

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

На правах рукописи
УДК: 614.24-008.4-036.22

МЫРЗААХМАТОВА АЙЗАТ КУБАТБЕКОВНА

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сооронбаев Т.М.

БИШКЕК – 2018

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	3 - 4
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ ..	6 - 15
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16 - 60
1.1. Современное представление о синдроме обструктивного апноэ/ гипопноэ сна (СОАГС).....	16 - 29
1.1.1. Эпидемиология и факторы риска СОАГС.....	18 - 22
1.1.2. Патогенез обструктивного апноэ/гипопноэ сна	23 - 25
1.1.3. Клинические проявления, ключевые понятия и классификация.....	26 - 29
1.2. СОАГС и ассоциированные с ним состояния.....	29 - 39
1.2.1. СОАГС и сердечно-сосудистые заболевания.....	29 - 35
1.2.2. СОАГС и ожирение	36 - 39
1.3. Современные методы диагностики СОАГС	39 - 43
1.4. Лечение СОАГС постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР - терапия)	43 - 46
1.5. Приверженность к СРАР-терапии пациентов с СОАГС.....	47 - 51
1.6. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья.....	51 - 60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61 - 82
2.1. Объект исследования.....	61 - 65
2.2. Методы исследования.....	66 - 74
2.2.1. Общеклиническое обследование.....	66 - 67
2.2.2. Унифицированные опросники.....	67 - 69
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	70 - 74
2.3. Методика обучения по структурированной образовательной программе	74 - 77

2.4. Клиническая характеристика обследованных горцев и низкогорцев	78 - 81
2.5. Методы статистической обработки.....	82
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	83-118
3.1. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья и низкогорья.....	83 - 90
3.1.1. Анализ результатов исследований с применением скрининговых опросников	83 - 85
3.1.2. Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия у жителей высокогорья и низкогорья	85 - 86
3.1.3. Кардио-респираторный мониторинг у жителей высокогорья и низкогорья	86 - 90
3.2. Клинические и функциональные маркеры синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья	90 - 95
3.3. Сравнительный анализ клинико-функциональных маркеров синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья и низкогорья.....	95 - 99
3.4. Эффективность структурированной образовательной программы ..	99-103
3.5. Клинический случай. Подбор эффективной терапии при СОАГС в условиях высокогорья	104 - 112
3.6. Распространенность симптомов СОАГС среди взрослого населения Кыргызстана	113 - 118
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	121-153

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВЛАГ	– высокогорная легочная артериальная гипертензия
ВРП	– весоростовой показатель
ВДП	– верхние дыхательные пути
ДИ	– десатурационный индекс
ИАГ	– индекс апноэ/гипопноэ
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИДС	– избыточная дневная сонливость
не-REM- сон	– сон без быстрых движений глазных яблок
ОНДС	– обструктивные нарушения дыхания во сне
ПСГ	– полисомнография
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа
СОАГС	– синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
CPAP	– Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФК	– функциональный класс
ЧСС	– число сердечных сокращений
СОГ	– синдром ожирения-гиповентиляции
СД	– сахарный диабет
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография
ЭМГ	– электромиограмма
ЭОГ	– электроокулограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) относится к числу распространённых хронических респираторных заболеваний, которое встречается как минимум у 2% женщин и 4% мужчин среднего возраста [32, 296]. В общей популяции апноэ сна встречается у 5–10% людей независимо от расы и этнической принадлежности. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% от всего населения старше 30 лет [109, 217, 278]. Заболеванию более подвержены женщины в постменопаузе и оно чаще встречается у пожилых лиц, нежели у пациентов среднего возраста [31, 169, 191, 262, 302]. При этом следует отметить, что эпидемиологические исследования немногочисленны и не раскрывают в полной мере реальной ситуации [277]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям распространенность СОАГС увеличилась на 14-55% в зависимости от подгруппы и в среднем составила 10-26% у лиц в возрасте 30-70 лет [130]. В последние годы проведены ряд масштабных исследований, результаты которых свидетельствуют о высокой распространенности СОАГС. Одно из исследований проведено в популяции латиноамериканцев США. В выборке из 14 440 человек была установлена максимальная распространенность легкого ($AHI \geq 5$) в 25,8%, умеренного ($AHI \geq 15$) в 9,8% и тяжелого апноэ сна ($AHI \geq 30$) в 3,9%. Только у 1,3% участников ранее был диагностирован СОАГС [257]. Второе большое когортное исследование по изучению распространенности СОАГС (HypnoLaus Sleep Cohort) проведено в Лозанне, Швейцария [219]. В исследовании приняли участие 2121 человек. У 858 (83,8%) мужчин и 667 (60,8%) женщин выявлено апноэ/гипопноэ во сне от легкого до тяжелого, тогда как показатель апноэ-гипопноэ 15 и более событий в час (умеренное и тяжелое нарушение дыхания во сне) отмечался у 49,7% мужчин и 23,4% женщин.

Возрастающий интерес исследователей к данной проблеме связан с имеющимися доказательствами того, что СОАГС влияет не только на качество и структуру самого сна, но и является прогностически неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [222, 244, 246], метаболических нарушений и внезапной смерти (195, 253, 267). Имеются также данные о большой встречаемости апноэ сна у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения [23, 27, 131, 138, 179, 183].

Патофизиологическую основу СОАГС составляет дыхательное расстройство, связанное с прекращением поступления воздуха в дыхательные пути в результате полной окклюзии верхних дыхательных путей (ВДП) на уровне ротоглотки, несмотря на продолжающуюся активацию дыхательной мускулатуры [116]. Возникающие при этом эпизоды хронической интермиттирующей гипоксии оказывают отрицательное воздействие на функционирование многих органов и систем организма. Начало и прекращение окклюзии верхних дыхательных путей (ВДП) в период сна обусловлено несколькими основными механизмами. В развитии коллапса ВДП свою роль играют функциональные и анатомические факторы [2, 292]. Так, в некоторых случаях у пациентов имеются явные анатомические сужения верхних дыхательных путей, обусловленные микрогнатией, ретрогнатией, гипертрофией глоточных или небных миндалин, макроглоссией или акромегалией [247]. Наряду с функциональными и анатомическими факторами, уменьшение просвета происходит по причине усиления «податливости» и «вялости» верхних дыхательных путей, с развитием их спадания под действием повышенного отрицательного давления [80, 139, 202, 203, 305].

В патогенезе СОАГС важную роль играет состояние центральной нервной системы, поскольку апноэ развивается только во время сна. Ширина просвета верхних дыхательных путей во время сна отличается от таковой при бодрствовании, поскольку в первом случае имеет место более высокая активность парасимпатической нервной системы, ведущая к снижению тонуса мышц глотки во время сна. Таким образом, хотя сужение

просвета ВДП во время сна носит физиологический характер, это состояние может усугубляться наличием следующих факторов, например, при старении вследствие дистрофии мышц или прием препаратов с миорелаксирующим действием (снотворные, транквилизаторы), алкоголя. Увеличение массы мягкой ткани в области глотки (избыточное отложение жировой клетчатки у тучных людей) ведет к увеличению давления со стороны окологлоточной ткани, приводя к сужению просвета, а в последствии и спадению ВДП [42,115]. Таким образом, сон оказывает провоцирующее влияние на функцию верхних дыхательных путей. Он способствует их спаданию в тех случаях, когда пациенты имеют структурную предрасположенность, даже при незначительных изменениях анатомического просвета.

При оценке клинических проявлений СОАГС, заслуживают особого внимания наиболее часто наблюдаемые нейропсихологические и поведенческие реакции. Они выражаются в виде избыточной дневной сонливости (ИДС), утомляемости, снижение энергии, которые занимают ведущее место среди симптомов заболевания [65, 268]. По мере прогрессирования заболевания, избыточная дневная сонливость значительно снижает повседневную активность, увеличивает риск дорожно-транспортных происшествий [243, 252, 282]. Очень часто проявления ИДС взаимосвязаны с разнообразными интеллектуальными нарушениями, снижением памяти, расстройствами мышления, а также изменениями личности [65, 67, 83].

Частым признаком СОАГС является ночной громкий храп, свидетельствующий о сужении верхних дыхательных путей, который у многих пациентов спустя годы приобретает непостоянный характер и периодически прерывается эпизодами тишины (молчания), что соответствует периодам апноэ. Многие пациенты отмечают отсутствие чувства «восстановления сил» после сна, на помрачение сознания и дезориентацию, а в ряде случаев, на головную боль, наблюдаемую по утрам или при пробуждении [65].

Все большее число исследований свидетельствуют о наличии положительной корреляции между СОАГС и сердечно-сосудистыми

осложнениями [155, 246, 279]. Так, результатами крупномасштабных перекрестных и проспективных когортных исследований было подтверждено повышение риска распространенности и развития артериальной гипертензии у пациентов с апноэ сна [52, 211, 222, 253]. В тоже время, среди общей популяции больных артериальной гипертензией приблизительно у 35% пациентов выявляется обструктивное апноэ сна [58, 248, 293]. У пациентов с «плохо контролируемой» лекарственными препаратами артериальной гипертензией показатель распространенности обструктивного апноэ сна составил 85% [121]. В другом крупнейшем перекрестном исследовании Sleep Heart Health Study (2001), посвященном изучению состояния здоровья, связанного с сердечной деятельностью и сном, продемонстрировано наличие высокой зависимости СОАГС с ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения и застойной сердечной недостаточностью, независимо от наличия других известных факторов риска [145, 256]. У 10-15% пациентов СОАГС развивается постоянная легочная гипертензия, которая приводит к недостаточности правых отделов сердца [184, 224, 225, 233, 235]. Известно также, что обструктивное апноэ сна может являться независимым фактором риска развития метаболического синдрома, повышения резистентности к инсулину. При лечении данного заболевания отмечается повышение чувствительности к инсулину, не зависящее от снижения массы тела [56, 69, 182, 194, 263, 294, 301].

Проблема СОАГС особенно актуальна для жителей высокогорных регионов, так как сочетание климатических и социальных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на больших высотах. В единичных работах показано более тяжелое и прогрессирующее течение СОАГС у горцев, особенно при наличии факторов риска и сопутствующих заболеваний [48, 53, 110, 250]. В другом исследовании указывается на нарастание клинических проявлений заболевания при подъёме на высоту 3850м [110]. Есть единичные исследования по изучению СОАГС у коренных жителей высокогорья. Так, исследование,

проведенное в Перу (3,825 м) показало, что распространенность привычного храпа была выше в популяциях, проживающих на уровне моря, чем у людей, обитающих на большой высоте (37,3% против 16,1%, $P < 0,001$). А распространенность апноэ/гипопноэ сна была выше на высоте, чем на уровне моря (28,6% против 17,0%, $P < 0,001$) [258]. В единичных наблюдениях по выбору лечения СОАГС у лиц, временно пребывающих в условиях высокогорья (3454м) продемонстрировано, что прием теофиллина (250x2) и ацетазоламида (250x2) уменьшают нарушения дыхания во время сна [295]. Ученые из Университетской клиники г. Цюриха (Швейцария) также предположили, что прием ацетазоламида может уменьшить явления гипоксемии, сонливости, предупредить нарушения дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна во время пребывания в горах [96, 199]. В другом исследовании, проведенном японскими учеными, результаты показывают, что пациенты должны продолжать использовать терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP- терапия), во время пребывания в условиях высокогорья, так как СОАГС усугубляется постоянной гипобарической гипоксией [110]. Но CPAP - терапия не позволяет контролировать центральное апноэ сна, возникающее в условиях высокогорья [153]. Комбинированное лечение CPAP-терапией в сочетании с ацетазоламидом следует рассматривать, в частности, у больных с тяжелой СОАГС и сопутствующими заболеваниями.

Следует отметить, что до сих пор не уделялось должного внимания больным с СОАГС в Кыргызстане. Не проводились исследования по оценке распространённости СОАГС. Практическую значимость имеет изучение клинических и функциональных особенностей течения СОАГС у горцев, разработка оптимальных доступных алгоритмов диагностики и подходов к лечению заболевания.

Одним из основных методов лечения пациентов с обструктивным апноэ во сне является метод респираторной поддержки в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях, впервые предложенный Sullivan С.Е. в 1981 году [232]. В настоящее время такая терапия назначается

приблизительно 90% всех пациентов с диагностированными апноэ во сне обструктивного генеза. В англоязычной литературе указанный метод получил название CPAP-терапия (англ. аббревиатура Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) - постоянное положительное давление в воздухоносных путях). Основным преимуществом использования CPAP-терапии является быстрый и значительный клинический эффект при лечении пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Известно, что CPAP-терапия обладает быстрым и выраженным действием по устранению избыточной дневной сонливости у пациентов СОАГС, определяемой по шкале сонливости Эпфорта, стабилизирует артериальное давление, уменьшает риск развития инсульта и коронарной болезни сердца [2, 75, 76, 98, 118, 281].

В то же время серьёзной проблемой остаётся податливость (комплаентность) пациентов к CPAP-терапии, связанная прежде всего с недостаточной образованностью больных и врачей. В этой связи практическую значимость имеет разработка структурированных образовательных программ и оценка их эффективности.

Связь темы диссертации с крупными научными программами и основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями

Тема инициативная.

Цель и задачи исследования

Изучить частоту встречаемости, клинико-функциональную характеристику синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости СОАГС у жителей высокогорья Тянь-Шаня (3200 - 3600 м над уровнем моря).
2. Исследовать клинико-функциональные маркеры СОАГС у жителей высокогорья.
4. Разработать и оценить влияние структурированной образовательной программы на приверженность больных и эффективность респираторной поддержки путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР- терапия).

Научная новизна полученных результатов

Впервые изучена частота встречаемости и клинико - функциональная характеристика синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья Тянь-Шаня (3200 - 3600 м над уровнем моря). Проведена оценка клинико-функциональных маркеров СОАГС у жителей высокогорья. Разработана и продемонстрирована эффективность структурированной образовательной программы в повышении приверженности больных с СОАГС к респираторной поддержке путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР- терапия).

Практическая значимость полученных результатов

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ (СОАГС) относится к числу распространённых хронических респираторных заболеваний в Кыргызстане, в том числе у жителей высокогорья. В связи с чем, важным представляется внедрение в клиническую практику доступных методов диагностики СОАГС с использованием респираторных опросников (шкала Эпфорта и

специализированный опросник для первичного выявления СОАГС) и скрининговых диагностических систем. Практическую значимость имеет разработка структурированной образовательной программы по повышению приверженности к СРАР-терапии и первый опыт применения СРАР-терапии в условиях высокогорья.

Экономическая значимость полученных результатов

В работе, в задачи исследования не была включена оценка экономической эффективности результатов исследования. Однако, широкое внедрение скрининговых методов ранней диагностики СОАГС и использование СРАР-терапии безусловно будет иметь экономический эффект. Так, своевременная диагностика и лечение СОАГС СРАР - терапией, предупреждая риск развития ранних сердечно-сосудистых осложнений, продлевает жизнь, снижают количество госпитализаций и прием лекарственных препаратов. СРАР-терапия способствует улучшению качества жизни, повышает производительность труда, устраняет повышенный риск производственного травматизма и дорожно-транспортных происшествий.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна оказалась высокой как у жителей высокогорья (у 10,6% мужчин и 6,6 % женщин), так и среди жителей низкогорья (у 10,0% мужчин и 6,2% женщин). Распространенность симптомов СОАГС, в целом, по Кыргызстану составила 10,8%.
2. СОАГС у жителей высокогорья характеризуется более тяжёлым течением с высоким риском кардиоваскулярных осложнений (ИАГ, ДИ, АГ, колебания ЧСС), наличием центрального апноэ сна, при существенно менее выраженных клинических симптомах и маркерах заболевания по сравнению с низкогорцами.

При этом, более половины обследованных горцев имели средне -тяжелую (40%) и тяжелую (15%) форму апноэ сна, которые нуждаются в проведении специфической терапии (CPAP-терапия).

3. Факторы риска, как ИМТ и размеры охвата шеи для жителей высокогорья не всегда являются четкими предикторами, чем у лиц, проживающих в условиях низкогогорья, и описанных в литературе в качестве «эталонных пациентов» с апноэ сна.

4. Разработанная структурированная образовательная программа, направленная на повышение приверженности больных СОАГС к CPAP-терапии показала высокую эффективность в лечении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Регулярное и правильное использование CPAP-терапии показало положительную динамику клинических симптомов: снижение дневной сонливости, значительное сокращение количества остановок дыхания во время ночного сна, что сопровождалось улучшением показателей ночной сатурации. На этом фоне уже через 3 месяца терапии наблюдалось снижение ИМТ, стабилизировались цифры АД.

Личный вклад соискателя

Автор принимала личное участие в обследовании, в том числе и жителей высокогорья, проводила анализ и интерпретацию результатов скрининговых методов исследования и ночной полиграфии, занималась обучением и подбором CPAP-терапии с последующим контролем и наблюдением за пациентами, провела анализ результатов лечения, анализ литературных данных, а также статистическую обработку полученных результатов исследования.

Апробации результатов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены в виде научных докладов на международном конгрессе по болезням органов дыхания и медицине сна, посвященном 300 - летию клиники «Шарите» (г. Берлин, 2010), на XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания: симпозиум «Неинвазивная вентиляция легких: новые показания» (Москва, 2009), на Центрально-Азиатском симпозиуме по медицине сна «Диагностика и лечение обструктивного апноэ сна», «Респираторная поддержка при обструктивном апноэ сна» в рамках III конгресса Кыргызского торакального общества (Бишкек, 2011), на VII – конгрессе Евро - Азиатского респираторного общества: Международный симпозиум «Актуальные вопросы сомнологии и неинвазивной вентиляции легких» (Астана, 2012). Апробация диссертационной работы состоялась 2 марта 2017 года на межотделенческой конференции в НЦКиТ имени академика М. Миррахимова.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 7 научных статей, включенных в базу цитирования РИНЦ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объекта и методов исследования, изложения результатов работы и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 315 источников, из них 287 работы авторов дальнего зарубежья. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное представление о синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Впервые в 1967 г. R. Jung и W. Kuhlo выделили из синдрома Пиквика самостоятельный симптомокомплекс, основным клиническим проявлением которого являются регулярные эпизоды ночных остановок дыхания [146]. В 1976 г. в результате многочисленных исследований сформировалось окончательное представление о симптомокомплексе патологических ночных апноэ, названного "синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна" (СОАГС). В том же году Guilleminault С. и соавт. было дано определение синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна «СОАГС — это состояние, характеризующееся наличием храпа, повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью» [285].

