели СОАС. Недавно было подтверждено,

что СОАС присутствует у 83% пациентов с неконтролируемой гипертензией, несмотря на комбинированную терапию (три препарата и более) в оптимальных терапевтических дозах [18]. Особенности артериальной гипертензии, связанной с ожирением и СОАС, включают преобладание изолированной диастолической гипертензии, повышенную вариабельность частоты сердечных сокращений и кровяного давления, отсутствие ночного снижения артериального давления. О значимости проблемы свидетельствуют данные о том, что национальный объединенный комитет США поставил СОАС на первое место в списке причин вторичной артериальной гипертензии [29].

Относительно влияния СОАС на ритм секреции мелатонина — гормона эпифиза, участвующего в регуляции цикла сон-бодрствование, а также обладающего антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, особенно актуальными для пациентов с СОАС, — известно немного. В ряде исследований показано увеличение пика секреции мелатонина у пациентов с высоким ИАГ [5], в то же время в других работах продемонстрировано отсутствие ночного пика его секреции у пациентов с СОАС, которое может быть отчасти связано с затруднением достижения пациентами нормального цикла сон-бодрствование [16]. Предполагают, что эндогенный синтез мелатонина зависит от стимуляции как β -адренорецепторов эндогенным норэпинефрином (75% ночного уровня мелатонина), так и взаимодействием катехоламинов с $\alpha 1$ -адренорецепторами пинеалоцитов [5]. Показано, что для пациентов с СОАС характерно повышение активности симпатической нервной системы с повышением уровней катехоламинов, и хотя периферические и центральные уровни норэпинефрина не всегда коррелируют друг с другом, повышение уровня мелатонина наблюдается у пациентов с СОАС в ночное время, когда высоки уровни норэпинефрина. На фоне проведения СРАР-терапии выявлено значимое изменение

секреции мелатонина преимущественно во второй половине ночи, когда достигается наилучшая оксигенация крови и снижены уровни норэпинефрина [16].

К настоящему времени накоплен большой объем информации о неблагоприятных клинических и медико-социальных последствиях СОАС, в первую очередь обусловленных высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, легочной гипертензии), которые по-прежнему лидируют в структуре причин смерти. Несмотря на наличие методов эффективного контроля и лечения нарушений дыхания во сне обструктивного генеза, по крайней мере, у 82% мужчин и у 93% женщин, а также в 80-90% случаев тяжелых нарушений СОАС остается недиагностированным [36].

Для улучшения гормональных и метаболических показателей необходимо раннее выявление пациентов с СОАС и своевременное их лечение. В ряде случаев лечение сопутствующих заболеваний — улучшение носового дыхания, компенсация гипотиреоза, этиотропное лечение акромегалии, синдрома Кушинга — приводит к очевидному клиническому улучшению состояния пациентов.

Лечение СОАС

Подходы к лечению СОАС зависят от степени тяжести выявленных нарушений. Оптимальная терапевтическая тактика лечения СОАС любой степени выраженности включает обязательную модификацию образа жизни (снижение массы тела, ограничение употребления алкоголя и седативных препаратов). Показано, что при «метаболическом синдроме» снижение массы тела является самым эффективным терапевтическим мероприятием, которое позволяет прервать порочный круг «ожирение — СОАС — инсулинорезистентность — ожирение» [24]. Позиционная терапия с изменением положения тела во время сна с избеганием сна на спине может облегчить состояние пациентов. Создание возвышенного положения изголовья (на 30 градусов или выше) приводит к уменьшению западения языка в положении на спине; смещению жидкости в организме книзу, вследствие чего уменьшается отечность слизистой на уровне носа и глотки, увеличивается их просвет, а соответственно, и несколько ослабляется храп.

В случае легкой степени СОАС возможно применение оральных приспособлений, изготовленных из мягкого пластика, поддерживающих верхние дыхательные пути в раскрытом состоянии за счет выдвигания нижней челюсти вперед или удержания рта в открытом состоянии (в большинстве случаев для правильного подбора устройства необходима консультация стоматолога-ортодонта); проведение ряда хирургических операций на ЛОР-органах; а также проведение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапии).

