

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА – ФАКТОР РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Полонский Е.Л.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, e-mail: limbuss1@rambler.ru

Синдром обструктивного апноэ сна – заболевание, связанное с периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки, эпизодами десатурации и вегетативной симптоматикой. Обструктивное апноэ сна ассоциировано с различными патологическими состояниями, в первую очередь – с поражением сердечно-сосудистой системы. Для него характерны наличие артериальной гипертензии, особенно в ночные и утренние часы, сердечные аритмии, повышенная заболеваемость инсультами и смертность. Менее уточненным аспектом является связь синдрома обструктивного апноэ сна с атеросклеротическим поражением магистральных брахиоцефальных артерий и развитием церебральной микроангиопатии. До настоящего времени нет окончательного понимания метаболических изменений, вызываемых синдромом обструктивного апноэ, которые могут являться предикторами сосудистого поражения головного мозга. С целью изучения этих вопросов авторами был проведен обзор литературных источников на базе PubMed, научных электронных библиотек CYBERLENINKA, eLIBRARY, SCOPUS. Проанализированы 130 источников, из которых были отобраны 50. В обзоре приводятся данные, показывающие значимую роль синдрома обструктивного апноэ сна как на развитие атеросклероза сонных артерий, так и на поражение мелких церебральных артерий. Указаны основные звенья патогенеза церебральной макро- и микроангиопатии при обструктивном апноэ, описаны известные на сегодняшний день нарушения липидного обмена и биомаркеры неспецифического воспалительного процесса, ассоциированные с синдромом обструктивного апноэ сна, которые могут являться факторами, приводящими к непосредственному поражению сосудистой стенки церебральных артерий.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, атеросклероз сонных артерий, микроангиопатия, С-реактивный белок, холестерин, липопротеиды, интерлейкины.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND CEREBRAL MICROANGIOPATHY

Polonskiy E.L.

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, e-mail: limbuss1@rambler.ru

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a condition characterized by the periodic collapse of the upper respiratory tract at the pharyngeal level, episodes of desaturation, and autonomic symptoms. OSAS is associated with various pathological conditions, primarily affecting the cardiovascular system. The syndrome is marked by arterial hypertension, especially during nighttime and early morning hours, cardiac arrhythmias, increased incidence of strokes, and higher mortality rates. A less well-studied aspect is the relationship between OSAS and atherosclerotic lesions of the major brachiocephalic arteries, as well as the development of cerebral microangiopathy. To date, there is no definitive understanding of the metabolic changes caused by OSAS that may serve as predictors of cerebrovascular damage. To investigate these issues, we conducted a review of literature sources from PubMed, as well as scientific electronic libraries CYBERLENINKA, eLIBRARY, and SCOPUS. We analysed 130 sources and selected 50 for inclusion in the review. The data presented highlight the significant role of OSAS in the development of both carotid artery atherosclerosis and damage to small cerebral arteries. The review outlines the key pathogenetic mechanisms of cerebral macro- and microangiopathy in OSAS. Furthermore, it describes current knowledge on lipid metabolism disorders and biomarkers of nonspecific inflammatory processes associated with OSAS, which may act as factors leading to direct damage to the vascular walls of cerebral arteries.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, carotid atherosclerosis, microangiopathy, C-reactive protein, cholesterol, lipoproteins, interleukins.

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) может быть причиной прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и резистентности к традиционным терапевтическим

стратегиям. Клиническая значимость СОАС в наше время не подвергается сомнению. Однако до сих пор нет окончательного понимания связи СОАС с повышенным риском развития атеросклероза (АС) сонных артерий (СА) и церебральной микроангиопатии (ЦМА).

Цель исследования: получить представление о патогенетической роли СОАС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, о его связи с поражением брахиоцефальных артерий и наиболее вероятных патогенетических механизмах развития церебральной макро- и микроангиопатии при обструктивном апноэ сна.

Материалы и методы исследования

Научные публикации для написания обзора были получены в результате поиска в научных электронных библиотеках CYBERLENINKA, eLIBRARY, SCOPUS, в электронной базе медико-биологических публикаций PubMed. В анализ вошли 130 литературных источников за период 1956–2024 гг., из которых 50 было отобраны для нашей публикации. Поиск литературных источников проведен с использованием различных комбинаций ключевых слов: «апноэ во сне», «синдром обструктивного апноэ», «заболевание сонной артерии», «толщина интима-медиа», «атеросклероз сонной артерии», «болезнь малых сосудов», «церебральная микроангиопатия», «С-реактивный белок», «маркеры воспалительной реакции», «интрелейкины-6, 1b, 10».