Синдром обструктивного апноэ – гипопноэ сна (СОАГС) на протяжении последних десятилетий привлекает пристальное внимание широкого круга зарубежных исследователей, занимающихся физиологией и патологией органов дыхания. Возрастающий интерес клиницистов различных специальностей к этому синдрому объясняется не только его распространенностью, но и той ролью, которую он играет в развитии легочной и системной гипертензии, правожелудочковой недостаточности, нарушении сердечного ритма и проводимости, приводящих подчас к внезапной смерти во сне, а также дневная сонливость, когнитивная дисфункция, метаболические нарушения, сопровождающие его [3, 35, 187]. Развитие СОАГС также ассоциируется с повышенной летальностью: наиболее

четко эта связь прослеживается в отношении смертности от ИБС, особенно у лиц мужского пола от 40 до 70 лет с тяжелой степенью СОАГС [261].

Дыхательные расстройства во время сна резко изменяют качество жизни пациентов. Ведущим «дневным» проявлением болезни является избыточная дневная сонливость, которая в буквальном смысле лишает пациента сил. Усталость, мышечная слабость, ослабление концентрации внимания, постоянное желание спать, с которым пациентам приходится «бороться» всеми силами – вот неполный перечень симптомов, к которым приводит систематическая гипоксия. С другой стороны, систематическая гипоксия вызывает развитие кардиоваскулярных нарушений, таких как стойкая артериальная гипертензия, ишемия миокарда, ишемия мозга. Тканевая гипоксия имеет еще одно свойство – не происходит «правильного» окисления жиров, нарушается углеводный обмен и «базовый» метаболизм в организме. За этим обязательно последует резкий прирост массы тела, ожирение и гиподинамия, что, в свою очередь, вызовет снижение тонуса мышц и усилит явления апноэ во сне. Патологическая цепочка замкнется и будет сама себя поддерживать до тех пор, пока не произойдет ее случайный «разрыв» из-за внешних или внутренних причин (несчастный случай на производстве или в быту, автодорожная катастрофа, или инфаркт, гипертонический криз инсульт и т.д.) [3].

ВОЗ рассматривает синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) – как клиническое расстройство, проявляющееся повторными эпизодами обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), что ведет к существенному уменьшению (гипопноэ) или прекращению (апноэ) воздушного потока через нос и рот. Данные эпизоды обычно сопровождаются громким храпом и гипоксемией и обычно завершаются микропробуждениями, что ведет к фрагментации сна. Если снижение воздушного потока сопровождается снижением сатурации кислорода или пробуждением, говорят об обструктивном гипопноэ. Обструктивные апноэ и гипопноэ происходят несмотря на продолжающиеся и часто напряженные

дыхательные усилия, что и отличает СОАГС от центрального апноэ сна [187], которое в данном обзоре не рассматривается.

1.1.1. Эпидемиология и факторы риска СОАГС

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) относится к числу распространённых хронических респираторных заболеваний. Примерно 3-7% взрослых мужчин и 2—5% взрослых женщин в западных странах и странах Азии имеют клинически выраженный СОАГС и, следовательно, нуждаются в лечении [158]. Выявлено, что распространённость нарушений дыхания во сне выше среди мужчин, чем среди женщин, а частота развития СОАГС увеличивается с возрастом. Особенно часто СОАГС встречается у лиц старше 60 лет (30% мужчин и 20% женщин), среди лиц старше 65 лет заболеваемость достигает 65% [158, 296].

В конце 1980-х и начале 1990-х годов в США было проведено три крупных когортных исследования: Висконское когортное исследование [296], исследование Sleep Heart Health Study [298] и исследование Penn State Cohort [220]. По результатам этих исследований распространённость СОАГС (ИАГ >5 соб/час), составила от 6,5% до 9% у женщин и от 17 до 31% у мужчин. Однако эта распространённость с тех пор была пересмотрена и по данным Peppard P.E. et al. (2013) около 34% мужчин и 17% женщин в возрасте 30-70 лет имеют нарушения дыхания во сне [130]. В исследовании, проведенном в Испании (2148 человек в возрасте 30-70 лет), распространённость СОАГС (индекс апноэ-гипопноэ >5 эпизодов в час) составила у 26,2% мужчин и 28,0% женщин [181]. В другом исследовании, проведенном в Бразилии с участием 1042 жителей Сан-Паулу средний возраст, которых составил 42 ± 14 лет; 55% составляли женщины, а 60% имели индекс массы тела > 25 кг / м², СОАГС наблюдался у 46,6% мужчин и 30,5% женщин [191]. Однако, результаты последних крупных эпидемиологических исследований показали, что распространённость СОАГС

увеличилась на 14-55% в зависимости от подгруппы и в среднем составила 10 - 26% у лиц в возрасте 30-70 лет [130].

Ряд эпидемиологических исследований проводились в выбранных конкретных этнических группах (31, 257], либо в группах высокого риска [277]. Одно из масштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности нарушений дыхания во сне проведено в популяции латиноамериканцев США. В выборке из 14440 человек была установлена максимальная распространенность минимального ($AHI \geq 5$), умеренного ($AHI \geq 15$) и тяжелого апноэ сна ($AHI \geq 30$) в 25,8; 9,8 и 3,9% соответственно. Только 1,3% участников знали о диагнозе апноэ сна [257]. Большое когортное исследование по изучению распространенности СОАГС (HypnoLaus Sleep Cohort) проведено в Лозанне, Швейцария [219]. В исследовании приняли участие 2121 человек. У 858 (83,8%) мужчин и 667 (60,8%) женщин выявлено апноэ/гипопноэ во сне от легкого до тяжелого, тогда как показатель апноэ-гипопноэ 15 и более событий в час (умеренное и тяжелое нарушение дыхания во сне) отмечался у 49,7% мужчин и 23,4% женщин. Основными факторами риска, связанными с наличием апноэ/гипопноэ сна были пол, возраст, ИМТ, окружность шеи, соотношение талии и бедер (у женщин) и храп. СОАГС умеренной и тяжелой степени значительно увеличивался у старших участников по сравнению с младшей возрастной группой. Авторы считают, что высокая распространенность нарушений дыхания во сне, зарегистрированное в данном исследовании может быть связана двумя факторами. Во-первых, распространенность СОАГС изучена в общей популяции; и во-вторых, в исследовании использованы диагностические методы и критерии оценки, рекомендованные в настоящее время. Большинству людей, страдающих СОАГС, не поставлен диагноз СОАГС из-за отсутствия симптоматики при легкой степени СОАГС [106], распространенности его основного симптома – сонливости и общего недостатка доступности к выполнению полисомнографии для постановки диагноза.

Основными факторами риска развития СОАГС являются: ожирение, пол, возраст, национальность, семейный анамнез и наследственная предрасположенность, гипотиреоз, черепно-лицевая патология, курение.

Ожирение является фактором риска развития многих заболеваний и состояний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) и другие. Так же, ожирение является мощным предрасполагающим фактором к развитию нарушения дыхания во сне, к которым относится и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Так, 40–60% полных людей страдают СОАГС [103, 177, 257]. Ожирение, особенно центральное, индикатором которого может служить величина окружности шеи, а также соотношение талии и бедер (у женщин) [219], является выраженным фактором риска для СОАГС (окружность шеи более 43 см для мужчин и более 40 см для женщин) [8, 23, 177]. Масса тела, весоростовой показатель (ВРП) и характер распределения жира в организме коррелируют с наличием СОАГС. Проспективные исследования показали, что при увеличении массы тела на 10% риск развития СОАГС в течение ближайших четырех лет возрастает в 6 раз, тогда как снижение массы тела на 10% приводит в 26% случаев к снижению индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) (95% ДИ, 18–34%) [159].

В странах с увеличением количества населения, страдающего ожирением, СОАГС грозит перерасти в масштабную социально-экономическую проблему. По данным Американской ассоциации по изучению апноэ сна (American Sleep Apnea Association), на лечение среднетяжелых и тяжелых форм СОАГС ежегодно тратится от 65 до 165 млрд. долл. — больше, чем расходуется на лечение бронхиальной астмы, сердечной недостаточности, инсультов и гипертонической болезни. На пациентов с СОАГС ежегодно расходуется в 2 раза больше денежных средств, чем на пациентов без СОАГС, так как у первых часто наблюдаются АГ, инсульты, депрессия и сексуальная дисфункция [8].

Пол. У мужчин СОАГС встречается в 2–3 раза чаще, чем у женщин [34]. Дело в том, что распределение жира в верхних дыхательных путях (в боковой

окологлоточной области) более выражено у мужчин, чем у женщин, так как мужчины, в силу физиологических особенностей, имеют большую массу тела. Женские гормоны защищают от СОАГС. Исследования населения показали, что женщины в периоде постменопаузы в 2–3 раза больше подвержены риску возникновения СОАГС по сравнению с женщинами в периоде пременопаузы [219].

Возраст. Около 20% взрослых людей среднего возраста страдают по меньшей мере легкой степенью СОАГС [103]. У лиц старше 60 лет СОАГС встречается чаще (30% мужчин и 20% женщин), а среди лиц старше 65 лет заболеваемость достигает 65% [158]. Встречаемость СОАГС у полных людей после 65 лет увеличивается на 20–41% [103, 262].

Национальность. По данным весоростового показателя (ВРП) афроамериканцы и жители Азии находятся в группе повышенного риска. S. Ancoli-Israel и соавт. (1991) показали, что у афро-американцев мужской пол, пожилой возраст и повышенный ВРП были независимыми факторами риска дыхательных нарушений (ИАГ более 30 в час). Были проанализированы результаты энцефалометрических измерений у жителей Азии и Европы с СОАГС. Тяжесть СОАГС была одинаковой в обеих группах, хотя жители Азии не были особенно полными [262]. Азиаты имеют более узкий угол основания черепа – особенность, которая может увеличивать риск развития у них СОАГС. Последние исследования показали, что у жителей Азии меньше щитоподбородочное расстояние, более крутая тироментальная плоскость, чем у европейцев со схожими параметрами ВРП и окружностью шеи. Эти анатомические особенности создают предпосылки увеличенного риска развития СОАГС у азиатов [104].

Семейный анамнез и наследственная предрасположенность. Многочисленные исследования показали тенденцию преобладания СОАГС в семьях с отягощенным анамнезом. В некоторых исследованиях выявлено, что наследственность имела место в 30–35% случаев [50].

Назальная обструкция повышает риск СОАГС. Так, ИАГ выше у пациентов с аллергическими ринитами. Механизмами влияния носовой обструкции на СОАГС являются повышение отрицательного давления, возникающего вследствие дыхательных усилий против частичной окклюзии носовых ходов, турбулентности, носовые рефлекссы и храп из-за отека мягких тканей верхних дыхательных путей [172].

Алкоголь расслабляет мышцы-дилататоры верхних дыхательных путей, повышает сопротивление верхних дыхательных путей и может вызвать СОАГС у здоровых людей и хронических храпунов; в то же время он увеличивает продолжительность и частоту эпизодов окклюзии у пациентов с СОАГС [95].

Курение. Данные Висконсинской группы исследователей показали, что курильщики имели значительно больший риск умеренного и выраженного нарушения дыхания во сне по сравнению с некурящими. Тяжелые курильщики (40 и больше сигарет в день) имеют огромный риск умеренного и выраженного нарушения дыхания во сне. В одном из исследований обнаружено, что пациентов с СОАГС среди курящих было 35%, среди некурящих – 18% [273]. В более поздних исследованиях продемонстрировано, что курение является независимым фактором риска СОАГС и оказывает влияние на тяжесть независимо от степени ожирения [274, 275].

Другие факторы риска. В качестве факторов риска СОАГС могут быть фоновые заболевания, такие как гипотиреоз и акромегалия, так как оба этих заболевания могут приводить к увеличению мягких тканей в верхних дыхательных путях и/или влиять на регуляцию дыхания, структурные аномалии верхних дыхательных путей (врожденная узость дыхательных путей, особенности лицевого скелета: ретрогнатии и микрогнатии, увеличение миндалин, назальная обструкция, например, при аллергическом рините), применение бензодиазепинов и других миорелаксантов [134].

1.1.2. Патогенез синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Основными патофизиологическими механизмами развития СОАГС являются наличие сужения просвета верхних дыхательных путей во время бодрствования и «спадение» стенок дыхательных путей на уровне глотки в период эпизода вдоха во время сна. Проходимость верхних дыхательных путей зависит от диаметра их просвета, тонуса гладких мышц и величины отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха. Наличие таких факторов, как искривление носовой перегородки, гипертрофия и рыхлость тканей носоглотки и др. затрудняют носовое дыхание и уменьшают объемную скорость, увеличивая турбулентность воздушного потока и со временем приводят к появлению храпа и коллапсу стенок глотки. Храп возникает вследствие изменения конфигурации и эластических свойств верхних дыхательных путей во время сна, а также мышечного тонуса их стенок. Эти изменения могут вести к их сужению или закрытию. К храпу предрасполагают и некоторые анатомические особенности верхних дыхательных путей, генетические факторы и влияния окружающей среды. Храп вызывается вибрацией мягких тканей глотки, нёба и язычка во время вдоха и выдоха и может возникать при чисто носовом дыхании. Механизм возникновения обструкции дыхательных путей во сне на уровне глотки происходит следующим образом. После засыпания происходит постепенное расслабление мышц глотки. Один из очередных вдохов приводит к коллапсу дыхательных путей и остановке дыхания. На фоне возникшей обструкции нарастают гипоксия и гиперкапния, при этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на гипоксемию. В физиологических условиях во время сна повышается тонус парасимпатической нервной системы, АД как нормальное, так и повышенное снижается. А острый недостаток кислорода в артериальной крови во время апноэ приводит к активации симпатоадреналовой системы и повышению артериального давления, что вызывает реакцию микроактивации: мозг пробуждается и восстанавливает тонус фарингеальных мышц и проходимость

верхних дыхательных путей. После ее сокращения и возобновления дыхания в организме восстанавливается нормальное содержание кислорода, мозг успокаивается и засыпает, но описанный цикл повторяется снова и снова. За ночь может отмечаться до 400–500 остановок дыхания длительностью до минуты и более [8, 23, 158].

Повторяющиеся эпизоды апноэ и выраженной гипоксемии приводят к развитию сердечно-сосудистых, метаболических, эндокринных, неврологических и психических нарушений. Схематично патогенез СОАГС представлен на рис. 1.1.

Частые и длительные остановки дыхания обуславливают резкое снижение насыщения крови кислородом. При этом в первую очередь страдают органы, потребляющие наибольшее количество кислорода: мозг и сердце [16]. Постоянные утренние головные боли являются проявлением ночной гипоксии мозга.

При ишемической болезни сердца снижение насыщения крови кислородом может спровоцировать развитие опасных аритмий [148, 122, 227] и инфаркта миокарда [165]. Кроме этого, гипоксия нарушает действие инсулина [226] и может усугублять течение сахарного диабета. Каждая остановка дыхания - это стресс для организма, сопровождающийся кратковременным повышением артериального давления до 200-250 мм рт. ст. [52, 57, 154].

Постоянные ночные эпизоды повышения давления приводят к хронической артериальной гипертензии, часто имеющей кризовое течение [58, 196, 245]. Этим можно объяснить и увеличение вероятности развития инсульта [165, 188] у данной категории больных. В этих случаях артериальное давление плохо поддается лечению обычными гипотензивными препаратами [121, 209].

Гипоксия и отсутствие глубоких стадий сна вызывают снижение продукции гормона роста, отвечающего за обмен жира в организме человека [37]. Более того, жировые отложения на уровне шеи приводят к дальнейшему сужению дыхательных путей и прогрессированию СОАГС, а это в свою очередь усугубляет недостаток гормона роста [276]. Таким образом, создается порочный

круг, разорвать который без специального лечения практически невозможно [174]. При тяжелых формах болезни отмечается также и уменьшение продукции тестостерона, что ведет к снижению либидо и импотенции у мужчин [241].



Рис.1.1. Основные звенья патогенеза СОАГС и его осложнений.

1.1.3. Клинические проявления, ключевые понятия и классификация СОАГС.

Среди клинических проявлений СОАГС наиболее часто, до 100% случаев, выявляется храп [119]. Однако, есть некоторые сообщения о том, что храп выявляется не всегда, особенно у лиц с нормальной массой тела [88]. Другим характерным клиническим симптомом СОАГС является громкий храп с остановками дыхания во сне на фоне частичной или полной обструкции дыхательных путей. Сами пациенты храп чаще всего не замечают. У 40% пациентов с СОАГС встречаются беспокойный и не освежающий сон, из-за которых они часто испытывают тяжелую дневную сонливость, снижение энергии, быструю утомляемость, которые занимают ведущее место среди симптомов заболевания [65]. Избыточная дневная сонливость отмечается у 76—90% больных [9, 88], причем у женщин встречается чаще, чем у мужчин [63, 296]. По мере прогрессирования заболевания, избыточная дневная сонливость (ИДС) нарастает и большей степени нарушает качество жизни больных с СОАГС [63]. Степень дневной сонливости прямо пропорциональна индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ) [229]. Особенно опасны приступы острой сонливости во время управления автомобилем [117, 307]. По статистике вероятность автомобильных аварий у больных с СОАГС в десять раз превосходит средний уровень аварийности [205]. У пациентов с СОАГС отмечаются повышенная раздражительность, тревожность, склонность к депрессиям [142]. Основные клинические проявления СОАГС представлены в таблице 1.1.

Часто (66%) пациенты предъявляют жалобы на сухость во рту по утрам, возникающую из-за дыхания открытым ртом. Многие пациенты отмечают отсутствие чувства «восстановления сил» после сна, помрачение сознания и дезориентацию, а в ряде случаев, головную боль, наблюдаемую по утрам или при пробуждении [65].

Таблица 1.1 - Основные клинические проявления СОАГС

Частые (встречаются более чем в 60% случаев)	Менее частые (имеются в 10-60% случаев)	Редкие (имеются менее чем в 10%)
Громкий храп Остановки дыхания во сне Беспокойный не освежающий сон Избыточная дневная сонливость Учащенное ночное мочеиспускание Явные изменения личности (раздражительность, снижение памяти)	Ночные приступы удушья Ночная потливость Утренняя головная боль Артериальная гипертензия Снижение потенции	Повторные пробуждения Бессонница Ночной кашель Ночная изжога

При исследовании сна выявляется уменьшение 3-й и 4-й стадий (стадии глубокого сна) и соответствующее увеличение 1-й и 2-й стадий (стадии поверхностного сна). Соответственно, повышены длительность бодрствования во сне, двигательная активность, количество пробуждений. Интересно, что время засыпания снижено в 3 раза по сравнению со здоровыми лицами. Выявлено наличие нарушений гормонального профиля: недостаток соматотропного гормона и тестостерона может приводить к снижению либидо и потенции у мужчин, задержке роста у детей [124]. Достаточно специфично для больных с СОАГС повышение утреннего диастолического артериального давления по сравнению с вечерним, а также высокие уровни систолического давления. Характерны нарушения суточного профиля АД [40], ночные подъемы АД, утренние головные боли. По данным Fletcher E. D. et al. (1995) повышение артериального давления при бодрствовании наблюдается у половины больных с СОАГС, и в этой группе встречается в два раза чаще, чем в популяции в целом [303]. СОАГС назван наиболее частой причиной вторичной артериальной гипертензии. Ассоциация между артериальной гипертензией и СОАГС стала предметом согласительного документа Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского респираторного общества (2012). В опубликованных ими совместных рекомендациях не только подтверждается наличие очевидной

связи между гипертонией и обструктивным апноэ сна, но и признается, что СОАГС ответственен за большую часть случаев повышения артериального давления или отсутствия его снижения в ночное время.