При средней или тяжелой степени выраженности синдрома методом выбора является долгосрочное применение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) или тера-

пии с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP — терапия, bilevel positive airway pressure). Проведение хирургических методов лечения для некоторого облегчения симптомов возможно в случае толерантности пациента к проводимой CPAP-терапии или при неадекватной терапии с помощью CPAP.

Лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) — неинвазивный метод лечения путем создания постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях пациента — считается золотым стандартом терапии СОАС и используется с 1981 года (Колин Сулливан). Равномерная подача воздуха осуществляется через маску (назальную, ороназальную), при этом верхние дыхательные пути остаются открытыми на протяжении всего времени использования прибора ночью, и обеспечивается ровное и спокойное дыхание пациента. Минимальный терапевтический уровень давления, который элиминирует эпизоды апноэ и гипопноэ во всех стадиях сна, в любом положении тела, устранит фрагментацию сна, храп и десатурации, определяется при титрации давления во время ночного полисомнографического исследования [28]. Эффективность терапии зависит от правильности подбора маски, условий эксплуатации аппарата пациентом (не менее 70% ночей в неделю, не менее четырех часов за ночь) [28]. В ряде исследований показано не только улучшение дыхания во время сна у пациентов с СОАС на фоне регулярного проведения CPAP-терапии с эффективным лечебным давлением воздуха, но и улучшение кардиометаболических параметров, а также предотвращение риска развития сердечно-сосудистых событий (рис. 2).

Таким образом, СОАС является важной медицинской проблемой. Наличие СОАС у пациентов с эндокринной патологией является более частой находкой, чем предполагалось ранее, и является одной из важнейших проблем у данной категории больных ввиду значимого влияния на качество и прогноз жизни. Особенное значение в последнее время СОАС приобретает в связи с эпидемией ожирения, СД2, серьезными клиническими и медико-социальными последствиями. Подходы к лечению СОАС в целом определены. Однако с целью развития стратегий для улучшения контроля сопутствующих эндокринным заболеваниям нарушений дыхания во время сна требуется проведение дальнейших исследований.



Рис. 2. Эффекты лечения синдрома обструктивного апноэ сна [10]