Результаты исследования и их обсуждение

Систематическое изучение сонных апноэ началось со второй половины XX в. Поначалу их рассматривали как проявление пиквикского синдрома. Н. Gastaut с соавторами в 1965 г., описав сонные апноэ у пиквикского пациента, отметили, что 80% из них связаны с обструкцией верхних дыхательных путей (ВДП) на фоне гипотонии мышц дна рта с западением языка [1]. Однако в дальнейшем взгляд на сонные апноэ подвергся значительным изменениям. С. Guilleminault с сотрудниками на основании изучения 62 пациентов с апноэ пришли к выводу, что большинство пациентов с обструктивным апноэ во сне не принадлежали к пиквикскому фенотипу. Не было обнаружено и достоверных клинических особенностей в группах с ожирением и без него. Сонные апноэ с обструкцией ВДП были выделены в особую нозологию, получив название синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС характеризуется периодическим коллапсом верхних дыхательных путей (ВДП) на уровне глотки с прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, десатурацией – снижением уровня кислорода (SPO₂) крови, храпом, грубой фрагментацией сна и повышенной дневной сонливостью [2]. Результаты анализа многочисленных литературных источников показывают, что СОАС является наиболее распространенным дыхательным нарушением, возникающим во сне [3]. СОАС встречается у мужчин чаще, чем у женщин, практически в два раза. В зависимости от диагностических критериев и выборки

обструктивное апноэ сна определяют у 13–33% мужчин и у 6–19% у женщин, а в целом у 3–24% населения. Отмечается положительная корреляция распространенности СОАС с возрастом. Среди пожилого населения распространенность может достигать 90% у мужчин и 78% у женщин [4, 5]. Имеются сведения о роли этнического фактора в развитии обструктивного апноэ во сне (например, у азиатов тяжелая форма обструктивного апноэ встречается чаще, чем у кавказцев). Распространенность СОАС зависит от особенностей выборки. Так, у пациентов, подвергшихся оперативному лечению, он диагностируется в 24–41% случаев, в группе нуждающихся в бариатрической хирургии – в 70%, а среди больных психиатрических отделений, получающих терапию психотропными средствами, обструктивное апноэ сна было обнаружено в 89% случаев [6]. СОАС диагностируется намного реже его распространенности в общей популяции. Лишь в 20% случаев СОАС проявляется клинически, а у 80% пациентов диагноз при первичном обращении не выставляется [7]. Диагностику СОАС проводят при помощи лабораторной либо портативной полисомнографии (ПСГ), применяя критерии Американской академии медицины сна (AASM) 2007 г. с пересмотром 2012 года, оценивая индекс апноэ – гипопноэ (ИАГ) или количество апноэ и гипопноэ в час сна [4, 8]. Апноэ – снижение воздушного потока по ороназальному датчику на $\geq 90\%$ от исходного уровня в течение ≥ 10 секунд. Апноэ сопровождается активацией электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и появлением К-комплексов. При десатурации до 75% 2-я стадия сна переходит в 1-ю стадию, при 65%-ном содержании кислорода в крови возникает восстановление фонового альфа-ритма. По достижении максимального насыщения крови кислородом вновь происходит засыпание. Однако у 75% пациентов приступы апноэ прекращаются без пробуждения. Гипопноэ – снижение воздушного потока более чем на 50% или меньше, но с десатурацией менее 3% или активацией на ЭЭГ. Данное положение получило название Чикагского критерия. Соответственно более строгому подходу, гипопноэ характеризуется уменьшением потока воздуха минимум на 30% не менее чем на 10 секунд при 4%-ной десатурации либо уменьшением ороназального потока на 50% и более с 3%-ной десатурацией или ЭЭГ-критериями корковых микропробуждений [4]. Легким считается СОАС при ИАГ 5–14, средней степени тяжести – при ИАГ 15–29, тяжелой степени – при ИАГ не менее 30 [4]. Приблизительно один из пяти взрослых имеет, как минимум, легкую степень СОАС, а у одного из пятнадцати диагностируется СОАС, как минимум, средней степени тяжести. По результатам исследования HurnoLaus, проведенного в период с 2009 г. по 2013 г., распространенность среднетяжелых и тяжелых нарушений дыхания во сне составила 23,4% (95% ДИ 20,9–26,0) у женщин и 49,7% (46,6–52,8) у мужчин. Несмотря на то что, по современным данным, около 50% пациентов с СОАС не имеют ожирения, а у 25% индекс массы тела (ИМТ) находится в пределах нормативных значений, избыточный вес (ИМТ ≥ 25