Никтурия является еще одним частым спутником СОАГС. По мнению J. Krieger (1998), сопутствующие обструктивным апноэ неэффективные попытки вдоха вызывают колебания внутригрудного давления, а возникающий при этом присасывающий эффект в свою очередь приводит к увеличению венозного возврата к сердцу – так называемой центральной псевдогиперволемии и растяжению правого предсердия [151]. В результате повышается секреция предсердного натрийуретического фактора и увеличивается образование мочи.

В 1999 году были предложены модифицированные критерии классификации нарушений дыхания во сне (American Academy of Sleep Medicine Task Force): Апноэ - это дыхательная пауза во время сна, определяемая как отсутствие или значительное (более чем на 70% от исходного) уменьшение воздушного потока на уровне рта и носа длительностью не менее 10 с. Гипопноэ - уменьшение ороназального воздушного потока или амплитуды торакоабдоминальных дыхательных движений более чем на 30% по сравнению с исходным также в течение не менее чем 10 с, которое сопровождается снижением сатурации кислорода на 4% и более. Большинство респираторных эпизодов длится от 10 до 30 с, но иногда они могут продолжаться минуту и даже дольше.

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) — частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс >30.

Десатурация — падение насыщения крови кислородом (SaO_2). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАГС. Апноэ считают тяжелым при десатурации менее 80%.

Общепризнанным интегральным показателем степени тяжести СОАГС считается индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999) (таблица 1.2)

Таблица 1.2 - Классификация СОАГС на основании индекса апноэ/гипопноэ.

Тяжесть СОАГС	Индекс апноэ + гипопноэ (количество эпизодов в час)
Норма	менее 5
Легкая форма	5 и более, но меньше 15
Среднетяжелая форма	15 и более, но меньше 30
Тяжелая форма	30 и более

1.2. СОАГС и ассоциированные с ним состояния

1.2.1. СОАГС и сердечно-сосудистые заболевания

Апноэ и гипопноэ с нарушениями сна имеют существенные вредные последствия для здоровья. Все большее число исследований свидетельствуют о наличии положительной корреляции между СОАГС и рядом сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на то, что прямой причинно-следственной взаимосвязи не установлено [155, 279]. Непосредственные эффекты включают интермиттирующую гипоксию, фрагментацию сна, повышенные колебания сердечного ритма, артериального и внутригрудного давления [45, 215]. В свою очередь, эти острые физиологические нарушения развиваются в долгосрочные последствия, такие как гипертония и сердечно-сосудистые заболевания [215, 244], снижение когнитивной функции [255, 268], качество жизни [160, 284] и преждевременной смерти [253, 267].

Распространенность СОАГС намного выше (на $\geq 50\%$) у пациентов с сердечными или метаболическими нарушениями, чем у населения в целом [167]. Распространенность АГ у больных с СОАГС варьируется от 35 до 80% в зависимости от тяжести СОАГС. Более 60 % больных с индексом дыхательных расстройств >30 страдают АГ. И наоборот, около 40% больных АГ имеют СОАГС [58]. У пациентов с «плохо контролируемой» лекарственными

препаратами артериальной гипертензией показатель распространенности обструктивного апноэ сна составляет 83% [121], а по данным других авторов – 85% [209].

По данным Седьмого доклада Объединенного национального комитета (США) по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII)), более половины всех пациентов с СОАГС страдают АГ. В JNC VII СОАГС поставлен на 1-е место среди всех причин вторичных АГ [240]. Считается, что для СОАГС характерна утренняя гипертензия, однако, по мнению А.Д. Пальмана (2007), на практике она встречается редко, а более частой находкой является систолодиастолическая или преимущественно диастолическая АГ с высокими уровнями АД в утренние, и в вечерние часы [23]. В настоящее время принято рассматривать СОАГС как причину формирования не только ночной, но и дневной АГ [17]. Висконсинское Когортное Исследование Сна продемонстрировало связь между степенью выраженности СОАГС и уровнем вновь выявленной гипертензии через 4 года, независимо от ожирения и другой сопутствующей патологии [222]. В исследовании Vitoria Sleep Cohort также выявили взаимосвязь между СОАГС и возникновением гипертензии [192]. Имеются основания полагать, что связь между СОАГС и гипертензией может значительно меняться в зависимости от пола и возраста [38, 149, 251]. СОАГС чаще сочетается с АГ в молодом и среднем (моложе 50 лет), чем в пожилом возрасте [38, 51, 223]. Факт того, что среди пациентов с рефрактерной гипертензией СОАГС встречается в 65–80% [115, 193] и является самой часто определяемой вторичной причиной, а лечение СОАГС может снизить АД у таких пациентов [231]. Это позволяет предположить, что СОАГС играет провоцирующую роль в развитии гипертензии.

Ассоциация между СОАГС и гипертензией обусловлена не только повышением тонуса симпатической нервной системы, которая в свою очередь приводит к повторяющимся пробуждениям во время сна, но и вовлечением

других механизмов. Механизмами, лежащими в основе связи СОАГС и артериальной гипертензии являются нарушения гемодинамики (ввиду изменчивости отрицательного внутригрудного давления во время эпизодов апноэ), эпизоды гипоксемии и гиперкапнии, приводящих к патологической активации хеморецепторов [52]. У пациентов высокого риска апноэ сна почти в 2 раза чаще встречался первичный гиперальдостеронизм и повышение 24-часовой экскреции альдостерона с мочой, по сравнению с пациентами низкого риска развития апноэ сна [41, 209]. Генетические факторы могут также способствовать ассоциации между СОАГС и гипертензией [264]. В рекомендациях Седьмого доклада Объединенного национального комитета (США) по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления [240] СОАГС определен как поддающаяся лечению причина гипертензии. Поэтому, пациенты с гипертензией, у которых подозревается наличие СОАГС должны рассматриваться для проведения полисомнографии и, в случае необходимости, получения лечения. По мнению Sawatari Н. и соавт. (2016), поскольку гипертензия существенно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лечение и профилактика СОАГС может быть основной мишенью для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [237]. В ночные часы АД физиологически снижается, что усугубляется на фоне эпизода апноэ. Затем вследствие микропробуждения мозга вентиляция восстанавливается, наблюдается резкое повышение АД, после чего АД постепенно приходит в норму. У пациентов с апноэ среднее ночное АД может равняться среднему дневному АД или превышать его, т.е. суточный профиль АД соответствует типу non-dipper или night-peaker, в том числе у тех пациентов, у которых не регистрируется АГ в дневные часы [196]. СОАГС вследствие ночной активации симпатической нервной системы является значимой причиной недостаточного снижения ночного АД и поэтому может являться мощным фактором риска развития ГЛЖ и ХСН. В одном недавнем исследовании снижение САД на 5 мм рт. ст. во время сна снизило частоту возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 17% у пациентов с АГ [82].

Анализ данных другого крупнейшего проспективного исследования The Sleep Heart Health Study (2010), включившем 5422 человека в течение 8,7 лет показал, что наличие ИАГ >19 по результатам полисомнографии увеличивало риск развития инсульта в 2,86 раза у мужчин и 1,65 – у женщин [190]. Большое исследование Marin et al. (2005), включавшее более 1500 мужчин, показало, что тяжелый СОАГС при отсутствии лечения достоверно увеличивает риск развития фатальных (смерть от инфаркта миокарда, инсульта) и нефатальных (инфаркт, инсульт, операция коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики) сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без СОАГС. В исследовании также было продемонстрировано, что СРАР-терапия достоверно снижает риск этих событий [165]. Gami A.S. и соавторы (2005) при ретроспективном анализе выявили увеличение риска внезапной сердечной смерти в ночное время у пациентов с СОАГС в отличие от людей без нарушений дыхания во время сна, у которых в это время наблюдается снижение риска летальных исходов вследствие сердечно-сосудистой патологии [79]. Эти результаты согласуются с данными Serizawa N. и соавторов (2008), доказавших роль нарушений дыхания во сне как независимого предиктора жизнеугрожающих аритмий, особенно в ночное время [128]. F.Valham и соавторы (2008) представили результаты 10-летнего проспективного наблюдения за пациентами ($n = 392$) с синдромом апноэ во время сна и ИБС, стенокардией и верифицированным по данным коронароангиографии атеросклеротическим поражением коронарных сосудов [131]. Оказалось, что пациенты с синдромом апноэ во время сна имеют значительно более высокий риск развития инсульта, по сравнению с сопоставимой контрольной группой, независимо от возраста, пола, ИМТ, функции миокарда левого желудочка, наличия сопутствующей АГ и сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенных ранее ОНМК и курения. В проспективном исследовании Т.Копесну и соавт. среди пациентов ($n=74$), госпитализированных по причине острого ИМ (ОИМ), распространенность СОАГС составила 69% [304]. Результаты проспективного исследования, проведенного российскими учеными

(Свиричев Ю.В. и соавт., 2011), свидетельствуют о более высоком риске развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАГС, в особенности у пациентов с СОАГС тяжелого течения (ИАГ \geq 30 эп/ч). Кроме этого, у пациентов с СОАГС в отсутствие проведения патогенетической СРАР-терапии отмечается более высокая потребность в стационарном лечении, а также в многокомпонентной антигипертензивной терапии, что подтверждает частое развитие рефрактерной АГ [24]. В исследовании Anandam A. et al. (2013) кумулятивная летальность среди пациентов с тяжелым СОАС (n=212) составила 19,8 %, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний – 13,7 % в течение 7 лет наблюдения. Это были случаи смерти в результате инсульта, острого инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, фатальных нарушений ритма сердца. В группе лиц с тяжелой СОАГС, находившихся на длительной СРАР-терапии (n=177) кумулятивная летальность составила 7,3 %, летальность от ССЗ – 3,4 % [61].

Одним из факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний при СОАГС, является повышенный риск развития атеросклероза у этих больных. В развитии атеросклероза значимую роль играет окислительный стресс, приводящий к эндотелиальной дисфункции [315]. Эндотелий является важнейшим регулятором атерогенеза, его клетки обладают противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами. Основным медиатором, регулирующим функцию эндотелия сосудов, является оксид азота, вырабатываемый клетками эндотелия при помощи синтазы оксида азота. Повышенный уровень окислительного стресса при СОАГС может снижать активность синтазы оксида азота [64, 100, 114, 239]. При системном окислительном стрессе у пациентов с СОАГС отмечается дисфункция липопротеинов высокой плотности и повышенное окисление ЛПНП, приводящее к образованию большого числа соединений, участвующих в атеросклеротическом процессе. В частности, они усиливают адгезию клеток воспаления к поверхности эндотелиальных клеток, влияют на секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов. Отдельные их фрагменты

оказывают цитотоксическое влияние на клетки сосудистой стенки и пр. [13]. Другим механизмом индукции воспалительного процесса является влияние интермиттирующей гипоксии и окислительного стресса на активацию провоспалительных сигнальных путей – транскрипционного фактора NF-κB. Транскрипционный фактор NF-κB контролирует экспрессию генов иммунного ответа (в том числе, определяя выработку цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии), апоптоза и клеточного цикла и, таким образом, является ключевым фактором воспалительного каскада. Показано, что активность транскрипционного фактора NF-κB возрастает при СОАГС. Доказана также нарушенная продукция молекул адгезии, индуцибельной NO-синтетазы, циклооксигеназы 2, цитокинов (ИЛ-6, ФНО- альфа), хемокинов (ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка) у пациентов с СОАГС [108, 168, 189].

Важную прогностическую роль в оценке воспаления играет С- реактивный белок (СРБ)- маркер системного воспалительного ответа. Он вырабатывается печенью в ответ на стимуляцию ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8 и является маркером сердечно-сосудистого риска. У пациентов с СОАГС отмечается более высокий уровень СРБ, что свидетельствует о высоком уровне системного воспаления [168]. Не только интермиттирующая гипоксия и, как следствие, оксидативный стресс, может стать причиной дисфункции эндотелия. Показано, что нарушения сна в целом (депривации) и фрагментация сна могут потенциально влиять на эндотелиальную функцию [89, 91, 102]. В патогенезе атеросклероза также определенную роль могут играть лептин и адипонектин – гормоны, синтезируемые жировой тканью. Однако, данные о связи между СОАГС и нарушением выработки этих адипокинов противоречивы и не могут быть трактованы однозначно [125, 185, 239]. Также, при СОАГС наблюдается повышенная активация и агрегация тромбоцитов. В исследовании Rahangdale S. et al. (2011) было показано, что активация тромбоцитов коррелирует с тяжестью десатурации [289]. Таким образом, уровень гипоксемии может определять риск тромбозов, ассоциированных с СОАГС.

Для больных с СОАГС характерны нарушения ритма и проводимости во время сна, и, следовательно, у этих пациентов выше риск внезапной сердечной смерти [10, 79]. Доказано, что СОАГС ассоциирован с развитием фибрилляции и трепетания предсердий, тяжелых желудочковых нарушений ритма. В исследовании Mehra R. et al. (2009) (более 2900 пожилых пациентов) тяжесть апноэ достоверно коррелировала с повышенной вероятностью возникновения фибрилляции предсердий и эктопических желудочковых ритмов. Следует отметить, что вероятность развития эктопических желудочковых ритмов в большей степени ассоциировалась с СОАГС и гипоксией, в то время как ФП имела большую ассоциацию с синдромом центрального апноэ [176]. Показано также, что относительный риск возникновения нарушений ритма (неустойчивой желудочковой тахикардии) в первые 90 с после эпизода апноэ в 18 раз выше, чем при нормальном дыхании [300]. Частота встречаемости СОАГС у пациентов с постоянной формой ФП, по данным Braga V. et al. (2009), выше (81,6%), чем в общей популяции (60,0%) [260]. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна имеет четкую взаимосвязь с развитием брадиаритмий в ночные часы. Эпизоды апноэ могут сопровождаться асистолией продолжительностью до десятков секунд за счет синоатриальной блокады и атриовентрикулярной блокады высоких степеней [242]. По данным Н.В. Курлыкиной (2009), у больных с ночными брадиаритмиями СОАГС выявляется в 60% случаев, у пациентов с синусовым ритмом — в 53%, а у пациентов с мерцательной аритмией — в 80%. При этом у пациентов с СОАГС и синусовым ритмом нарушения дыхания во сне всегда являются причиной нарушений функции синусового узла и проводимости сердца во сне [15].

1.2.2. СОАГС и ожирение

Ожирение – это хроническое, прогрессирующее заболевание, приводящее к повышению заболеваемости, ранней потере трудоспособности и преждевременной смерти. Ожирение является одним из основных патогенетических факторов риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна; по меньшей мере 70% пациентов страдают ожирением [218, 269, 297]. По данным ВОЗ и Национального фонда сна США, за последние 40 лет число лиц, страдающих ожирением увеличилось вдвое, одновременно, средняя продолжительность ночного сна среди взрослого населения сократилась на 1–2 часа. Доказано, что ожирение является одним из основных факторов, способствующих развитию и прогрессированию обструктивных нарушений дыхания во сне и в то же время многочисленные исследования выявили, что СОАГС является самостоятельным фактором риска развития ожирения и метаболического синдрома [313]. Хотя СОАГС может развиваться у худощавых людей, наиболее часто встречается у тучных, и изменение в весе непосредственно затрагивает тяжесть СОАГС. Хорошо известно, что повышение массы тела обуславливает увеличение ИАГ при СОАГС [296]. Peppard P.E. et al., (2000) доказали, что увеличение веса на каждые 10 кг повышает риск СОАГС в 6 раз [222]. По результатам проведенного мета-анализа F. Carrusio с соавт. (2008), изучивших 30 исследований, выявлен повышенный риск развития ожирения у лиц с недостаточной продолжительностью сна, причем данная тенденция прослеживалась как среди взрослых, так и среди детей [170]. Недавнее исследование российских ученых показало, что распространенность обструктивных нарушений дыхания во сне среди у больных ожирением составляет 57% [28]. Но по данным ряда исследований, увеличение массы тела у женщин постменопаузального периода не является основным фактором повышения распространенности СОАГС [147]. К этим же выводам пришли и Kumiko Y. и др. (2009), сравнивая ИАГ у женщин пред- и постменопаузального периода. При одинаковом ИМТ у женщин степень тяжести ИАГ меньше, чем у

мужчин, в связи с чем можно предположить, что женщины менее подвержены СОАГС, чем мужчины, независимо от степени ожирения (197, 311]. Японскими учеными выявлена взаимосвязь между уровнем висцеральной жировой ткани и наличием СОАГС у тучных пациентов. В своих исследованиях они показали, что накопление висцеральной жировой ткани является важным фактором риска для развития СОАГС у тучных пациентов [207].

Лептин, продуцируемый жировыми клетками, увеличен у тучных людей. Учитывая, что лептин подавляет аппетит и способствует потере веса, его высокие уровни у тучных людей предполагают наличие толерантности к эффектам лептина. У пациентов с СОАГС уровни лептина значительно выше, чем у пациентов без СОАГС с одинаковым ИМТ, что свидетельствует о дальнейшем повышении резистентности к лептину у больных с СОАГС. Повышение лептина может также быть следствием гипоксии или гиперкапнии. У пациентов с СОАГС и ИМТ $<27\text{кг/м}^2$, именно тяжесть ночной гипоксемии, а не ИАГ или содержание висцерального или подкожного жира, была главной причиной повышения лептина [270]. Другие исследователи предположили, что лептин при СОАГС связан с гиперкапнией, независимо от ИМТ, жизненной емкости, и ИАГ [113]. Повышение лептина при СОАГС может быть причастно не только к контролю дыхания, но также и к увеличению сердечнососудистого риска, потому что лептин связан с симпатической активацией, агрегацией тромбоцитов, и увеличенной вероятностью сердечно-сосудистых приступов [157, 208].