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. – Москва: Эйдос Медиа, 2002. – 310 С.
2. Вейн А.М., Карлов А.В., Муртазаев М.С. Синдром сонных апноэ // Сов. мед. – 1988. – № 11. – С. 25–26.
3. Елигулашвили Т.С. Неврологические аспекты синдрома апноэ во сне: клинично-физиологическое исследование // Дисс. д-ра мед. наук. – М. – 1998.
4. American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep, 2007.
5. Brzecka A., Piesiak P., Zareba-Bogdał E., Zierkiewicz G., Plamieniak Z. Rhythm of melatonin excretion in obstructive sleep apnea syndrome // *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2001; 69(11-12): P. 650–4.
6. Deegan P.C., Mc Namara V.M., Morgan W.E. Goitre: A cause of obstructive sleep apnea in euthyroid patients // *European Respiratory Journal*, 1997; 10: P. 500–2.
7. Dexter D.D., Dovre E.J. Obstructive sleep apnea due to endogenous production in a woman // *Mayo clinic proceedings*, 1998; 73: P. 246–8.
8. Esra Tasali, Eve Van Cauter, David A. Ehrmann. Polycystic ovary syndrome and obstructive sleep apnea // *Sleep medicine clinics*, 2008. March; 3(1): P. 37–46.
9. Fatti L.M., Scacchi M., Pincelli A.I., Lavezzi E., Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly // *Pituitary*, 2001 Sep.; 4(4): P. 259–62.
10. Jean-Louis G., Zizi F., Clark L.T., Brown C.D., McFarlane S.I. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the metabolic syndrome and its components // *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 4, №3, 2008: P. 261–72.
11. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick // *Rev. Neurol.* 1965. V. 112. – P. 568–79.
12. Gottlieb D.J., DeStefano A.L., Foley D.J., Mignot E., Redline S., Givelber R.J., Young T. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea / hypopnea: the Sleep Heart Health Study // *Neurology*, 2004 Aug., 24; 63(4): P. 664–8.
13. Grunstein R.R., Ho K., Sullivan C. Sleep apnoea in acromegaly // *Annals of Internal Medicine*. – 1991. – Vol. 115. – P. 527–62.
14. Grunstein R.R., Ho K.Y., Berthon-Jones M., Stewart D., Sullivan C.E. Central sleep apnoea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patient with acromegaly // *American Journal of respiratory and critical care medicine*. – 1994; 150: P. 496–502.
15. Harris A., Prestele H., Herold K., Boerlin V. Long-term efficacy of Sandostatin (SMS 201-995, octreotide) in 178 acromegalic patients: results from the international multi-center acromegaly study group // *Sandostatin in the treatment of acromegaly*. – Springer Verlag: Berlin. – 1988. – P. 117–25.
16. Hernández C., Abreu J., Abreu P., Castro A., Jiménez A. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP // *European Respiratory Journal*, 2007, Sep.; 30(3): P. 496–500.
17. Keller T., Hader C., De Zeeuw J., Rasche K. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological society*, 2007, Nov.; 58 Suppl. 5(Pt 1): 313–8.
18. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens*, 2001, Dec.; 19(12): P. 2271–7.
19. Mezon B.J., West P., Maclean J.P., Kryger M.H. Sleep apnea in acromegaly // *American Journal of Medicine*. – 1980. – Vol. 69. – P. 615–8.
20. Misiolok M., Marek B., Namyslowski G., Scierski W., Zwirska-Korczała K., Kazmierczak-Zagorska Z., Kajdaniuk D., Misiolok H. Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight // *Journal of the Physiology and Pharmacology*, 2007, Mar.; 58, Suppl. 1: P. 77–85.
21. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E., Patel S.R., Elston R.C., Tishler P.V., Redline S. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity // *American Journals of Human Genetics*, 2003, Feb.; 72(2): P. 340–50.
22. Paolo Bottini, Claudio Tantucci. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration*, 2003; 70: P. 320–27.
23. Pompeo A., Salutati P. Sudden death by sleep apnea syndrome associated with mixoedema. A case literature // *Minerva Endocrinologica*. 1999; 24: P. 37–44.
24. Raucher H., Popp W., Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea // *Chest.*, 1992, Aug.; 102(2): P. 367–71.
25. Rosenov F., McCarthy V., Caruso A.C. Sleep apnoea in endocrine disease // *Journal of Sleep Research*, 1998; 7: P. 3–11.
26. Rosenov F., Reuter S., Szelies B. et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors // *Journal of Clinical Endocrinology*. – 1996. – Vol. 45. – P. 563–9.
27. Sanders M.H. Medical therapy for sleep apnea // *Principles and Practice of sleep medicine: 2-nd ed.* – Philadelphia: Harcourt Brace&Company, 1994, P. 678–93.
28. Sanders M.H., Stiller R.A. Positive airway pressure in the treatment of sleep-related breathing disorders. Chokoverty, S eds. // *Sleep disorders medicine*, 1995, P. 455–72, Butterworth-Heinemann. Newton, M.A.
29. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension* 2003; 42: P. 206–52.
30. Shaver J.L., Zenk S.N. Sleep disturbance in menopause // *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 2000; 9: P. 109–18.
31. The international classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. – Kansas: Allen Press Inc., 2005.
32. Vgontas A.N., Tan T.L., Bixter E.O., Martin L.F., Shubert D., Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients // *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: P. 1705–11.
33. Wilcox I., McNamara S.G. Collins FL et al. «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease // *Thorax*, 1998; 53, 3; P. 25–28.
34. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *The New England Journal of Medicine*, 1993; 328(17): P. 1230–5.
35. Zhang X., Liu R.Y., Lei Z., Zhu Y., Huang J.A., Jiang X., Liu Z., Liu X., Peng X., Hu H., Zhang H.T. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome // *International Journal of Molecular Med.*, 2009, Apr.; 23(4): P. 485–93.
36. Young T., Evans L., Finn L., Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997 Sep.; 20(9): P. 705–6.

Фадеева М.И.	врач отделения профилактики и терапии эндокринологий, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: fm2004@bk.ru
Савельева Л.В.	к.м.н., зав. отделением профилактики и терапии эндокринологий, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: slv63@mail.ru
Фадеев В.В.	д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, ФГУ Эндокринологический научный центр E-mail: walfad@mail.ru