кг/м²) и ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) признаются наиболее значимыми факторами в развитии СОАС [9]. При исследовании пациентов с ожирением СОАС был выявлен в 92% случаев с достоверной разницей между 1-й и 3-й степенями ожирения ($\chi^2= 4,06$; $p<0,05$) [10]. После бариатрической операции на фоне снижения массы тела отмечалось достоверное снижение ИАГ ($p<0,001$) [11]. Установленными факторами риска СОАС являются также: мужской пол, возраст от 40 до 65 лет, курение сигарет, употребление алкоголя и плохая физическая форма, аномалии шейно-черепно-лицевого скелета, такие как редукция задних дыхательных путей, задняя ротация нижней челюсти, более острый угол изгиба основания черепа, тенденция к ретрогнатии, микрогнатии, низкое расположение подъязычной кости. Также важное значение имеют анатомические особенности развития верхних дыхательных путей (ВДП) с их чрезмерным сужением и складчатостью, облегчающие коллапсирование глотки при снижении активности мышц-расширителей, рефлекторно возникающем во сне. На сегодняшний день общепринятым является взгляд на СОАС как на фактор развития различных заболеваний, в первую очередь связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. По данным 18-летнего Висконсинского исследования, у пациентов с дыхательными расстройствами во сне чаще, чем у лиц без них, встречались артериальная гипертензия (АГ), ССЗ, сахарный диабет (СД) и инсульты. При этом отмечалась прямая зависимость частоты данных патологий от степени тяжести СОАС. Обструктивное апноэ достоверно увеличивает риск смерти от любой причины, что не зависит от других факторов риска, включая АГ, и может быть связано с тяжестью СОАС [12]. У пациентов с инсультом и сонными апноэ достоверно чаще встречаются заболевания сердца, АГ, повышение индекса массы тела (ИМТ), чем у больных без апноэ. СОАС тесно связан с эпизодическими и рецидивирующими ишемическими заболеваниями сердца и сосудов головного мозга, как у пациентов клиники, так и у популяционных когорт, что не зависит от других факторов риска [13]. У 49% пациентов, госпитализированных с сердечными заболеваниями, диагностировали ранее не зарегистрированный СОАС [14]. Связь хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и СОАС была установлена в более чем 55% случаев, с акцентом на лиц, имеющих фибрилляцию предсердий [15]. СОАС ассоциируется с повышенным риском смертельного или нефатального инсульта (ОШ 2,10, 95%, ДИ 1,50–2,93, $p=0,000$) [16]. Связь СОАС с поражением артерий головного мозга имеет большую доказательную базу. Многочисленные исследования показали, что СОАС приводит к увеличению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) стенки сонных артерий (СА) по сравнению с контролем, что положительно коррелировало с тяжестью СОАС. Метаанализ данных за 1960–2012 гг. показывает, что, по результатам большинства исследований, у субъектов с СОАС наблюдается увеличение толщины КИМ СА по сравнению с контролем,

при этом величина КИМ положительно коррелировала с тяжестью апноэ [17]. Толщина КИМ СА значительно снижалась после применения лечения с положительным давлением в дыхательных путях (СИПАП-терапии) у пациентов с более тяжелым СОАС (ИАГ \geq 50) ($p=0,005$) и пациентов с продолжительностью СИПАП-терапии \geq 6 месяцев ($p=0,021$), что доказывает прямое влияние апноэ на размеры КИМ СА [18]. По данным авторов, СОАС приводит к ускоренному АС. С СОАС связаны эндотелиальная дисфункция и повышенная артериальная ригидность [19]. При сравнении 120 лиц с СОАС и 40 без СОАС толщина КИМ СА оказалась значительно выше у пациентов с СОАС, достоверно коррелируя при этом с величиной ИАГ ($p=0,037$) [20]. Атеросклеротические бляшки (АСБ) СА также значительно чаще встречаются у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой без СОАС (48% против 2%, $p=0,004$) [21]. При этом тяжесть СОАС коррелирует с образованием и прогрессированием атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА, значительным увеличением воспалительных маркеров в АСБ СА, что может приводить к их нестабильности [22]. Однако, несмотря на многочисленные свидетельства о положительной связи СОАС и АС СА, в литературе имеются данные, противоречащие этому. Так, изучение 206 взрослых пациентов с СОАС (ИАГ 15–75) и 53 человек из контрольной группы с ИАГ $<$ 10 показало, что независимо от состояния ожирения толщина КИМ СА не увеличивается у взрослых с умеренным и тяжелым СОАС по сравнению с контрольной группой и не изменяется после 4 месяцев лечения методом СИПАП [23]. Измерение толщины КИМ СА после 3-месячной СИПАП-терапии не показало никаких достоверных изменений, что может свидетельствовать об отсутствии влияния обструкции ВДП на состояние сосудистой стенки [24]. Сравнение размеров КИМ у 84 пациентов с СОАС и 68 лиц без СОАС не выявило значимой разницы (1,1; 1,0, $p=0,75$) [25]. Связь между СОАС и церебральной микроангиопатией (ЦМА) также неоднозначна. Известно, что ЦМА является причиной около четверти ишемических и большинства геморрагических инсультов, а также самой распространенной причиной сосудистой деменции, часто сочетающейся с болезнью Альцгеймера [26]. Основой ЦМА считается поражение мелких перфорирующих артериол, капилляров и, вероятно, венул. Их непосредственная визуализация практически невозможна, в связи с чем маркером заболевания мелких мозговых сосудов является поражение паренхимы мозга, в первую очередь белого вещества, выявляемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). ЦМА связана с диффузной и очаговой гиперинтенсивностью белого вещества, лакунарными поражениями, а также микрокровоизлияниями (ЦМК), атрофией вещества головного мозга и расширением периваскулярных пространств [26]. У пациентов с СОАС распространенность перивентрикулярной гиперинтенсивности (ПГ) была выше, чем у здоровых лиц, прошедших скрининговое обследование головного мозга. Обследование 503 лиц показало, что СОАС