Нейропептид Y и ghrelin: Эти способствуют аппетиту и регулированию жира тела и также изменены при СОАГС. Нейропептид Y, пептид гипоталамуса стимулирующий аппетит, очень важен в регулировании массы тела, баланса энергии, и симпатического тонуса, и увеличен у пациентов с СОАГС, уменьшаясь после лечения СРАР [210]. Точно так же плазменный ghrelin, пептид, образующийся в желудке, который регулирует контроль за аппетитом и отвечает за насыщение, также увеличен при СОАГС. В течение 2 дней после начала лечения с помощью СРАР, происходит уменьшение уровня ghrelin [156].

Существуют несколько анатомических и функциональных факторов, предрасполагающих к СОАГС. Пациенты с апноэ сна могут компенсировать сужение верхних дыхательных путей, увеличивая активность верхних мышц дыхательных путей, которые поддерживают проходимость дыхательных путей во время бодрствования [127]. Напротив, этот защитный эффект теряется во время сна, когда происходит расслабление мышц и преобладает препятствие верхних дыхательных путей. Ожирение способствует расширению структур мягких тканей внутри и вокруг дыхательных путей, тем самым способствуя значительному сужению дыхательных путей [204]. Также наблюдается избыток отложения жира под челюстью и языком, мягким небом и язычком [127]. Помимо прямого воздействия на верхние дыхательные пути, ожирение также косвенно влияет на сужение верхних дыхательных путей во время сна. Объемы легких значительно уменьшаются за счет перемещения и сдавливания увеличенной брюшной части тела в горизонтальном положении. Уменьшение объема легких может уменьшить напряжение стенки глотки, что предрасполагает к сужению дыхательных путей [141]. Кроме того, устойчивость к лептину, связанная с ожирением, может ухудшить нейроанатомические взаимодействия, необходимые для стабильного дыхания, тем самым способствуя возникновению СОАГС [97].

Результаты многочисленных исследований показывают, что снижение массы тела уменьшает, а иногда даже, исключает СОАГС у пациентов с избыточной массой тела. В настоящее время методом выбора в лечении СОАГС, помимо коррекции веса, является CPAP-терапия, которая наряду с устранением эпизодов обструкции уменьшает частоту развития и тяжести сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, легочной гипертензии. Установлено, что на фоне восстановления структуры сна при регулярной терапии положительным давлением в дыхательных путях в течение 3–6 месяцев у больных СОАГС нормализуется секреция гормонов, играющих значимую роль в энергетическом

обмене: снижается уровень лептина в плазме, увеличивается секреция СТГ/ИФР-1, снижается кортизол в плазме крови [126, 175, 290].

1.3. Современные методы диагностики СОАГС

На сегодняшний день существует ряд диагностических устройств, отличающиеся друг от друга по своим техническим характеристикам. По рекомендациям Американской академии медицины сна (2009) эти устройства подразделяются на 4 типа (таблица 1.3).

"Золотым стандартом" в диагностике СОАГС является полисомнографическое исследование (ПСГ). Стандартная полисомнографическая система имеет от 18 до 24 каналов. Регистрируются следующие параметры: электроэнцефалограмма (ЭЭГ); электроокулограмма (движения глаз) (ЭОГ); электромиограмма (тонус подбородочных мышц) (ЭМГ); движения нижних конечностей; электрокардиограмма (ЭКГ); храп; носоротовой поток воздуха; дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки; положение тела. Результаты исследования дают очень точную картину различных нарушений, возникающих во время сна, и позволяют выявить наличие, характер и длительность эпизодов апноэ, сопровождающие их нарушения сердечного ритма и снижение насыщения крови кислородом, а также соотношение всех этих феноменов с фазами сна.

На основании анализа ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ можно изучить структуру сна. У пациентов с СОАГС обычно отмечаются значительное сокращение продолжительности глубоких стадий сна и большое количество циклических пробуждений мозга, обусловленных эпизодами апноэ. Кроме того, полисомнографическое исследование позволяет дифференцировать СОАГС с другими гиперсомническими состояниями, в частности, с нарколепсией.

Таблица 1.3 - Классификация оборудования для диагностики нарушений дыхания во время сна

Тип	Наименование и характеристика	Минимальное количество исследуемых параметров
Тип 1	Стационарная полисомнография. Проводится в условиях сомнологической лаборатории под постоянным контролем медицинского персонала	ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ мышц подбородка, воздушный поток, дыхательные усилия, ЭКГ, SaO ₂ , ЭМГ мышц ног
Тип 2	Портативная полисомнография. Может проводиться как амбулаторно, так и в условиях стационара. Присутствия медицинского персонала не требуется	ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ мышц подбородка, воздушный поток, дыхательные усилия, ЭКГ, SaO ₂ , ЭМГ мышц ног
Тип 3	Кардио-респираторное мониторирование. Может использоваться как для амбулаторных исследований, так и в условиях стационара. Присутствия медицинского персонала не требуется	Воздушный поток, дыхательные усилия, ЭКГ/ЧСС, SaO ₂ , звук храпа
Тип 4	Одно- или двухканальные мониторы. Чаще служат для амбулаторных исследований, но могут применяться и в условиях стационара. Присутствия медицинского персонала не требуется	Воздушный поток и SaO ₂ или только пульсоксиметрия

Примечание: ЭЭГ – электроэнцефалограмма; ЭОГ – электроокулограмма; ЭМГ – электромиограмма; ЭКГ – электрокардиограмма; SaO₂ – сатурация кислорода.

Стандартная полисомнография (ПСГ) под наблюдением медперсонала в сомнологической лаборатории является предпочтительным методом диагностики при подозрении на СОАГС и не респираторные нарушения сна [87, 212]. ПСГ должна выполняться ночью во время сна с регистрацией в течение 6,5ч, включая не менее 3ч сна. ПСГ достаточно дорогой, трудоемкий и технически сложный метод, который доступен не всем медицинским учреждениям, поэтому он не может проводиться всем пациентам.

Портативная (мобильная) полисомнографическая система по количеству регистрируемых параметров и каналов аналогична стационарной

системе. Основное отличие заключается в том, что исследование может проводиться без постоянного визуального и инструментального контроля дежурного персонала и соответственно диагностика может осуществляться в любой палате или на дому. Данные накапливаются в памяти прибора, а утром переписываются на компьютер и анализируются персоналом. Таким образом, нет необходимости выделять стационарные площади для развертывания системы. Также не нужны ночные дежурства персонала, так как система устанавливается перед сном, а снимается утром после пробуждения пациента. Определенным недостатком амбулаторной полисомнографии является невозможность коррекции артефактов в режиме реального времени, например, при отсоединении электрода.

Кардио-респираторный мониторинг. Для диагностики СОАГС наиболее часто проводится кардио-респираторный мониторинг во сне (кардио - пульмонологическое исследование сна, респираторная полиграфия (РП)), который является диагностическим прибором 3-го типа (Medical Section of the American Lung Association, Am.Rev.Resp.Dis. 1989;). Многочисленные исследования подтверждают целесообразность применения кардио-респираторного мониторинга как в стационаре, так и на дому [107, 123]. Американская академия медицины сна в 2007г опубликовала 2 документа, в которых было обосновано использование респираторной полиграфии в домашних условиях. В 1-м документе AASM [66], сделан вывод, что регистрирующий прибор с монитором 3-го типа (РП), не требующий присутствия медицинского работника, может использоваться в качестве альтернативы ПСГ у больных с умеренной или высокой вероятностью СОАГС. Во 2-м, официальном документе Medicare (Centers for Medicare & Medicaid Services., 2008), мониторы 2,3 и 4-го типов (как минимум с 3 каналами) рассматриваются как диагностические методы перед назначением СРАР.

Основное отличие кардио-респираторного мониторинга от полисомнографических систем – это отсутствие регистрации параметров электроэнцефалограммы и невозможность оценки стадий сна. Они

предназначены главным образом для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и хронической ночной гипоксемии (при ХОБЛ, бронхиальной астме, заболеваниях сердца, ожирении, нейромышечных заболеваниях). Также кардио-респираторный мониторинг показан для уточнения генеза ночной, утренней и устойчивой к лечению артериальной гипертонии и контроля эффективности неинвазивной вентиляции легких во время ночного сна (CPAP- и BiPAP-терапия).

Кардио-респираторная система позволяет оценивать во сне следующие параметры жизни человека: электрокардиограмма (1, 3 или 12 отведений); храп; носоротовой поток воздуха; дыхательные движения грудной клетки; дыхательные движения брюшной стенки; положение тела; насыщение крови кислородом (сатурация); пульс.

Таким образом, кардио-респираторный мониторинг (в стационаре и на дому) является приемлемым методом для подтверждения диагноза у больных с умеренной или высокой вероятностью СОАГС. РП снижает затраты здравоохранения, сокращает время ожидания и позволяет подтвердить диагноз СОАГС в центрах, не имеющих стандартной ПСГ (базовые сомнологические блоки, согласно сертификации SEPAR [283]. Результаты многих исследований демонстрируют высокую чувствительность (91%) и специфичность (95%) кардио-респираторных исследований в сравнении со стандартной полисомнографией [306].

Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП) – метод длительной регистрации сатурации и пульса с сохранением данных в памяти прибора и их последующей компьютерной обработкой. По данным зарубежных источников ночная мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия является эффективным скрининговым методом выявления нарушений насыщения артериальной крови кислородом, характерных для апноэ сна. В официальном документе Medicare (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2008) опубликованном в США мониторы 4-го типа (компьютерная пульсоксиметрия) рассматриваются как диагностический метод перед назначением CPAP-терапии.

Уровень чувствительности и специфичности МКП достаточно высок [30, 105], что позволяет применять этот метод для выявления СОАГС. В исследовании Nakamata M. и соавт., параллельно проводили полисомнографию и мониторинговую компьютерную пульсоксиметрию, в результате пришли к выводу, что если брать за пороговое значение индекс десатураций (ИД) >15 (при величине десатураций $>3\%$), то чувствительность и специфичность для выявления ИАГ >20 по данным ПСГ составила 90% и 100% соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод, что при выявлении ИД >15 в час можно с достаточно высокой степенью достоверности утверждать, что у пациента имеется среднетяжелая форма СОАГС [7, 291]. Проведение компьютерной пульсоксиметрии во сне показано у пациентов с заболеваниями, при которых распространенность нарушений дыхания во сне может достигать 30-50%. [186].

В нашем исследовании мы использовали диагностические системы 3 типа (кардио-респираторное мониторирование, ночное полиграфическое исследование) и 4 типа – мониторинговую компьютерную пульсоксиметрию.

1.4. Лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях - СРАР-терапия

Основным и эффективным методом лечения СОАГС является СРАР-терапия - метод неинвазивной вспомогательной вентиляции легких постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Цель лечения состоит в устранении симптомов (общей сонливости) и в снижении сердечно-сосудистого риска и риска несчастных случаев.

СРАР-терапия была предложена С.Е. Sullivan и соавт. в 1981 году [232]. В англоязычной литературе метод получил название СРАР – аббревиатура от английских слов Continuous Positive Airway Pressure. В настоящее время СРАР-терапия является наиболее эффективным методом лечения СОАГС и применяется приблизительно у 90% всех пациентов с умеренными и тяжелыми формами болезни [4, 73, 92]. Терапия с положительным давлением в

дыхательных путях (CPAP) улучшает симптомы чрезмерной сонливости и качества жизни и снижает риск дорожно-транспортных происшествий у пациентов с СОАГС [70].

Эффективность и безопасность CPAP-терапии подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями, а также почти 40-летним опытом клинического применения данного метода у миллионов пациентов по всему миру [47, 75, 281]. В исследовании Т. Kasai (2008) у пациентов с ХСН и СОАГС был выявлен значимый положительный эффект CPAP-терапии и его зависимость от продолжительности использования аппарата в отношении развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также в отношении частоты госпитализаций. При проспективном наблюдении в течение полугода за 54 больными с ИБС и СОАГС было продемонстрировано, что лечение нарушений дыхания во сне приводит к трехкратному снижению риска возникновения повторных сердечно-сосудистых событий [221]. Совсем недавно Drager L.F. et al. (2011) показали, что CPAP – терапия продолжительностью 3 месяца уже нормализует артериальное давление у пациентов с СОАГС [287]. А другие коллеги Spannella F. и соавт. (2017), после 3-месячной CPAP-терапии продемонстрировали нормализацию картины циркадного артериального давления (АД), улучшенную чувствительность к инсулину, а также уменьшение энергозатраты, несмотря на существенное снижение веса у пожилых пациентов с нарушениями дыхания во сне [56]. Weaver T.E. и соавт. (2007) показали эффективность CPAP-терапии в лечении обструктивного апноэ во сне у пожилых людей, в том числе с болезнью Альцгеймера с акцентом на приверженность [309]. Они продемонстрировали, что CPAP-терапия у пожилых людей улучшает нейроповеденческие реакции, память, снижает нарушение сна от никтурии и оказывает положительное влияние на факторы, влияющие на сердечную функцию, включая сосудистое сопротивление, свертываемость тромбоцитов и другие аспекты сердечно-сосудистого здоровья. Приверженность к CPAP-терапии у пожилых людей согласуется с образцами приверженности у больных среднего возраста. Мета - анализ рандомизированных исследований,

проведенных группой ученых Brill A.K. et al. (2018) показали, что CPAP-терапия улучшает долгосрочную выживаемость больных, перенесших инсульт [77]. Результаты проспективного исследования российских ученых показали, что у пациентов с СОАГС в отсутствие проведения патогенетической CPAP-терапии отмечается более высокая потребность в стационарном лечении, а также в многокомпонентной антигипертензивной терапии [24]. Положительное влияние CPAP-терапии на когнитивную и психомоторную функцию у пациентов с тяжелым СОАГС показали в своем наблюдении Resotic R. и соавт. (2018) [99].

Терапия с использованием CPAP приборов корректирует обструктивные нарушения, храп, десатурацию и пробуждения, вызванные респираторными нарушениями, улучшает структуру сна у части пациентов, концентрацию внимания, снижает риск автомобильных аварий и нормализует артериальное давление. Механизм действия CPAP - терапии достаточно прост и понятен. В гипофарингеальной зоне создается своеобразный воздушный «клин», который с одной стороны способен смещать корень языка вперед, с другой – расширять заднеглоточный размер, в - третьих – стабилизировать подвижную небную занавеску и небный язычок, что приводит к исчезновению храпа.

Медицинское устройство для проведения CPAP-терапии (CPAP-машина) представляет собою компрессор, нагнетающий воздух в дыхательные пути через воздуховод и носовую маску под положительным давлением. Данная терапевтическая методика носит компенсаторный характер, т.е. не ведет к излечению СОАГС, но позволяет эффективно его контролировать и поэтому лечение должно проводиться на регулярной основе: пациент должен пользоваться CPAP аппаратом каждую ночь и в течение всего времени сна. Согласно рекомендациям D. I. Loube et al. (1999), адекватным принято считать сон с прибором в течение как минимум 4-5 часов за ночь не менее 5 дней в неделю [133].

Показания к назначению CPAP-терапии отражены в алгоритме Национального согласительного документа по СОАГС (DCNSAHS): (Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of obstructive sleep

apnea in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI):s. n., 2008; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): s.n., 2008, Mar. 25 (Technology appraisal guidance; no. 139) [87, 136, 173].

CPAP-терапия показана в следующих ситуациях:

- Умеренная или тяжелая степень СОАГС (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 в час) вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов заболевания.
- Легкая степень СОАГС (ИАГ от >5 до <15 в час) при наличии документированных симптомов дневной сонливости, нарушений когнитивных функций, нарушений настроения, бессонницы или документированной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.
- Рекомендации по изменению образа жизни или любые другие лечебные мероприятия оказались безуспешными или неприменимыми.

Противопоказания к CPAP-терапии. Абсолютных противопоказаний к использованию CPAP-терапии нет (American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes, 1994) [46]. Относительными противопоказаниями к CPAP-терапии являются: буллезная эмфизема легких, пневмоторакс или пневмомедиастинум в анамнезе, рецидивирующие синуситы и глазные инфекции. Следует соблюдать осторожность при назначении CPAP чувствительным пациентам с утечками спинномозговой жидкости, травмой головы или пневмоцефалией в анамнезе [178]. Наиболее частыми осложнениями CPAP-терапии являются: локальное раздражение кожных покровов, сухость слизистых носа и глотки (около 50%), заложенность носа/ринорея (около 25%), раздражение глаз (около 25%) [236].

1.5. Приверженность к CPAP-терапии пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях – CPAP- терапия является основным и эффективным методом лечения СОАГС [310] и рекомендовано Американским торакальным обществом как стандарт лечения СОАГС средней и тяжелой степени [213]. Недавние исследования показали, что распространенность от средней до тяжелой СОАГС колеблется от 10 - 17% у мужчин среднего и пожилого возраста [130].

CPAP- терапия могла бы быть одним из самых эффективных методов лечения в современной медицине, однако не все больные её одобряют. Для оценки CPAP-терапии применяются критерии приемлемости и комплаентности: согласие больного на данный вид лечения и регулярное использование CPAP - аппарата. Данный показатель весьма важен, поскольку только при регулярном применении данного оборудования лечение является эффективным.

Приемлемость и комплаентность к CPAP-терапии различаются в разных странах мира. В США комплаентность составляет 46 % [178], в Канаде – 85 % [161], в Европе – 79 % [94]. В Китае приемлемость достигает 100%, комплаентность – 72 % [84], в Израиле приемлемость – 40 % [166]. Факторы, влияющие на приемлемость и комплаентность многочисленны и включают тяжесть болезни, технические особенности аппарата и маски, уровень лечебного давления, этническую принадлежность, образование, социально-экономическое положение и особенности системы здравоохранения, информированность о СОАГС и его последствиях. Поскольку больные склонны переоценивать режим CPAP-терапии, Американская академия медицины сна рекомендует использовать объективный комплаенс [213]. Общепринятым критерием комплаентности к CPAP-терапии считается использование CPAP-аппарата как минимум 4 ч за ночь в течение 70 % наблюдаемого времени [101].

Результаты многих опубликованных работ не дают четкого ответа на вопрос, какие факторы могут точно предсказать долгосрочную приверженность

лечению [150]. Существуют различные факторы, влияющие на комплаентность – это избыточная дневная сонливость, улучшение качества сна и дневной активности, обучение использованию CPAP прибора в клинике, дополнительные контакты с врачом и средним медперсоналом, подбор маски, CPAP аппарата и терапевтического давления, но и другие факторы, которые снижают приверженность к лечению: пробуждения, которые пациент связывает с CPAP-терапией, шум, раздражение глаз, возраст [162, 238]. В работе В.А. Ерошиной (2000) было показано, что у пациентов с легкой и умеренной формой СОАГС необходимо проводить пятидневный курс CPAP-терапии с целью выявления пациентов, у которых данное лечение окажется приемлемым при долгосрочном лечении [11]. Popescu G. с соавт. (2001) 209 пациентам с различной степенью тяжести СОАГС (ИАГ=38,1±22,9) провели 2-х недельный курс CPAP-терапии в домашних условиях. Из них после 2-х недель 153 (73,2%) пациента сочли целесообразным продолжить лечение, 56 (36,8%) – отказались [68].

Ряд исследований в западных странах показали, что пациенты с СОАГС на CPAP-терапии используют свои машины в среднем от 4,5 до 5,5 часов в сутки с соблюдением норм от 30-85% [163, 175]. Было проведено несколько исследований по изучению факторов, которые влияют или предсказывают приверженность к CPAP-терапии [310]. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось, что этническая принадлежность может влиять на приверженность. Например, имеющиеся данные показывают более низкую приверженность к CPAP-терапии среди афроамериканцев, чем кавказцев [140]. В целом, очень мало литературных данных об объективно оцененных факторах, влияющих на приверженность и долгосрочность использования CPAP. По мнению Бузунова Р.В и соавт. (2010) у пациентов, прошедших пробное лечение, долгосрочная приемлемость в значительной степени зависит от исходной степени тяжести заболевания. Автором показано, что у пациентов с наличием показаний к данному методу лечения она составляет при легкой, умеренной и тяжелой форме заболевания 8,2%, 29,2% и 59,8% соответственно. Пол, возраст и трудовая занятость также оказывают значительное влияние на долгосрочную

приемлемость, которая у работающих мужчин в возрасте >40 лет составляет 52,0%; у работающих мужчин возрасте <40 лет - 39,3%; у пенсионеров мужчин - 23,7%; у женщин >55 лет - 14,3%; у женщин <55 лет - 12,5% [6].

Недавно опубликованное исследование Wang et al. оценили приверженность к CPAP-терапии в группе из 193 пациентов с СОАГС в Китае [33]. После длительного наблюдения в среднем 59 (\pm 32) мес, только 100 пациентов (52%) по-прежнему использовали CPAP, из которых 17 пациентов не соблюдали критерии приверженности (как определено использование CPAP \geq 4 ч / ночь для \geq 70% ночей). 64 пациента (33%) сообщили, что терапия не начиналась после первоначального исследования титрации CPAP, а 29 пациентов (15%) прекратили CPAP-терапию после начального периода использования. Еще одно исследование, проведенное в Гонконге показало высокую приверженность к CPAP-терапии у китайского населения [84]. В группе из 112 вновь диагностированных пациентов с СОАГС (ИАГ \geq 10 событий в час) время использования CPAP составляло $5,4 \pm 1,6$ час/ночь в 1-й месяц и $5,3 \pm 1,6$ часа/ночь через 3 месяца. Процент пациентов с использованием CPAP \geq 4 ч/ночь, не менее 70% ночи составлял $75 \pm 28\%$ в 1-й месяц и $72 \pm 28\%$ через 3 месяца, что выше, чем в других подобных исследованиях. Так, результаты исследования SAVE с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний с умеренной и тяжелой СОАГС, которые были набраны из Китая, Австралии и Новой Зеландии, показали низкую приверженность к CPAP-терапии: только 39% пациентов, использовали свое устройство \geq 4 ч / ночь в течение 12 месяцев. Среднее ночное использование CPAP и количество побочных эффектов в 1 мес. были признаны независимыми предикторами долгосрочной приверженности к CPAP-терапии [216]. Результаты проспективного исследования ученых из Саудовской Аравии, которые обучали больных в течение первых 2 недель (3 практических учебных занятия по работе с машинами CPAP, правильному использованию маски, увлажнителя, фильтрами и очисткой машины) показали, что после применения интенсивных образовательных и поддерживающих программ более 80% пациентов

продолжали CPAP – терапию [164]. Мета-анализ проведенный группой ученых Wozniak D.R. и соавт. (2014), который включал 30 рандомизированных параллельных контролируемых исследований, оценил эффективность образовательных и поддерживающих программ в повышении приверженности CPAP-терапии у пациентов с тяжелой СОАГС. По сравнению с обычным уходом, образовательные и поддерживающие программы увеличили использование CPAP приборов до 50 минут в сутки, и увеличилось число участников, которые использовали свои машины дольше чем 4 часа / ночь с 59% до 75% [314].

Другие исследования, проведенные среди инсультных больных [71, 74, 135] или пациентов с центральным апноэ во сне, набранных из кардиологических клиник показали сходные закономерности приверженности [72]. Например, Martinez-Garcia et al. (2009) показали, что из 96 пациентов с ИАГ ≥ 20 эп/ч 43 пациента (45%) прекратили терапию в течение первых 6 мес, а через 5 лет только 28 пациентов (29%) использовали свое устройство в течение более 4 ч / ночь [74]. Низкая приверженность пациентов к CPAP-терапии по результатам данных исследований, вероятно, связано с тем, что они были набраны из клиник с инсультными или кардиологическими больными с установленным ССЗ при поступлении, были в среднем на 10 лет старше и большинство из них почти не имели никаких предварительных знаний о СОАГС. Таким образом, различия в приверженности к CPAP-терапии между этими исследованиями могут быть связаны с различиями в выборе пациентов, среднем возрасте и степени первичной заболеваемости.

Таким образом, до настоящего времени не существует точных объективных критериев, которые могли бы предсказать приверженность к CPAP-терапии пациентов с СОАГС. В связи с чем, нами была разработана структурированная образовательная программа по повышению приверженности больных СОАГС к CPAP-терапии.

Американская ассоциация расстройств сна в 1999 году опубликовала следующие рекомендации, направленные на улучшение приверженности к CPAP-терапии [133]:

1. Усилия, направленные на обучение пациента применению CPAP-терапии, необходимы, по меньшей мере, в течение первого месяца лечения, что позволяет улучшить долгосрочную приверженность лечению [280]. Это обучение должно проводиться врачами, специально подготовленными технологами или средним медперсоналом;
2. Для улучшения приверженности CPAP-терапии, а также контроля за правильностью эксплуатации оборудования, необходима, по меньшей мере, одна консультация врача или специально подготовленного специалиста после начала CPAP-терапии [280];
3. Нередко трудности с установкой маски могут привести к раздражению кожи под маской, массивным утечкам или блокировке клапана возвратного дыхания. В данной ситуации необходимы модификация маски или ее замена [120];
4. Адекватная приверженность лечению определяется как регулярное применение CPAP-терапии более 4.5 часа за ночь [228];
5. Для достижения максимального положительного эффекта в отношении нейрокогнитивных симптомов может потребоваться до 2 месяцев CPAP-терапии [214].

1.6. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья

В настоящее время в горах проживает около 500 млн. людей. Наиболее заселенными являются регионы, расположенные в низкогорье – 72% (от 200 до 1400 метров над уровнем моря). В среднегорье проживают 21% (от 1400 до 2500 м) и 7% людей живут на высокогорье (2500- 4500 м).

Кыргызстан является горной страной, более трёх четвертей местностей страны занимают горы. Вся территория республики расположена выше 401 м над

уровнем моря. Более половины её территории располагается на высотах от 1000 до 3000 м и примерно треть – на высотах от 3000 до 4000 м. На высотах от 1000 м до 2000 м расположено более 50% населенных пунктов, где проживает 1 745 тыс. человек (36% населения), свыше 2000 м – 240 тыс. человек (около 5% жителей страны). Известно, что экстремальные горные условия способствуют формированию, а в определённых случаях и утяжелению лёгочных болезней. Только в США ежегодно более 30 млн человек подвергается риску развития высокогорных болезней.

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты горного климата на течение обычных острых и хронических болезней, встречающихся на равнине [18, 19, 20]. Основная часть населения высокогорных регионов Кыргызстана проживает в зоне воздействия комплекса неблагоприятных климато - географических факторов, где располагаются некоторые предприятия горнодобывающей промышленности, таможенные службы и пограничные войска, а также летние пастбища. К сожалению, горцы Кыргызстана зачастую не имеют возможности получать квалифицированную медицинскую помощь и среди них отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности от бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний. К тому же, врожденные пороки сердца встречаются в 3 раза чаще, чем у жителей низкогорья. Следует отметить, что средняя продолжительность жизни горцев также меньше, чем людей, проживающих на более низких высотах.

По литературным данным существуют различные классификации гор по вертикальной поясности, которые используются в здравоохранении. Мы придерживаемся классификации, предложенной Миррахимовым М.М. (1978).

Низкогорье (диапазон от 200 – 500 м до 1000 – 1400 м над уровнем моря). Влияние социальных, климатометеорологических и других факторов (пересеченность рельефа и др.) на здоровье и трудовую деятельность не отличается по сравнению с равнинными зонами.

Среднегорье (диапазон от 1000 – 1400 м до 1800 – 2500 м над уровнем моря). Течение некоторых заболеваний и травм отягощается. В покое и при

небольших физических нагрузках у здоровых людей отклонений от нормы не наблюдается, у некоторых нетренированных людей необходима 10 – 12 дневная адаптация.

Высокогорье обжитое (диапазон от 1800 – 2500 м до 3500 – 4500 м над уровнем моря). У вновь прибывших людей более продолжительный период адаптации. Течение болезней отягощается.

Снежное нежилое высокогорье, сверхвысокогорье (диапазон от 3500–4500 м и выше над уровнем моря). Постоянное проживание людей ограничено, природные факторы всегда оказывают отрицательное влияние, течение большинства заболеваний и травм отягощается, резко возрастают горные дизадаптации.

В горах на человека воздействует большой комплекс факторов. К природным компонентам горного комплекса относятся атмосферное давление и химические элементы воздуха, геофизические, климатогеографические и метеорологические факторы. В зависимости от постоянства их в окружающей среде горные факторы подразделяются на 2 группы: факторы, воздействующие на организм постоянно и спорадически. К первой группе факторов относятся общесоциальные факторы, пониженное атмосферное давление, уменьшение плотности воздуха, уменьшение абсолютного количества кислорода, азота, углекислого газа, уменьшение количества водяных паров (сухость воздуха), нарастание ионизации воздуха, понижение внешней температуры, повышение солнечной радиации с увеличением ультрафиолетовой части спектра, суточные колебания температуры воздуха. К факторам, воздействующим на организм человека спорадически, отнесены макросоциальные факторы, увеличение скорости воздушных потоков – ветры, колебания относительной влажности воздуха, изменения напряжения электрического поля, состав микроэлементов почвы, характер грунта и растительного покрова, повышение космического и радиационного излучения, суровость природы, сложность рельефа [19].

Рассматривая вопрос о влиянии горного климата на организм человека, необходимо подчеркнуть, что основной воздействующий фактор - это гипоксия,

наблюдаемая уже на высотах более 2000 м. У стариков и больных людей недостаток кислорода может ощущаться на высотах 1500 м и даже 1000 м. По мере увеличения высоты местности падает парциальное давление кислорода, что и определяет развитие кислородной недостаточности. Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма. Поскольку от содержания кислорода зависит течение всех жизненных процессов, представляют большой интерес данные о степени падения парциального давления кислорода по мере нарастания высоты местности [21].

Наблюдаемая в условиях кислородной недостаточности первоначальная гипоксическая стимуляция дыхания – гипервентиляция, является важной приспособительной реакцией на высотную гипоксию [18]. Однако, гипервентиляция, хотя и улучшает оксигенацию крови, но одновременно способствует избыточному выведению углекислоты и увеличению рН крови, т.е. развивается дыхательный алкалоз [21]. Но уже через несколько дней пребывания на высоте рН артериальной и венозной крови нормализуется, а щелочной резерв удерживается на умеренно пониженном уровне. Это достигается усилением выведения через почки бикарбонатов (HCO_3^-), что обеспечивает относительное постоянство соотношения парциального давления углекислого газа и бикарбонатов. Гипоксия в сочетании с гипокапнией способствует увеличению рН внеклеточной жидкости мозга. Центральные хеморецепторы реагируют на подобный сдвиг рН в цереброспинальной жидкости мозга резким снижением своей активности [5]. Это вызывает настолько существенное торможение нейронов дыхательного центра, что он становится нечувствительным к стимулам, исходящим от периферических хеморецепторов и наступает своеобразная гипоксическая "глухота", что и ведет к нарушению дыхания. Несмотря на сохраняющуюся гипоксию, постепенно гиперпноэ сменяется произвольной гиповентиляцией, что в определенной мере способствует также сохранению физиологически необходимого количества углекислоты. Реакция на гипоксию у коренных жителей высокогорья и у горных животных практически

отсутствует и у жителей равнин гипоксическая реакция также исчезает после продолжительной (не менее 3-5 лет) их адаптации к условиям высокогорья. Снижение гипоксической чувствительности периферических хеморецепторов, выявляемое у горцев, рассматривается как феномен, приобретенный в процессе индивидуальной адаптации к высокогорью [230].

Гипервентиляция наблюдается и у подавляющего большинства горцев аборигенов, но проявляется несколько меньше, чем у жителей равнины, поднимающихся на высоту. Но и при краткосрочной адаптации по мере увеличения сроков пребывания в высокогорной местности вентиляция несколько уменьшается, при этом P_{aCO_2} в артериальной крови поддерживается на несколько более сниженном, чем на равнине, уровне. Часть горцев отличается слабым вентиляционным ответом на острую гипоксию [18].

У горцев также возрастают диффузионная способность легких и кислородная емкость крови за счет роста концентрации гемоглобина. Одним из механизмов, позволяющих горцам в условиях гипоксии повысить отдачу кислорода тканям и сохранить углекислоту, является способность повышенного образования у них метаболита глюкозы - 2,3 дифосфоглицерата. Этот метаболит снижает сродство гемоглобина к кислороду.

Гипоксия может приводить к ряду заболеваний как в процессе адаптации к высокогорью, так в процессе жизни горцев. К таким патологиям относятся острая горная болезнь, острый высокогорный отек легких и острый высокогорный отек головного мозга, хроническая горная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), высокогорная легочная артериальная гипертензия (ВЛАГ). В исследованиях, проведенных в КР, было показано, что гипоксия оказывает модифицирующее влияние на частоту и особенности клинических проявлений этих заболеваний [1, 12, 14, 22, 25,26].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является важной и социально весомой проблемой современной медицины и относится к числу наиболее распространенных патологических состояний. В Кыргызстане проблема СОАГС особенно актуальна для жителей высокогорных регионов, так

как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни, как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на больших высотах. При этом важно подчеркнуть, что исследования в этом направлении респираторной медицины немногочисленны и требуют к себе пристального внимания.

В Кыргызстане первые исследования по изучению влияния высокогорной гипоксии (3200м) на оксигенацию крови во время сна были проведены у больных бронхиальной астмой с участием польских ученых. Авторы выявили, что тяжесть ночных десатураций в условиях высокогорья не отличается между пациентами с бронхиальной астмой и здоровыми субъектами [90, 201]. Позже, группой ученых проведено исследование по изучению качества и нарушений сна на высоте 3200 м над уровнем моря у девяти молодых добровольцев из низкогогорья (760 м над уровнем моря) и пришли к выводу, что качество сна в условиях высокогорья остается удовлетворительным [299].

В отдельных работах зарубежных авторов показано более тяжелое и прогрессирующее течение СОАГС у горцев, особенно при наличии факторов риска и сопутствующих заболеваний [48, 250]. Своеобразные изменения обнаружены у временно пребывающих на высокогорье больных апноэ сна. Так, Burgess К. и соавт. (2006), поднимая 5 пациентов со средне-тяжёлым СОАГС на высоту 2750м в условиях барокамеры, выявили значительное снижение эпизодов обструктивного апноэ сна, что, они полагают связано с улучшением дыхательного паттерна и повышением мышечного тонуса верхних дыхательных путей. В то же время, наблюдалось увеличение частоты центрального апноэ, за счет замещения обструктивного апноэ во сне эпизодами центральных апноэ, вероятно, вследствие имевшей место гипобарической гипокапнии [93]. В другом исследовании указывается на нарастание клинических проявлений заболевания при подъёме на высоту 3850м [110]. В исследовании, проведенном в швейцарских Альпах на высоте 1860м и 2590м показано, что даже кратковременное пребывание в горах пациентов с СОАГС ведет к усугублению гипоксии, увеличению нарушений дыхания, связанных со сном, из-за частых

центральных апноэ / гипопноэ и вызывает сердечно-сосудистый стресс [111]. В одном из недавних исследований, проведенных Otero L. и соавт. (2016) выявлена ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и апноэ сна у лиц, проживающих на различных высотах. Авторы выявили, что распространенность СОАГС была значительно выше у лиц мужского пола с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего с КБС и фибрилляцией предсердий, проживающих в условиях высокогорья. А в другом из исследований, проведенных у горцев, проживающих на высоте 2640 м над уровнем моря показало уровни нарастания гипоксии во время сна у пациентов с тяжелой СОАГС (во время бодрствования - $85,2 \pm 6,6\%$, non-REM - $83,1 \pm 7,7\%$, REM - $78,8 \pm 10,2$ и во время событий апноэ/гипопноэ - $75,1 \pm 9,1\%$) [254].

Однако, исследования по изучению особенностей течения СОАГС у коренных жителей высокогорья и выбора эффективной терапии для них, практически отсутствуют. Есть единичные исследования, проведенные у постоянных жителей высокогорья. Исследование, проведенное в Перу (Пуно, 3825 м) выявило, что распространенность апноэ во сне была выше у горцев, чем у жителей на уровне моря (77% против 54%, $p < 0,001$). Горцы имели высокие показатели ИАГ из-за увеличения числа центрального, а не обструктивного апноэ. Также у горцев по сравнению с жителями на уровне моря, SpO₂ был ниже во время бодрствования и уменьшался во время сна ($p < 0,001$). Гипоксемия во время бодрствования предсказывала апноэ во сне у горцев и, по-видимому, опосредовала влияние высоты на распространенность апноэ во сне [78]. Китайские ученые провели ряд исследований по изучению структуры и качества сна среди коренных тибетцев и давними жителями Хан (этнические китайцы) [272], а относительно недавнее исследование на высоте 3780 м над уровнем моря выявило, что тибетцы имеют лучшее качество сна и более высокую эффективность сна, чем жители Хан (десатурационный индекс ($11,7 \pm 4,8$) против ($16,3 \pm 7,5$) / ч), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) $5,8 \pm 2,3$ против $9,6 \pm 4,2$ соб/ч [206]. Нарушение сна и нарушения функции сосудов у пациентов с хронической горной болезнью и здоровыми жителями высокогорья изучили

Rexhaj E. и соавт. (2016) и показали, что нарушение дыхания во сне и ночная гипоксемия более выражены у пациентов с хронической горной болезнью, чем у здоровых горцев, и связаны с системной и легочной сосудистой дисфункцией. Наличие открытого овального отверстия, как представляется, еще более усугубляет апноэ во сне [259]. В исследовании, проведенном группой ученых Güvenç T.S. et al. (2016), показано, что более высокие структурные изменения правого желудочка (ПЖ) и легочного давления были обнаружены у пациентов с СОАГС, проживающих на высокогорье по сравнению со здоровыми горцами [233]. А в работе, проведенном с участием кыргызско-швейцарских ученых в Ак-Сайской долине (3250) выявлена ассоциация между апноэ сна и легочной гипертензией у горцев. Они показали, что десатурационный индекс (ODI) является независимым предиктором легочной гипертензии [54].