средней и тяжелой степени является независимым предиктором ПГ (ОШ 2,03, 95% ДИ 1,02–4,05) [27]. Пациенты с СОАС имели большее количество очагов глиоза ($p=0,01$), с большими их размерами ($p=0,001$), более выраженными изменениями по шкале Fazekas ($p=0,063$), атрофические изменения головного мозга ($p<0,05$), чем лица без СОАС [28]. ИАГ >15 является независимым предиктором ЦМК (ОШ 4,51, 95% ДИ 1,40–14,58, $p=0,012$). Отмечена положительная связь между ИАГ и количеством ЦМК ($r=0,585$, $p=0,028$) [29]. МРТ 137 пациентов с СОАС у 91% выявила ПГ, а у 66% – очаговое поражение подкоркового белого вещества [30]. Наиболее значительное поражение микроциркуляторного русла отмечается при тяжелом СОАС (ИАГ >30) [31]. Обнаружена связь между умеренным и тяжелым СОАС с гиперинтенсивностью белого вещества (ОШ 2,23, 95% ДИ 1,5–3,25), асимптомными лакунарными инфарктами (АЛИ) (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,06–2,23) [32]. В противоречии с вышеперечисленными данными на основании популяционного исследования «Sleep Health Heart Study», проведенного у 843 человек, было установлено, что гиперинтенсивность белого вещества связана с центральным апноэ, но не с СОАС [33]. По результатам логистической регрессии не обнаружено значимой ассоциации между СОАС, продолжительностью сна, лакунарными инфарктами, диффузными изменениями белого вещества, а также маркерами сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. [34]. Исследование 97 человек на проекте «Атауальпа» привело к выводу об ассоциации между СОАС и диффузной гиперинтенсивностью белого вещества (ОШ 3,94, 95% ДИ 1,09–14,97, $p=0,037$), но не подкорковой очаговостью ($p=0,195$) и ЦМК ($p=0,405$) [35]. Не найдено значимой корреляции между величиной ИАГ и тяжестью ЦМА ($p>0,1$), однако выявлена достоверная связь между длительностью гипоксии, диффузной гиперинтенсивностью белого вещества ($p=0,036$) и тяжестью очагового поражения ($p=0,071$) [28]. Точный механизм возникновения ангиопатии при СОАС не известен, но, вероятно, он связан с рядом метаболических и провоспалительных процессов. АС представляет собой хроническое неспецифическое воспалительное заболевание артериальной стенки с отложением холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) в интима артерий, вызывающее несколько важных неблагоприятных сосудистых событий, включающих ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт и заболевание периферических артерий [36]. Прослеживается статистически значимая связь между изменением толщины КИМ СА и уровнем холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности (Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП), фибриногена (ФГ) в крови. По данным исследования «ARIC», толщина КИМ общей СА у мужчин оказалась отрицательно связана с повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и положительно – с повышением Хс-ЛПНП и ТГ в крови у мужчин и женщин [37]. Интермиттирующая гипоксия приводит к повышению уровня ХЛ и