В единичных наблюдениях по выбору лечения СОАГС у лиц, временно пребывающих в условиях высокогорья продемонстрировали, что прием теофиллина (250мг х 2) и ацетазоламида (250 мг х 2) уменьшают нарушения дыхания во время сна при пребывании на больших высотах (3454м) [295]. Ученые из Университетской клиники г. Цюриха (Швейцария) также предположили, что прием ацетазоламида может уменьшить явления гипоксемии, сонливости, предупредить нарушения дыхания у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна во время пребывания в горах [96]. Положительное влияние ацетазоламида на апноэ во сне в условиях высокогорья оценено и другими учеными [288].

Ацетазоламид относится к слабым диуретикам и является ингибитором фермента карбоангидразы. Блокируя карбоангидразу в проксимальном извитом канальце нефрона, приводит к усилению выведения с мочой ионов Na^+ и K^+ , бикарбоната, при этом выведение ионов Cl остается неизменным. Тем самым Ацетазоламид изменяет кислотно-основное состояние (КОС) - происходит сдвиг в сторону метаболического ацидоза. Развивающийся метаболический ацидоз стимулирует дыхательный центр, что способствует поддержанию нормального уровня насыщения крови кислородом. В исследовании White D. P. и соавт.

(1982) терапия ацетазоламидом у 6-ти мужчин с апноэ центрального генеза в дозе 250 мг 4 раза в день на протяжении 7 дней показало достоверное снижение эпизодов апноэ с 54 до 12 в час [62]. В ходе дальнейшего исследования этого препарата De Backer W. A. et al. (1995) отметили его положительный эффект (снижение эпизодов апноэ во сне за час) у больных с хронической сердечной недостаточностью и СОАГС [81]. В данном исследовании у 14 пациентов применялся ацетазоламид по 250 мг на ночь в течение 1 месяца. В результате лечения частота эпизодов апноэ во сне после однократного приема достоверно снизилась с 25,5 до 13,8 в час, а через 1 месяц - до 6,6 эпизодов в час. Клинически препарат позволяет улучшить качество и продолжительность сна, а также снизить дневную сонливость и усталость, уменьшить количество апноэ, его индекс и продолжительность. При этом отмечается улучшение периодичности дыхания, восстановление газового состава крови, снижение количеств пробуждений и уменьшение вариабельности артериального давления в фазу “быстрого” сна.

В исследовании японских ученых, результаты показывают, что пациенты должны продолжать использовать терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР- терапия), когда пребывают в условиях высокогорья, так как СОАГС усугубляется постоянной гипобарической гипоксией [110]. Но СРАР- терапия не может контролировать центральное апноэ сна, возникающее на высоте [153]. Комбинированное лечение СРАР-терапией и ацетазоламидом следует рассматривать, в частности, у больных с тяжелой СОАГС и сопутствующими заболеваниями [55]. Другие авторы предлагают пациентам, которые не хотят или не могут использовать СРАР аппараты или, если не доступна электроэнергия в горах использовать внутриротовые аппликаторы [198], как метод альтернативной терапии, который может быть комбинирован с приемом ацетазоламида во время пребывания в горах [153]. Из исследований David Patz с коллегами (2006), известно, уменьшение ИАГ происходит по мере уменьшения высоты над уровнем моря. И, таким образом, для исключения ложноотрицательных результатов

полисомнографии, горцев необходимо обследовать и подбирать CPAP-терапию на высоте их проживания [286].

Таким образом, вопрос о влиянии высокогорья на течение и тяжесть СОАГС остается открытым полем для новых научных исследований и изучений. По данным Minic M. и соавт. (2015), которые провели исследование о значении обструктивного апноэ сна у больного с легочной гипертензией, путем анализа имеющихся литературных данных, пришли к выводу, что исследования по этой проблеме требуют дальнейшей разработки и внимания [171].

Заканчивая данный раздел, необходимо подчеркнуть, что проблема нарушений дыхания во сне на сегодняшний день остается крайне актуальной в Кыргызстане и, особенно, для жителей высокогорья. Это связано с высокой распространенностью СОАГС, ассоциированными с ним тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, эндокринными патологиями и метаболическими нарушениями. Раннее выявление факторов риска, своевременная диагностика и лечение СОАГС позволят предотвратить развитие серьезных осложнений, уменьшить вероятность автодорожных аварий, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Контингент обследованных

Для оценки частоты встречаемости СОАГС проведено скрининговое обследование 670 коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня (3200-3600м над уровнем моря) в возрасте от 18 до 70 лет; из них 384 мужчин и 286 женщин, а также 736 жителей низкогорья (760 м над уровнем моря) в возрасте от 18 до 70 лет; из них 478 мужчин и 258 женщин.

Все жители были обследованы согласно программе, включавшей клинический осмотр с заполнением унифицированного опросника (шкала дневной сонливости Эпфорта и специализированный опросник для первичного выявления СОАГС), 6-минутный нагрузочный тест, спирометрия с бронходилатационным тестом, ЭКГ, эхокардиография.

Мониторинговую компьютерную пульсоксиметрию проводили лицам, отобраным (116 горцев и 191 низкогорцев) по результатам опросников (Шкала Эпфорта 10 и более баллов, положительного ответа на 4 и более вопросов по специализированному опроснику для первичного выявления СОАГС).

Кардио-респираторный мониторинг проведен 60 коренным жителям высокогорья и 64 уроженцам низкогорья с СОАГС, которые были отобраны по результатам мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии с индексом десатурации (ИД)>5.

Ночное полиграфическое исследование проведено 38 низкогорцам с СОАГС для оценки влияния специально разработанной структурированной образовательной программы на приверженность и эффективность СРАР-терапии.

Параллельно нами проведен анализ распространенности симптомов СОАГС среди взрослого населения Кыргызстана, проживающих в различных регионах страны независимо от высоты местности. В скрининговое

обследование вошли 837 лиц, проживающих в городах Бишкек, Ош, Нарын, Талас, Баткен, Джалал-Абад, в возрасте от 18 до 70 лет.

Также в рамках данного исследования нами описан клинический случай по подбору эффективной терапии при синдроме обструктивного апноэ\гипопноэ сна в условиях высокогорья.

Дизайн исследования

Открытое сравнительное исследование, которое проводилось в 4 этапа. В целях изучения распространённости СОАГС использована кластерная выборка, при которой методом формирования выборки определена географическая рандомизация. Исследование выполнено в 3-х населённых пунктах (Ак-Шийрак, 3200м; Ак-Сай, 3200-3600; Бишкек, 760м над уровнем моря), в каждом из которых случайным образом были выбраны жилые районы с целевым объёмом кластера не менее 300 человек.

На первом этапе для оценки частоты встречаемости СОАГС проведено скрининговое обследование 670 жителей высокогорья Тянь-Шаня (3200-3600м над уровнем моря) в возрасте от 18 до 70 лет; из них 384 мужчин и 286 женщин, а также 736 жителей низкогорья (760 м над уровнем моря) в возрасте от 18 до 70 лет; из них 478 мужчин и 258 женщин. Скрининговые методы включали: 1) заполнение унифицированных опросников (Эпфортская шкала оценки дневной сонливости (>10,0 баллов) и специализированный опросник для первичного выявления СОАГС (клинические маркеры СОАГС >4,0 признаков) 2) мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (индекс ночных десатурационных событий (ODI) >5соб/час). Обследование проведено с использованием компьютерного пульсоксиметра PulseOx 7500 (SPOmedical, Израиль). Кардио-респираторный мониторинг во сне проводился с целью верификации диагноза СОАГС и изучения клинико-функциональных маркеров СОАГС у жителей высокогорья и низкогорья. (ApneaLink Plus, Resmed, Австралия).

Следующий этап исследования включал изучение клинических и функциональных маркеров у 43 больных с СОАГС жителей высокогорья Тянь-Шаня (3200 – 3600 метров над уровнем моря) в возрасте от 38 до 70 лет, отобранных из числа 670 горцев в результате скринингового исследования.

На третьем этапе исследования проведен сравнительный анализ клинических и функциональных маркеров СОАГС среди жителей высокогорья (3200 - 3600 м) и уроженцев низкогорья (760 м). В открытое сравнительное исследование в параллельных группах было включено 84 пациента, распределенных по месту проживания (высокогорье и низкогорье) и сопоставимых по полу, возрасту, характеру основного заболевания: 1-ю группу составили 43 жителей высокогорья (3200-3600 м), а 2-ю группу - 41 жителей низкогорья (760 м).

На четвертом этапе у 38 больных с СОАГС из 41 жителя низкогорья оценено влияние специально разработанной структурированной образовательной программы на приверженность и эффективность СРАР-терапии.

Критериями исключения из исследования были:

- наличие факторов, предрасполагающих к возникновению синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (врожденные аномалии строения лицевого черепа (макро- и ретрогнатия), макроглоссия, изменения лицевого черепа;
- другие расстройства сна (инсомнии);
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- синдром ожирения-гиповентиляции;
- тяжелые сопутствующие заболевания;

Верификация диагноза СОАГС проводилась по следующим критериям (AASM,1999; AASM (ICSD-2), 2005)) [43,44].

1. Определение СОАГС Американской академии медицины сна, 1999г.

Сочетание как минимум 5 эпизодов обструктивных нарушений дыхания за 1ч сна (апноэ, гипопноэ и пробуждения, обусловленные респираторным усилием) и хотя бы 1 из следующих критериев:

A. Избыточная дневная сонливость, которая не объясняется другими причинами.

B. Как минимум 2 из следующих симптомов, которые не могут быть объяснены другими причинами: удушье во время сна, неоднократные пробуждения во время сна, отсутствие бодрости после сна, дневная усталость, нарушение концентрации внимания.

2. Диагностические критерии СОАГС согласно Международной классификации нарушений сна (ICSD).

A. Присутствие хотя бы 1 из следующих признаков: пациент жалуется на эпизоды непреднамеренного засыпания в периоды бодрствования, дневную сонливость, отсутствие бодрости после сна, усталость или бессонницу, пациент просыпается от ощущения остановки дыхания или удушья, *или* члены семьи пациента рассказывают о его громком храпе и / или дыхательных паузах во время сна.

B. При полисомнографическом исследовании выявляется:

- ≥ 5 эпизодов нарушения дыхания за 1 ч сна (апноэ, гипопноэ или RERA)
 - наличие респираторного усилия во время всех или некоторых периодов сна
- или*

C. При полисомнографическом исследовании выявляется:

- ≥ 15 эпизодов нарушения дыхания за 1 ч сна (апноэ, гипопноэ или RERA)
- наличие респираторного усилия во время всех или некоторых периодов сна

D. Нарушение не может объясняться другими существующими нарушениями сна, соматическими или неврологическими причинами, приемом лекарственных препаратов, наркотической или токсической зависимостью.

Для диагностики СОАГС необходимо наличие критериев A, B и D или C и D.

Симптомы, связанные с обструктивным апноэ/гипопноэ сна принципиально можно разделить на две группы – ночные и дневные (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Основные симптомы СОАС (Сао М. Т. et al., 2011) [59]

НОЧНЫЕ СИМПТОМЫ	ДНЕВНЫЕ СИМПТОМЫ
Храп, остановки дыхания Пробуждения, иногда с ощущением нехватки воздуха Гастроэзофагеальный рефлюкс и ассоциированные симптомы Учащенное мочеиспускание Повышенная двигательная активность, потливость Сухость во рту Гипнагогические галлюцинации	Избыточная дневная сонливость Утренние головные боли Ощущение усталости и разбитости после пробуждения и в течение дня Ухудшение памяти, снижение способности к концентрации внимания, раздражительность, депрессия Снижение полового влечения и потенции

Маркеры СОАГС – это абсолютные признаки, которые можно измерить инструментальными способами с помощью весов, ростомера, тонометра и т.д. Показатели, оцениваемые как маркеры, являются составной частью любого физикального и антропометрического обследования пациентов [2] (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Симптомы и маркеры СОАГС

Симптомы	Маркеры
Громкий хронический ночной храп. Периоды перехватывания дыхания или "дыхательной заслонки" во время сна Выраженная дневная сонливость	Значительное увеличение массы тела (120% от идеального веса или ИМТ>29 кг/м ²) Охват шеи (размер воротничка): - мужчины 43 см, - женщины 40 см.
Несчастные случаи на производстве или автодорожные происшествия, причиной которых служила дневная сонливость или дневная усталость. Ослабление концентрации внимания на фоне утомления или дневной усталости	Системная гипертензия более 140/90 мм.рт.ст. Назофаренгиальные сужения тип 1, 2, 3 по Fujita

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование проведено по общепринятым методикам: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания с учетом приема снотворных и других миорелаксирующих лекарственных препаратов, наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя), особенности режима сна и бодрствования, физической активности, анамнеза жизни, наследственности.

Измерение антропометрических параметров включало: определение массы тела (кг), роста (см), окружности шеи, а также ИМТ. Масса тела определялась на электронных весах утром натощак. Расчет ИМТ производили по формуле: отношение массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²).

Особое внимание в ходе клинического обследования уделялось:

- повышению веса тела, в особенности его значительному увеличению ($\geq 120\%$ от идеального веса тела), поскольку у пациентов с ИМТ большим 29 кг/м², вероятность наличия СОАГС в 8-12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [112, 174].
- охвату шеи, поскольку у мужчин и женщин, имеющих храп, охват шеи может служить высоким предрасполагающим фактором развития апноэ сна. В проводимых исследованиях, мужчины с охватом шеи ≥ 43 см, а женщины с охватом шеи ≥ 40 см достоверно имели самый высокий риск развития остановок дыхания во время сна [80].
- Артериальной гипертензии. По данным Седьмого доклада Объединенного национального комитета (США) по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII)), более чем половина всех пациентов с СОАГС страдают АГ.

В JNC-VII СОАГС поставлен на 1-е место среди всех причин вторичных АГ [240].

2.2.2. Унифицированные опросники

Шкала дневной сонливости Эпфорта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) (табл. 2.3), предложенная в 1991 году д-р M.W. Johns из Epworth больницы в Мельбурне, Австралия [143]. Благодаря своей простоте и сравнительно высокой достоверности получаемых результатов этот опросник получил широкое распространение в качестве одного из основных способов неинструментального выявления СОАГС. Эта шкала используется для количественной оценки степени дневной сонливости. Пациенту предлагают оценить возможность заснуть или даже уснуть в различных ситуациях и оценить вероятность этого в баллах (0 – никогда; 1 – небольшая вероятность; 2 – умеренная вероятность; 3 – высокая вероятность). Возможный ранг оценки варьируется от 0 до 24 баллов. 0–7 – нет дневной сонливости, 8-9 баллов – лёгкая дневная сонливость, 10-15 баллов – средняя степень дневной сонливости; 15–20 баллов – значительная дневная сонливость, более 20 баллов – сильно выраженная дневная сонливость. Дневная сонливость, оцененная ≥ 10 баллов обычно используется как клиническое определение чрезмерной сонливости. Оценка выше 15 баллов часто означает наличие средней или тяжелой степени СОАГС [144].

Таблица 2.3 - Шкала сонливости Эпфорта (ESS). Бальная оценка избыточной дневной сонливости (от 0 до 3 баллов максимум)

Представьте себя в этой ситуации	Баллы
1. Чтение сидя в кресле	
2. Просмотр телепередач сидя в кресле	
3. Пассивное сидение в общественных местах (сидя в театре, на собрании и т.д.)	
4. Как пассажир в машине в течении не менее чем часовой поездки по ровной дороге	
5. Если прилечь отдохнуть после обеда, в отсутствии других дел (не сиеста)	
6. Сидя и разговаривая с кем-нибудь	
7. Сидя в кресле после завтрака в тихой комнате, без приема спиртного	
8. За рулем автомобиля, остановившегося на несколько минут в дорожной пробке	

Оценка результатов:

Норма	Легкая	Умеренная	Выраженная	Крайняя степень
0-7	8-9	10-15	16-20	20 и более

Специализированный опросник для первичного выявления СОАГС, предложенный J.R.Stradling в 1991г. (табл.2.4). Данная анкета состояла из 7 вопросов и выглядела следующим образом [278]:

Таблица 2.4 - Специализированный опросник для первичного выявления СОАГС (J.R.Stradling, 1991г).

1. Указания на остановки дыхания во время сна	да	нет
2. Громкий или прерывистый ночной храп	да	нет
3. Учащенное ночное мочеиспускание	да	нет
4. Длительные нарушения ночного сна (>6 мес.)	да	нет
5. Повышенная дневная сонливость	да	нет
6. Ожирение	да	нет
7. Артериальная гипертония	да	нет

Позже эта анкета была несколько модифицирована и дополнена (табл. 2.5).

Таблица 2.5 - Специализированный опросник для первичного выявления СОАГС (А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, 1998)

1. Увеличение массы тела за 3-5 лет	Да	Нет	Не знаю
2. Избыточная дневная сонливость и засыпание в определенных ситуационных состояниях	Да	Нет	Не знаю
2. Громкий ночной храп, на который жалуются близкие пациенту люди	Да	Нет	Не знаю
4. Остановки дыхания во сне, на которые жалуются близкие пациенту люди	Да	Нет	Не знаю
5. Явления ночной полиурии, частые ночные просыпания, ночная изжога	Да	Нет	Не знаю
6. Утренние головные боли или ощущения не освежающего сна по утрам	Да	Нет	Не знаю
7. Изменения артериального давления или нарушения в сердечной деятельности	Да	Нет	Не знаю
8. Изменение потенции или другие сексуальные расстройства	Да	Нет	Не знаю

Для постановки диагноза СОАГС достаточно положительного ответа на первый вопрос или не менее 3-х положительных ответов со 2 по 8 вопрос.

Оценка клинического маркера:

Норма	Мало вероятно расстройство	Высоко вероятно расстройство
0-1 признака	1-3 признака	≥ 4 признака

Общая оценка: положительные «маркеры» по антропометрии + по клинической картине + по избыточной сонливости говорят о высокой вероятности апноэ в период сна.