ТГ в крови, активирует гены, контролирующие биосинтез ХЛ, ТГ, фосфолипидов (ФЛ) и жирных кислот (ЖК) [38]. Дезоксигенация и реоксигенация, связанные с СОАС, усиливают окислительный стресс и воспалительную активность, приводя к повреждению тканевых клеток, что может вызвать гипертрофию артериальной стенки, ригидность и образование бляшек. При десатурации оксигемоглобина в ночное время отмечались повышенные уровни атерогенных ТГ и Хс-ЛПНП по сравнению с отсутствием гипоксемии. Клиническое исследование 132 пациентов, из которых у 60 был диагностирован СОАС, показало, что наличие СОАС ассоциировалось с достоверным повышением уровня Хс ЛПНП ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,01$) и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) [39]. Уровень Хс-ЛПНП достоверно снижался, а уровень Хс-ЛПВП увеличивался ($p < 0,001$) при 8-недельной СИПАП-терапии у пациентов с СОАС, что говорит о влиянии апноэ на липидный профиль [40]. Метаанализ 6 рандомизированных исследований показал, что СИПАП-терапия у пациентов с СОАС статистически значимо снижала общий ХС ($p = 0,01$) [41]. А по данным метаанализа 710 историй пациентов, оперативное лечение СОАС достоверно уменьшало концентрации ТГ, Хс-ЛПНП, ХС в крови, что коррелировало с уровнем снижения ИАГ [42]. Известно, что системное воспаление, дисфункция эндотелия, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов (ЦК) в крови могут играть важную роль в развитии АС СА [36]. Маркеры воспаления, в частности СРБ, позволяют прогнозировать сердечно-сосудистый риск. По результатам исследования 1033 участников популяционного Роттердамского сканирования, уровень СРБ прямо коррелировал с прогрессированием поражения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества. Для самого высокого квартиля СРБ (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,3–7,2), для самого низкого квартиля (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,1–5,6) [43]. В обзоре эпидемиологических исследований J.P. Vounhoue с соавторами приводят данные о том, что СОАС связан с эндотелиальной дисфункцией, повышением экспрессии СРБ и ЦК. По сравнению с контрольной группой уровни СРБ в группе СОАС были достоверно повышены ($p < 0,05$), при этом имелись значимые различия уровня СРБ в зависимости от тяжести СОАС ($p < 0,05$) [44]. У пациентов с СОАС значимо выше уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) [28]. Подтверждением влияния гипоксии на уровень СРБ являются результаты скрининга 26 исследований с 1331 участниками, которые показали снижение вч-СРБ (ОШ 0,946, 95% ДИ 1,578–0,314) у пациентов с СОАС после аденотонзиллэктомии [45]. Гипоксия при СОАС индуцирует продукцию интерлейкина-6 (IL-6) – сывороточного воспалительного маркера, предложенного в качестве инструмента для оценки риска у пациентов с АС СА [46]. Его повышение достоверно ассоциировано с развитием стеноза СА, образованием АСБ, поражением белого вещества головного мозга и мозговыми инфарктами. По результатам анализа 68 работ, уровень IL-6 при СОАС

значительно превышал его значения у лиц без СОАС (ОШ 3,49, 95% ДИ 3,07–3,92, $p < 0,00001$), достоверно снижаясь после СИПАП-терапии ($p < 0,00001$). Также у пациентов с обструктивным апноэ отмечено повышение уровня провоспалительного интерлейкина IL-1b ($p < 0,00001$). IL-1 опосредует тканевый ответ на повреждение эндотелия, способствуя пролиферации интимы. Значения IL-1b в крови положительно коррелировали с ИАГ (ОШ 10,87, 95% ДИ 9,23–12,52, $p < 0,00001$) [47]. Провоспалительное действие СОАС может включать в себя не только усиленную продукцию факторов системного воспаления, но и одновременное подавление противовоспалительных механизмов, что в первую очередь проявляется падением уровня интерлейкина-10 (IL-10) в крови [48]. IL-10 является основным супрессором иммунного ответа, ингибируя продукцию цитокинов. По данным систематического обзора и метаанализа, уровень IL-10 в сыворотке крови у взрослых с СОАС достоверно ниже по сравнению со здоровыми, IL-10 отрицательно коррелирует с ИАГ (ОШ 0,352, 95% ДИ 0,286–0,540, $p < 0,05$) [49]. IL-10 показал наибольшую чувствительность в отношении наличия апноэ и его тяжести по ИАГ [50]. Повреждение церебральных артерий при СОАС может быть связано с АГ, риск развития которой значительно повышается у пациентов с обструктивными апноэ сна. Так, при сравнении пациентов с СОАС и без СОАС было установлено, что при наличии сонного апноэ при АГ 2-й степени встречалась в 20,4% чаще ($p < 0,01$) [39]. Данные результаты не противоречат выводам исследования «Sleep Heart Health Study», которые показали, что СОАС связан с достоверно большим риском АГ у людей среднего и пожилого возраста [33]. Повторная гипоксемия и гиперкапния во время апноэ во сне активируют симпатическую вазоконстрикцию, вызывая повышение АД с последующим резким его снижением. Такие колебания артериального давления могут быть связаны с поражением головного мозга в результате развития ЦМА и, в свою очередь, предрасполагать к ускоренному развитию АС СА.

Заключение

СОАС является самым часто встречающимся расстройством дыхания во сне. Распространение СОАС зависит от особенностей выборки пациентов и колеблется в достаточно широких пределах. Его роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день признается большинством авторов и подтверждается результатами многочисленных исследований. Однако до сих пор не сформировалось общепризнанной концепции СОАС как фактора развития атеросклероза сонных артерий и поражения микроартериального церебрального русла. Нет окончательного понимания патогенетических механизмов поражения брахиоцефальных артерий при обструктивном апноэ сна, его связи с наличием и продолжительностью ночной гипоксии. Это делает перспективными дальнейшее изучение патологических изменений метаболизма, ассоциированных с СОАС, в первую

очередь таких, как нарушения липидного обмена, а также процессов неспецифического воспаления и выявление биомаркеров церебральной макро-микроангиопатии.

Список литературы

1. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the pickwick syndrome // *Brain Research*. 1966. Vol. 1. Is. 2. P. 167–186. DOI: 10.1016/0006-8993(66)90117-x.
2. Guilleminault C., Korobkin R., Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome // *Lung*. 1981. Vol. 159. P. 275–287. DOI: 10.1007/BF02713925.
3. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R., Heinzer R., Morrell M.J., Nunez C.M., Patel S.R., Penzel T., Pépin J.L., Peppard P.E., Sinha S., Tufik S., Valentine K., Malhotra A. Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis // *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 7. Is. 8 P. 687-698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
4. Chang J.L., Goldberg A.N., Alt J.A., Alzoubaidi M., Ashbrook L., Auckley D., Ayappa I., Bakhtiar H., International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea // *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2023 Vol. 13. Is. 7. P. 1061-1482. DOI: 10.1002/alr.23079.
5. Senaratna C.V, Perret J.L., Lodge C.J., Lowe A.J, Campbell B.E., Matheson M.C., Hamilton G.S., Dharmage S.C. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review // *Sleep Medicine Reviews*. 2017. Vol. 34. P. 70–81 DOI: 10.1016/j.smr.2016.07.002.
6. Martínez N.T., Cock D.R. Obstructive sleep apnea syndrome in patients attending a psychiatry outpatient service: a case series // *Rev. Colomb. Psiquiatr*. 2017. Vol. 46. Is. 4. P. 243-246. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.08.007.
7. Khokhrina A. Andreeva E. Degryse J.-M. The Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Northwest Russia: The ARKHsleep Study // *Chronic respiratory disease*. 2020. Vol. 17. P.1479973120928103. P. 1-12. DOI: 10.1177/1479973120928103.
8. Kapur V.K., Auckley D. H., Chowdhuri S., Kuhlmann D. C., Mehra R., Ramar K., Harrod. C.G. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. Vol. 13. Is. 3. P. 479–504. DOI: 10.5664/jcsm.6506.
9. Imran J.M., Donal O' Shea, John F.G. Obesity and sleep: a growing concer // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2019. Vol. 25. Is. 6. P. 602-608. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000627.

10. Лясникова М.Б., Силкина М.И., Беякова Н.А., Рубина С.С. Заболевания и состояния, ассоциированные с ожирением, и анализ эффективности их лечения // *Лечащий врач*. 2024. Т. 3. № 27. С. 22-27. DOI: 10.51793/ OS.2024.27.3.003.
11. Белозерова Н.В., Буниатян М., Рогова Л.А., Яхьяев К.А., Юрасов А.В., Горохова С.Г. Влияние значимого снижения индекса массы тела на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением после бариатрической операции // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10. № 3. С. 38–45. DOI: 10.33029 /2304- 9529-2021-10-3-38-45.
12. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J., Stubbs R., Hla K.M. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep*. 2008. Vol. 31. Is. 8. P. 1071-1078.
13. Gottlieb D.J. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease // *Current Diabetes Reports*. 2021. Vol. 21. Is. 12 P. 64. DOI: 10.1007/s11892-021-01426-z.
14. Suen C., Wong J., Ryan C.M., Goh S., Got T., Chaudhry R., Lee D.S., Chung F. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among patients hospitalized for cardiovascular disease and associated in-hospital outcomes: a scoping review // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Is. 4. DOI: 98910.3390/jcm9040989.
15. Крупицка К.С., Агальцов М.В., Береговская С.А., Мясников Р.П., Драпкина О.М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка: представленность основных типов и их зависимость от этиологии хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28. № 1S. С. 27-33. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5261.
16. Li M., Hou W.S., Zhang X.W., Tang Z.Y. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: ameta-analysis of prospective studies // *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 172. P. 466-469. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.230.
17. Nadeem R., Harvey M., Singh M., Khan A.A., Albustani M., Baessler A., Madbouly E.M., Sajid H., Khan M., Navid N. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis // *International Journal of Vascular Medicine*. 2013. Vol. 2013. P. 1-8. DOI: 10.1155/2013/839582.
18. Chen L.D., Lin L., Lin X.J., Ou Y.W., Wu Z., Ye Y-M., Xu Q-Z., Huang Y-P., Cai Z-M. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. Is. 9. P. 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0184293.
19. Paschou SA., Bletsas E., Saltiki K., Kazakou P., Kantreva K., Katsaounou P., Rovina N., Trakada G., Bakakos P., Vlachopoulos C. V., Psaltopoulou T. Sleep Apnea and Cardiovascular Risk in

Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes // *Nutrients*. 2022 Vol. 14. Is. 23. P. 4989. DOI: 10.3390/nu14234989.

20. Jiang Y.Q., Xue J.S., Xu J., Zhou Z-X., Ji Y-L. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment in treating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome associated with carotid arteriosclerosis // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. Vol. 14. Is. 6. P. 6176–6182. DOI: 10.3892/etm.2017.53080.

21. Catala R., Ferre R., Cabre A., Girona J., Porto M., Texido A., Masana L. Long-term effects of continuous positive airway pressure treatment on subclinical atherosclerosis in obstructive sleep apnoea syndrome // *Medicina Clínica. (Barc)*. 2016. Vol. 147. Is. 1. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.03.032.

22. Olejarz W., Głuszko A., Cyran A., Bednarek-Rajewska K., Proczka R., Smith D. F., Ishman S. L., Migacz E., Kukwa W. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep & Breathing*. 2020. Vol. 24. Is. 4. P. 1573–1580. DOI: 10.1007/s11325-020-02029-w.

23. Kim J., Mohler E.R. 3rd, Keenan B.T., Maislin D., Arnardottir E.S., Gislason T., Benediktsdottir B., Gudmundsdottir S., Sifferman A., Staley B., Pack F.M., Maislin G., Chirinos J.A., Townsend R.R., Pack A.I., Kuna S.T. Carotid Artery Wall Thickness in Obese and Nonobese Adults With Obstructive Sleep Apnea Before and Following Positive Airway Pressure Treatment // *Sleep*. 2017. Vol. 40. Is. 9. zsx126. DOI: 10.1093/sleep/zsx126.

24. Kostopoulos K., Alhanatis E., Pampoukas K., Georgiopoulos G., Zourla A., Panoutsopoulos A., Kallianos A., Velentza L., Zarogoulidis P., Trakada G. CPAP therapy induces favorable shortterm changes in epicardial fat thickness and vascular and metabolic markers in apparently healthy subjects with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) // *Sleep & Breathing*. 2016. Vol. 20. Is. 2. P. 483-493. DOI: 10.1007/s11325-015-1236-5.

25. Полонский Е.Л., Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В., Ломова И.П. Биомаркеры неспецифического воспаления и атеросклероза сонных артерий при синдроме обструктивного апноэ сна // *Медицинский алфавит*. 2022. № 6. С. 47–52. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-47-52.

26. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *The Lancet. Neurology*. 2010. Vol. 9. Is. 7. P. 689-701. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70104-6.

27. Kim H., Yun C.H., Thomas R.J., Lee S.H., Seo H.S., Cho E.R., Lee S.K., Yoon D.W., Suh S., Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population // *Sleep*. 2013. Vol. 36. Is. 5. P. 709-715B. DOI: 10.5665/sleep.2632.