Опросники заполнялись всеми обследуемыми жителями высокогорья и низкогорья с участием доктора с целью разъяснения или перевода текста по необходимости.

2.2.3. Инструментальные методы диагностики

Диагностика СОАГС проводилась согласно клиническим рекомендациям по обследованию, ведению и длительному лечению обструктивного апноэ сна у взрослых [36].

Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП). По протоколу исследования МКП во время ночного сна проводилась всем горцам и низкогогорцам, которые были отобраны по результатам опросников (Шкала Эпфорта 10 и более баллов, положительного ответа на 4 и более вопросов по специализированному опроснику).

Для исследования параметров сатурации во время сна использовался мониторинговый компьютерный пульсоксиметр PulseOx 7500 (SPOmedical, Израиль) (тип IV). В данном типе пульсоксиметров применяется рефракционная технология, которая минимизирует количество двигательных артефактов и обеспечивает получение данных сатурации вне зависимости от патологических изменений ногтевой пластинки. Дискретность регистрации сигнала составляла 1 раз в 3 сек. [129]. Таким образом, за 8 часов исследования в память прибора записывалось 14400 измерений, что позволяло с высокой точностью анализировать тренд сатурации во время сна.

Анализировались следующие показатели: анализ кривой сатурации, количество значимых эпизодов десатурации (снижение на 3% и более), характерных для эпизодов апноэ/гипопноэ, индекс десатураций (ИД) в час.

Непосредственное назначение и проведение МКП, а также считывание информации и подготовка отчета исследования обеспечивалась мной и силами сотрудников отделения пульмонологии. Обучение и подготовка пациента к исследованию занимала не более 15 минут, считывание данных и подготовка отчета – не более 10 минут.

Таким образом, скрининговое исследование с использованием мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии проведено 116 жителям

высокогорья и 191 жителем низкогорья, что составило 17,3% и 25,9% от всех пациентов, отобранных нами респондентов по результатам унифицированного опросника. Вечером после предварительной инструкции по прибору (разъяснение на русском и кыргызском языках) перед сном пациенту устанавливали пульсоксиметрический датчик на палец и закрепляли прибор на запястье. Прибор автоматически включался после установки датчика и выключался при снятии датчика утром. На следующий день прибор подсоединялся к компьютеру, данные считывались и автоматически обрабатывались. Оценка результатов МКП проведена по следующим критериям: в случае выявления $ID < 5$ в час диагноз СОАГС маловероятен и дальнейшее обследование не требуется. При ID от 5 до 15 в час диагноз СОАГС возможен, требуется проведение уточняющих исследований (кардио-респираторный мониторинг, ПСГ). При $ID \geq 15$ диагноз СОАГС можно считать подтвержденным [7].

Кардио-респираторный мониторинг во сне проводился 60 жителям высокогорья с СОАГС, которые были отобраны по результатам мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии с $ID > 5$ с целью верификации диагноза, изучения и оценки клинических и функциональных маркеров апноэ сна.

Исследование проводилось в условиях высокогорья, в ночное время в соответствии со стандартом AASM [212] при помощи портативной диагностической системы ApneaLink Plus (Resmed, Австралия) (тип III), который выполняет автоматический анализ эпизодов апноэ и гипопноэ с оценкой их длительности с помощью носовой канюли, определяет значения индекса дыхательных расстройств за один час сна (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ), распознает виды апноэ - обструктивное или центральное, определяет базовый уровень сатурации (SpO_2), продолжительности и глубины изменений насыщения артериальной крови кислородом с регистрацией минимальных значений, анализирует грудные и брюшные дыхательные усилия, регистрирует звуковой феномен и количество эпизодов храпа. Для определения соответствия понятиям: «апноэ», «гипопноэ», а также для классификации эпизодов остановки

дыхания (центрального, обструктивного либо смешанного генеза) использовались критерии, рекомендованные Американской ассоциацией медицины сна (International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990) [137].

По современным представлениям, диагноз обструктивного апноэ/гипопноэ устанавливается при значениях ИАГ более 5. При этом, чем выше значение этого индекса, тем тяжелее заболевание: ИАГ менее 5 эпизодов/час - норма, ИАГ от 5 до 15 эпизодов/час - легкая степень, ИАГ 15-30 эпизодов/час - средняя степень, ИАГ более 30/час - тяжелая степень синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999) [271].

Ночное полиграфическое исследование проводилось согласно рекомендациям Medical Section of the American Lung Association, 1989 и ASDA 1997, section 5.0 (Symptom-Based Approach), основанных на наличии клинических симптомов [132]. Исследование проведено в соответствии со стандартом AASM (Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults, 2009) [36], при помощи диагностической системы SOMNOcheck-2 (Weinmann, Германия) с беспроводной передачей данных на центральную компьютерную станцию и программным обеспечением SomnoLab того же производителя (тип II). SOMNOcheck-2 имеет 9 каналов и может регистрировать и записывать сигналы в течение запрограммированного времени. Для диагностики СОАГС использовались внешние и внутренние датчики. Внешние датчики предназначены для регистрации грудных и брюшных дыхательных движений, носоротового потока воздуха, вибраций, связанных с храпом, и пульсоксиметрических данных. Внутренние датчики регистрируют давление воздуха и положение тела. Исследование проводилось в течение 8-10 часов. Процесс диагностики синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна выполнялся

после программирования прибора SOMNOcheck-2. Утром после диагностической ночи зарегистрированные данные импортировались в персональный компьютер и анализировались при помощи программы Somno Lab. Оценивалось количество эпизодов апноэ – гипопноэ в час (апноэ-прекращения дыхания в течение 10 и более секунд, гипопноэ - уменьшение ороназального потока и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 50%, сопровождающихся снижением насыщения крови кислородом), при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры. Также анализировались эпизоды центральных апноэ сна, RERA – пробуждения, обусловленные респираторным усилием, эпизоды десатурации и их общее количество за период исследования, показатели сатурации (minSpO₂, ср.SpO₂, max SpO₂), длительность снижения уровня сатурации (SpO₂ менее 90%), общая длительность храпа, ЧСС, время исследования.

Исследование проведено 38 низкогорцам с СОАГС для оценки влияния специально разработанной структурированной образовательной программы на приверженность и эффективность CPAP-терапии, 19 из которых обучены по данной программе, а 19 – по рекомендациям AASM. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась стандартными методами медицинской статистики. Различие сравниваемых показателей признавалось достоверным при значении $p \leq 0,05$.

Спирометрия с бронходилатационной пробой. Спирометрию и легочные функциональные тесты проводили согласно рекомендациям ATS/ERS (2005) [29] на портативном аппарате “Spiro-Pro” (Германия) в положении стоя после 15-минутного отдыха в специально приспособленном помещении. Инструкции по выполнению дыхательных маневров давались на русском, а при необходимости и на кыргызском языках. Производилось 3–6 последовательных испытаний, чтобы получить, по крайней мере, два воспроизводимых результата. Анализировались следующие постбронходилатационные показатели функции внешнего дыхания (ФВД): ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ. Расчет значений производился автоматически в заложенном в приборе компьютере,

учитывающем рост, возраст, пол и климатические характеристики (необходимые результаты оценивались в системе ВTPS). Пациенты, у которых были выявлены тяжелые нарушения ФВД были исключены из исследования.

Учитывая высокую распространенность «overlap» синдрома (синдрома «перекреста», СОАГС+ХОБЛ), нами были выделены пациенты с наличием хронического кашля с мокротой, одышки и показателями ФВД, соответствующим средне – тяжелой и тяжелой ХОБЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70%), которые были исключены из программы исследования согласно критериям исключения.

Капнография. Согласно протоколу исследования для исключения синдрома ожирения-гиповентиляции [234, 312], а также тяжелой гиперкапнической дыхательной недостаточности [85] отобранным для исследования пациентам проводилась капнометрия – измерение концентрации (парциального давления) углекислого газа (PCO₂) в воздухе, выдыхаемом пациентом. Нормальная величина PetCO₂ (конечно-эспираторная концентрация (парциального давления) (end tidal CO₂) – 35- 45 мм рт. ст. Исследование проводилась с использованием капнографа CAPNOGARD® компании Philips Resironics, Нидерланды.

2.3. Методика обучения по структурированной образовательной программе

Несмотря на то, что самым эффективным способом лечения СОАГС на сегодняшний день признана CPAP-терапия - методика дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях во время сна [213], по литературным данным около 40% пациентов с наличием показаний к CPAP-терапии отказываются даже от пробного лечения [6]. Факторы, влияющие на приемлемость и комплаентность, многочисленны, включая тяжесть болезни, технические особенности аппарата и маски, уровень лечебного давления,

этническую принадлежность, образование, социально-экономическое положение и особенности системы здравоохранения, информированность о СОАГС и его последствиях.

Придерживаясь рекомендации Американской Ассоциации расстройств сна по повышению приемлемости к СРАР-терапии первыми и важными являются «усилия, направленные на обучение пациента применению СРАР-терапии, по меньшей мере, в течение первого месяца лечения, что позволяет улучшить долгосрочную приемлемость лечения» [133, 280], а также, имея собственный опыт низкой приемлемости и комплаентности к СРАР-терапии наших пациентов, нами была разработана структурированная образовательная программа, направленная на повышение приверженности больных СОАГС к СРАР-терапии. Основные компоненты программы составлены на основе комплексного подхода соответственно международным рекомендациям и включают:

- врачебное консультирование с предоставлением пациенту и его родственникам основной необходимой информации по СОАГС и СРАР-терапии, на русском и кыргызском языках (по необходимости).
- консультация проводится по результатам заключения респираторной полиграфии или полисомнографии индивидуально с каждым пациентом в присутствии его близкого родственника (супруг (а), сын, дочь и т.д.);
- демонстрация врачом приборов для СРАР-терапии с подбором маски, первое практическое применение в течение 30 минут.
- пациенту предоставляется информация об эффективности, преимуществах и недостатках СРАР аппаратов;
- предоставление информации о разновидностях маски, их различии, преимуществах и недостатках;
- пациенту предоставляется возможность ознакомиться с прибором и провести первое применение СРАР аппарата в течение 30 минут и более;
- демонстрация видеофильма о больном с СОАГС с эффективной СРАР-терапией и хорошим комплаенсом на кыргызском и русском языках (10 минут).

- для наглядности нами были подготовлены два 10 минутных видеofilmа с участием наших пациентов, у которых верифицирован диагноз и они более 1 года находятся на терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

- тренинг «Пациент-пациенту». Рассказ специально подготовленного пациента СОАГС с хорошими результатами СРАР-терапии, о преимуществах и возможностях респираторной поддержки, обмен мнениями.
- обучение техническим параметрам СРАР-аппарата пациента и его родственников.
- пробное ночное использование СРАР-терапии под врачебным контролем в условиях лаборатории сна.

Обучение проводилось в течение первых 2 недель по 2 раза в неделю 1-1.5ч, в последующем в течение 2 недель проводились консультации по возникшим вопросам, по необходимости. Консультации проводились либо по телефону, либо назначались дополнительные дни встречи с врачом.

С целью оценки влияния структурированной образовательной программы на приверженность больных и эффективность респираторной поддержки путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях были подобраны 38 жителей низкогорья со среднетяжелым и тяжелым СОАГС, которым была рекомендована СРАР-терапия. Диагноз всем пациентам был верифицирован полиграфическим исследованием. Важным критерием при выборе данных 38 пациентов со среднетяжелым и тяжелыми формами СОАГС было применение СРАР аппарата с наличием карты памяти, сохраняющей информацию о параметрах лечения. Так как она проводится во сне, то пациент не может объективно оценивать качество лечения, особенно при постепенном снижении его эффективности. Здесь следует упомянуть, что даже при тяжелых формах СОАГС, при которых отмечается до 400–500 остановок дыхания за ночь, сопровождающихся тяжелейшими периодами гипоксемии, пациенты могут ничего об этом не помнить и не предъявлять жалоб на сон.

Пациенты были распределены на две группы: I группа - основная, 19 пациентов прошедшие обучение по структурированной образовательной программе и II группа – контрольная, 19 пациентов прошедшие обучение по обычной методологии, рекомендованной Американской ассоциацией расстройств сна в 1999 году [133].

Лечение проводилось с использованием CPAP аппарата AutoSet Escape компании ResMed, Австралия, которые укомплектованы увлажнителем ResMed H5i с функцией подогрева, имеют функцию плавного линейного набора давления (Ramp) от 0 до 45 минут с 5-минутным шагом и функцию снижения давления на выходе (EPR), которые делают терапию более комфортной. Также они обладают функцией «Смарт-карта» - копирование данных с аппарата и их последующая передача врачу для получения подробного анализа о параметрах лечения, которая позволяет оценить качество и эффективность CPAP-терапии.

Через 3 месяца каждый пациент предоставлял флеш-карту с индивидуального CPAP аппарата, откуда считывалась информация - средние показатели за 3 мес. Оценивались следующие параметры: количество эпизодов апноэ – гипопноэ в час (ИАГ), эпизоды десатурации (ODI) и их общее количество за период исследования, показатели сатурации (minSpO₂, ср.SpO₂, max SpO₂), длительность снижения уровня сатурации (SpO₂) менее 90%, общая длительность храпа, время и количество ночей на CPAP-терапии, также оценивались показатели АД, ЧСС, ИМТ и дневная сонливость по шкале Эпфорта. Эффективной CPAP-терапия считалась при снижении ИАГ до значений менее 5 эпизодов в час сна, при этом средняя продолжительность использования аппарата за ночь превышала 5 часов и 5 ночей в неделю [246].

2.4. Клиническая характеристика обследованных горцев и низкогорцев

Для достижения поставленной цели и задач исследования нами были обследованы 670 жителей высокогорья и 736 уроженцев низкогорья в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст которых составил $40,4 \pm 14,9$ и $39,3 \pm 15,0$, соответственно; статистически достоверных различий не было выявлено (табл. 2.6). Среди участников исследования мужчин горцев оказалось значительно меньше в сравнении с количеством мужчин из низкогорья (57,3% против 64,9%, $p=0,000$).

Таблица 2.6 – Характеристика обследованных групп

Показатели	Горцы (n=670)	Низкогорцы (n=736)	p
Мужчин, n (%)	384(57,3%)	478 (64,9%)	0,000
Женщины, n (%)	286 (42,6%)	258 (35%)	нд
Возраст, лет	$40,4 \pm 14,9$	$39,3 \pm 15,0$	нд
ИМТ, кг/м ²	$28,7 \pm 6,6$	$29,3 \pm 7,5$	нд
Окружность шеи, см	$38,4 \pm 4,4$	$38,8 \pm 5,4$	нд
SpO ₂ , %	$93,4 \pm 2,8$	$95,6 \pm 2,0$	0,000
Храп, n (%)	251(37,6)	340(46,3)	0,000
ESS, баллы	$8,0 \pm 4,2$	$8,4 \pm 4,3$	нд
>10 баллов, n (%)	116 (17,3)	191 (25,9)	
Специал-й опросник	$3,7 \pm 2,2$	$3,8 \pm 2,2$	нд
≥ 4 признака, n (%)	120 (17,9)	195 (26,4)	
АГ, n (%)	94 (14,0)	138 (18,7)	0,000
АД сист., мм рт.ст.	$133,4 \pm 24,7$	$136,2 \pm 24,0$	0,031
АД диаст., мм рт.ст	$84,7 \pm 14,2$	$87,2 \pm 14,9$	0,001
ХОБЛ, n (%)	43 (6,4)	58 (7,8)	0,000
Курение, n (%)	143(21,8)	253(34,3)	0,000

Примечание: SpO₂ - сатурация; ESS - шкала сонливости Эпфорта; ИМТ - индекс массы тела; АГ - артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; нд – недостоверно.

По количеству женщин, возрасту и по таким показателям, как ИМТ, размеры окружности шеи группы были сопоставимы. По выраженности дневной сонливости по шкале Эпфорта, а также по наличию клинических маркеров по специализированному опроснику группы также были сопоставимы, но количественно среди жителей низкогорья большее число лиц имели 10 и более баллов (25,9% против 17,3%, $p=0,000$), а также 4 и более признака (26,4% против 17,9%, $p=0,000$). Статистически достоверные различия были выявлены также по показателям SpO_2 в дневное время. У горцев сатурация была достоверно пониженной, что связано с влиянием внешней экзогенной гипоксии ($93,4 \pm 2,8$ против $95,6 \pm 2,0$, $p=0,000$). Мы обнаружили высокую распространенность обычного храпа как у горцев, так и у жителей низкогорья, но у жителей равнин она была достоверно выше (37,6% против 46,3%, $p=0,000$). Также, следует отметить, что среди жителей низкогорья чаще встречались лица с АГ, ХОБЛ, табачной зависимостью. Вероятно, это было связано большим числом мужчин среди жителей низкогорья. В связи с этим нами дана характеристика групп, распределенная по полу (табл. 2.7).

Оценка факторов риска по полу у жителей высокогорья и низкогорья выявила, что по возрасту группы, как среди мужчин, так и среди женщин, были сопоставимы. Статистически достоверные различия были выявлены среди лиц мужского пола по таким показателям как ИМТ, размеры окружности шеи, по показателям АД, наличию сопутствующего ХОБЛ и по количеству курящих. Среди жителей низкогорья эти показатели были достоверно высокими, что могло повлиять на частоту встречаемости СОАГС. По литературным данным известно, что курение является независимым фактором риска для храпа и может быть связано с СОАГС. Так, по результатам некоторых исследований среди курящих лиц апноэ сна встречается в 2 раза чаще, чем у некурящих [273, 274], а по данным Porebska I. et al. (2014) курение может влиять на тяжесть СОАГС независимо от степени ожирения [275].

По таким показателям как сатурация крови в дневное время среди лиц и мужского ($94,0 \pm 2,9$ против $96,1 \pm 2,0$, $p=0,000$) и женского пола ($95,0 \pm 2,5$

против $96,6 \pm 2,0$, $p=0,002$) горцев и низкогорцев выявлены статистически достоверные различия. У горцев показатели сатурации были заметно низкими, что вероятно, связано с умеренно низким парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе, который является усугубляющим фактором апноэ сна за счет преобладания центрального апноэ в условиях высокогорья, что подтверждается и литературными данными [200, 258, 266].