28. Polonsky E.L., Tikhomirova O.V., Zybina N.N., Levashkina I.M. Cerebral microangiopathy in men with obstructive sleep apnea syndrome // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023. Vol. 123. Is. 2. P. 66-72. DOI: 10.17116/jnevro202312302166.
29. Koo D.L., Kim J.Y., Lim J.S., Kwon H.-M., Nam H. Cerebral microbleeds on MRI in patients with obstructive sleep apnea // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. Vol. 13. Is. 1. P. 65-72. DOI: 10.5664/jcsm.6390.
30. Colla-Machado P.E., Luzzi A.A., Balian N.R., Pigretti S.G., Zurrú-Ganen M.C., Cristiano E., Valiensi S.M. Prevalence of silent cerebrovascular lesions in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Revista de Neurologia*. 2016. Vol. 62. Is. 3. P. 113-117.
31. Karaman K. A., Koçak H.E., Erdoğan B.Ç., Ulusoy H.A., Yiğitbay M., Bilece Z.T., Elbistanlı M.S., Kaya K.H. Severe OSAS causes systemic microvascular dysfunction. Clinical evaluation of ninety-eight OSAS patients // *Clinical Otolaryngology*. 2019. Vol. 44. Is. 3. P. 412-415. DOI: 10.1111/coa.13285.
32. Huang Y., Yang C., Yuan R., Liu M., Hao Z. Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2020. Vol. 43. Is. 4. P.1-10. DOI: 10.1093/sleep/zsz264.
33. Quan S.F., Howard B.V., Iber C., Kiley J.P., Nieto F.J., O'Connor G.T., Rapoport D.M., Redline S., Robbins J., Samet J.M., Wahl P.W. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods // *Sleep*. 1997. Vol. 20(12). P. 1077-1085.
34. Lutsey P.L., Norby F.L., Gottesman R.F., Mosley T., MacLehose R.F, Punjabi N.M., Shahar E., Jack C.R. Jr., Alonso A. A Sleep Apnea, Sleep Duration and Brain MRI Markers of Cerebral Vascular Disease and Alzheimer's Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. Is. 7. P. 1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0158758.
35. Del Brutto O.H., Mera R.M., Zambrano M., Castillo P. R. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project // *Sleep Medicine*. 2017. Vol. 37. P. 10-12. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.06.009.
36. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis // *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016. Vol. 109. Is. 12. P. 708–715. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
37. Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V., Sharrett R., Heiss G., Sorlie P., Szklo M., Howard G., Evans G.W. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998 // *American Journal of Epidemiology*. 2002. Vol. 155. P. 38-47 DOI: 10.1093/aje/155.1.38.
38. Li J., Thorne L.N., Punjabi N.M., Sun C-K., Schwartz A.R., Smith P.L., Marino R.L., Rodriguez A., Hubbard W.C., O'Donnell C.P., Polotsky V.Y. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in

lean mice // *Circulation Research*. 2005. Vol. 97. Is. 7. P. 698-706. DOI: 10.1161/01.RES.0000183879.60089.a9.

39. Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И., Шепель Р.Н., Пономаренко Т.Н., Иншакова К.Ю., Драпкина О.М. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023 Т. 22. № S9:3705. С. 69-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3705.

40. Asgari A., Soltaninejad F., Farajzadegan Z., Amra B. Effect of CPAP Therapy on Serum Lipids and Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome // *Tanaffos*. 2019. Vol. 18. Is. 2. P. 126-132.

41. Xu H., Yi H., Guan J., Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 234. Is. 2. P. 446-453. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.034.

42. Lee C.H., Hsu W.C., Yeh T.H., Ko J-Y., Lin M-T., Kang K-T. Effect of sleep surgery on lipid profiles in adults with obstructive sleep apnea: a meta-analysis // *European Archives of Oto-rhinolaryngology*. 2022. Vol. 279. Is. 8. P. 3811-3820. DOI: 10.1007/s00405-022-07382-y.

43. van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: The Rotterdam Scan Study // *Circulation*. 2005. Vol. 112. Is. 6. P. 900-905. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.506337.

44. Tie Y.X., Fu Y.Y., Xu Z., Peng Y. Relationship between C-reactive protein levels and obstructive sleep apnea syndrome // *Genetics and Molecular Research*. 2016. Vol. 15. Is. 2. P. 1-5. DOI: 10.4238/gmr.15027808.

45. Ding Y., Koh J.H., Cheah X.Y., Yeo B.S.Y., Leong D.W.J., Teo Y.H., Tan B.K.J., See A., Toh S.T. Serum Biomarkers after Adenotonsillectomy for Pediatric OSA: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The Laryngoscope*. 2024. Vol. 134(7). P. 3030-3037. DOI: 10.1002/lary.31249.

46. Kotsiou O.S., Siachpazidou D.I., Pastaka C. Association between Interleukin-6 and vitamin D serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome and impact of long-term continuous positive airway pressure therapy on biomarker levels // *Respir Physiol Neurobiol*. 2022. Vol. 296. P.103806. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103806.

47. Yi M., Zhao W., Fei Q., Tan Y., Liu K., Chen Z., Zhang Y. Causal analysis between altered levels of interleukins and obstructive sleep apnea // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 888644. DOI: 10.3389/fimmu.2022.888644.

48. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 // *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. Is. 1. P. 1-19. DOI: 10.1084/jem.20190418

49. Janmohammadi P., Raeisi T., Zarei M., Nejad M.M., Karimi R., Mirali Z., Zafary R., Alizadeh S. Adipocytokines in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis // *Respiratory Medicine*. 2023. Vol. 208. P. 107122. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107122.
50. Su M.S., Xu L., Xu K., Zheng J.S. Association of T lymphocyte immune imbalance and IL-10 gene polymorphism with the risk of obstructive sleep apnea in children with obesity // *Sleep & Breathing*. 2017. Vol. 21. Is. 4. P. 929-937. DOI: 10.1007/s11325-017-1504-7.