Таблица 2.7 - Оценка факторов риска по полу у жителей высокогорья и низкогорья

Показатели	Горцы, n= 670		Низкогорцы, n=736		р 1-3	р 2-4
	Мужчины, n=384	Женщины, n=286	Мужчины, n=478	Женщины, n=258		
	1	2	3	4		
Количество, %	57,3	42,7	64,9	35,1		
Возраст, лет	42,8 ± 14,6	40,3 ± 15,1	44,1 ± 14,2	42,1 ± 14,2	нд	нд
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 7,14	28,6 ± 5,9	30,4 ± 7,3	29,1 ± 7,1	0,001	нд
Охват шеи, см	40,3 ± 3,2	35,8 ± 4,6	42,0 ± 4,4	36,5 ± 5,3	0,000	нд
SpO ₂ днем, %	94,0 ± 2,9	95,0 ± 2,5	96,1 ± 2,0	96,6 ± 2,0	0,000	0,002
АГ, n (%)	56 (14,6)	38 (13,2)	92 (19,2)	46 (17,8)	0,000	0,009
САД, мм рт.ст	131,8 ± 23,8	135,6 ± 25,5	136,4 ± 24,0	134,9 ± 23,5	0,005	нд
ДАД, мм рт.ст	84,8 ± 14,6	84,5 ± 13,6	87,7 ± 14,5	86,3 ± 15,6	0,004	нд
ESS, баллы	8,0 ± 4,8	8,05 ± 3,2	7,8 ± 4,0	7,5 ± 4,5	нд	нд
Спец-й опросник	3,4 ± 2,2	3,9 ± 2,2	3,6 ± 4,4	3,7 ± 2,3	нд	нд
Курение, n (%)	143 (37)	0	244 (51)	9 (3,4)	0,000	0,000
ХОБЛ, n (%)	33 (8,6)	10 (3,5)	50 (10,4)	8 (3,1)	0,000	нд

Примечание: SpO₂ - сатурация; ESS- шкала сонливости Эпфорта; ИМТ-индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; нд – различие между показателями недостоверно.

2.5. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2010 для Windows и STATISTICA v.8.0. (StatSoft) и пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратичное отклонение)). Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены как медиана (25 и 75 процентиль). Анализ связи двух количественных признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Для всех видов анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/ гипопноэ сна у жителей высокогорья и низкогогорья

3.1.1. Анализ результатов исследований с применением скрининговых опросников

Анализ результатов скринингового исследования по унифицированному опроснику показал высокую частоту встречаемости симптомов СОАГС среди 670 обследованных жителей высокогорья, такую же как и у низкогогорцев. Так, результаты опроса по Шкале Эпфорта выявили дневную сонливость различной степени выраженности. 10 и более баллов набрали 17,4% (116/670) горцев против 25,9% (191/736), ($p = 0,0026$) уроженцев низкогогорья (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Количественная оценка степени дневной сонливости

Баллы по шкале Эпфорта	Норма (0-7) n (%)	Легкая (8-9) n (%)	Умеренн. (10-15) n (%)	Значительн. (16-19) n (%)	Выраженн. (20 и >) n (%)
Горцы (n=670)	410(61,1)	144(21,4)	51(7,6)	39(5,8)	26(4,0)
Низкогогорцы (n=736)	389(52,8)	156(21,2)	101(13,7)	83(11,3)	7(0,95)
p	0,002	0,99	0,000	0,000	0,000

При изучении других клинических маркеров по специализированному опроснику было выявлено, что большинство горцев и низкогогорцев, принявших участие в анкетировании имели статистически значимые различия в клинических признаках, как избыточная дневная сонливость (31,6% против 42,6%; $p=0,0000$), наличие громкого ночного храпа (37,6% против 46,3%;

$p=0,0006$), явления ночной полиурии, частые ночные просыпания (22,7% против 37,6%; $p=0,0000$), изменение потенции (7,9% против 10,1%; $p=0,0000$) и утренние головные боли, ощущения неосвежающего сна по утрам (30,9% против 36,6%; $p=0,047$). Распространенность симптомов СОАГС заметно была выше у жителей низкогорья. По другим показателям статистически значимых различий между горцами и низкогорцами не было выявлено (табл. 3.2).

Таблица 3.2. - Результаты опроса по специализированному опроснику для первичного выявления СОАГС

Опросник	Горцы (n=670) (%)	Низко- горцы (n=736) (%)	p
Увеличение массы тела	42,8	44	нд
Избыточная дневная сонливость и засыпание в определенных ситуационных состояниях	31,6	42,6	0,000
Громкий ночной храп, на который жалуются близкие пациенту люди	37,6	46,3	0,000
Остановки дыхания во сне, на которые жалуются близкие пациенту люди	12,8	16,5	нд
Явления ночной полиурии, частые ночные просыпания, ночная изжога	22,7	37,6	0,000
Утренние головные боли или ощущения не освежающего сна по утрам	30,9	36,6	0,047
Изменения артериального давления или нарушения в сердечной деятельности	29,4	32,2	нд
Изменения потенции или другие сексуальные расстройства	7,9	10,1	0,000

Примечание: нд – различие между показателями недостоверно

Анализ данных по клиническим маркерам показал (табл. 3.3), что 17,9% горцев и 26,4% низкогорцев имели высокую вероятность наличия расстройства нарушения дыхания во сне.

Таким образом, жители высокогорья так же, как и низкогорцы имеют характерные клинические симптомы и маркеры СОАГС, но у горцев они менее выраженные.

Таблица 3.3 – Вероятность наличия расстройства нарушения дыхания во сне

	Норма	Мало вероятно расстройство	Высоко вероятно расстройство
	0-1 признака	1-3 признака	≥ 4 признака
Горцы, n=670(%)	59,9	22,2	17,9
Низкогорцы, n=736(%)	44,7	28,9	26,4

3.1.2. Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия у жителей высокогорья и низкогорья

Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП) была проведена 116 горцам и 191 жителем низкогорья, отобранным по результатам опроса по Шкале Эпфорта (10 и более баллов) и по специализированному опроснику для первичного выявления СОАГС с наличием 4 и более признаков (табл. 3.4).

Таблица 3.4 - Распределение обследуемых по индексу десатураций при мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии

Индекс десатураций	Горцы (n=116) абс (%)	Низкогорцы (n=191) абс (%)	p
< 5	56(48,3)	127(66,5)	0,000
От > 5 до < 15	27(23,3)	31(16,2)	нд
От >15 до < 30	24(20,7)	23(12,0)	нд
> 30	9(7,7)	10(5,2)	нд

Из приведенных данных в таблице 3.4 видно, что более 23% горцев и 16% низкогорцев имели индекс десатураций >5 , что указывало на вероятность наличия у них апноэ сна обструктивного или центрального генеза. При этом у 28,4% горцев и 17,2% жителей низкогорья индекс десатураций был более 15, что может соответствовать среднетяжелой форме СОАГС [7, 39, 291]. При этом, по индексу десатурации статистически значимое различие среди горцев и низкогорцев было выявлено лишь у лиц с ИД <5 .

Таким образом, почти треть обследованных горцев (рис.3.1), имея высокий индекс десатурации, имеют высокую вероятность наличия клинически значимых среднетяжелых форм апноэ сна различного генеза. Эти данные подтверждаются и в работах зарубежных авторов [121, 165, 180, 249, 265].

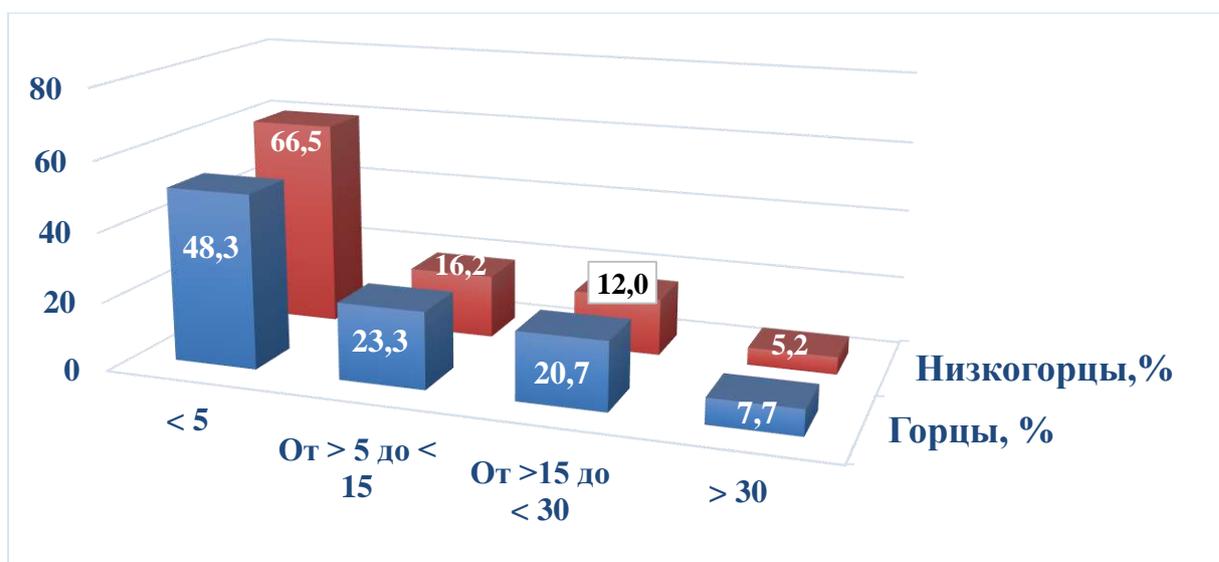


Рис.3.1. Индекс десатурации у горцев и низкогорцев

3.1.3. Кардио-респираторный мониторинг у жителей высокогорья и низкогорья

Для полной верификации диагноза всем горцам и низкогорцам с симптомами СОАГС, выявленных по результатам мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии нами проведен кардио-респираторный мониторинг (табл. 3.5).

Кардио-респираторный мониторинг выявил СОАГС средней тяжести у мужчин горцев и низкогорцев с ИАГ $22,3 \pm 13,8$ против $16,4 \pm 10,3$, а среди женщин жителей высокогорья ИАГ составил $16,5 \pm 9,8$, у низкогорцев ИАГ был в пределах легкой степени с ИАГ $13,6 \pm 6,7$. Но, несмотря на более высокие показатели ИАГ у жителей высокогорья, при статистическом анализе не было выявлено достоверных различий. Показатели сатурации крови (SpO_2) во время сна имели статистически достоверные различия, за исключением показателей SpO_2 ср. в группе женщин горцев и низкогорцев. По таким показателям, как десатурационный индекс (ODI), индекс центральных апноэ (иЦА), времени снижения сатурации ниже 90% ($SpO_2 < 90\%$) и общему количеству десатураций во время сна также выявлены статистически достоверные различия. Эти показатели у жителей высокогорья были достоверно высокими, что вероятно, связано с влиянием внешней экзогенной гипоксии и гипобарической гипокапнии. Также, следует отметить, что горцы имели более высокую степень колебания ЧСС во время сна, связанные с периодами апноэ, что является одним из предопределяющих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 3.5 – Кардио-респираторный мониторинг у горцев и низкогорцев

Показатели	Горцы с СОАГС		Низкогорцы с СОАГС		р 1-3	р 2-4
	Мужчины, n=41	Женщины n=19	Мужчины n=48	Женщины n=16		
	1	2	3	4		
SpO ₂ min, %	70,3 ± 9,7	70,5 ± 9,5	74,4 ± 9,6	76,3 ± 6,6	0,049	0,047
SpO ₂ ср, %	86,8 ± 5,8	87,3 ± 4,6	91,8 ± 3,4	90,0 ± 6,1	0,000	нд
SpO ₂ max, %	94,0 ± 4,3	94,6 ± 3,48	97,2 ± 1,4	96,8 ± 1,07	0,000	0,004
ИАГ, эпизодов/час	22,3 ± 13,8	16,5 ± 9,8	16,4 ± 10,3	13,6 ± 6,7	нд	нд
иЦА, эпизодов/час	8,5 ± 6,05	5,7 ± 5,6	1,8 ± 2,09	0,73 ± 0,95	0,000	0,001
Десатурац. индекс	38,2 ± 15,0	28,3 ± 10,3	23,8 ± 13,9	21,2 ± 8,0	0,003	0,032
SpO ₂ <90%, мин	319,7 ± 168,8	302,0 ± 142,9	193,8 ± 133,3	112,3±108,9	0,000	0,000
Кол-во десатураций	240,1 ± 107,3	187,2 ± 94,4	175,9 ± 93,4	129,6 ± 53,3	0,003	0,029
ЧСС max, мин	111,2 ± 25,7	114,2 ± 26,6	100,6 ± 10,5	96,6 ± 9,8	0,016	0,012
ЧСС min, мин	47,4 ± 7,2	51,5 ± 8,3	50,9 ± 7,2	50,1 ± 9,8	0,025	нд

Примечание: SpO₂ - сатурация (минимальная, средняя, максимальная); ИАГ- индекс апноэ/гипопноэ; иЦА- индекс центральных апноэ; SpO₂<90% время снижения сатурации менее 90%; нд - различие между показателями недостоверно.

Итак, анализ результатов нашего скринингового исследования по специальным респираторным опросникам, мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии выявил одинаковую высокую частоту встречаемости СОАГС - у 10,6% (41/384) обследованных горцев мужского пола и у 6,6% (19/286) горцев женского пола, у респондентов уроженцев низкогорья 10,0% (48/478) мужчин и 6,2% (16/258) женщин. (рис.3.2).

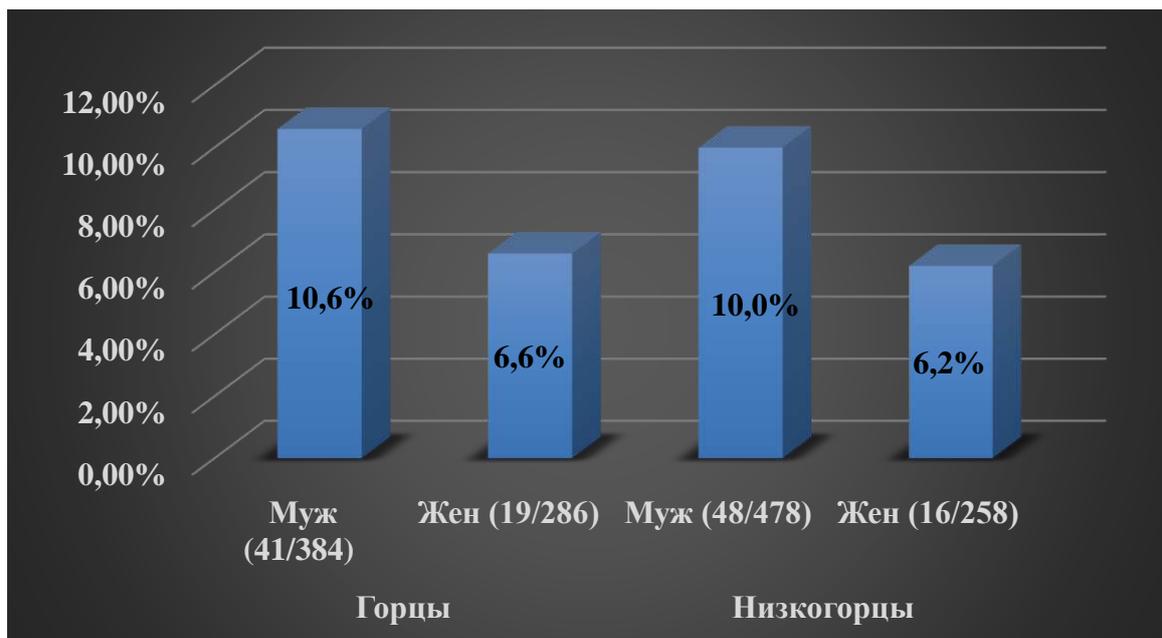


Рис.3.2. Частота встречаемости СОАГС у жителей высокогорья (2800-3600 м) и низкогорья (760 м)

Нами были установлены также различные степени тяжести синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в исследуемых группах: легкое течение заболевания имели 45,0% горцев и 48,4% жителей низкогорья, клинически значимые среднетяжелый и тяжелый СОАГС выявлен у 55,0% жителей высокогорья и 51,6% жителей низкогорья (рис. 3.3).

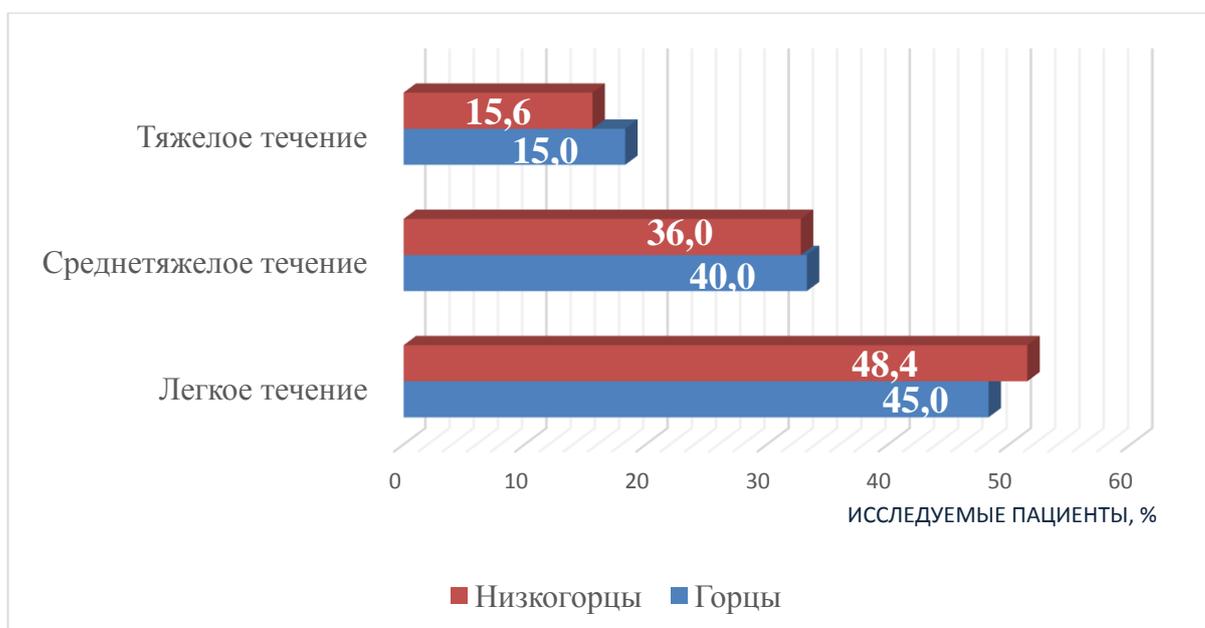


Рис. 3.3. Распределение горцев и низкогорцев по степени тяжести СОАГС

3.2. Клинические и функциональные маркеры синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья

Клинико-функциональные маркеры СОАГС были изучены у 43 жителей высокогорья Тянь-Шаня (2800 – 3600 метров над уровнем моря), отобранных из 60 с верифицированным диагнозом, которые не принимали гипотензивные и другие лекарственные препараты. Оценивались клинические симптомы (громкий храп, избыточная дневная сонливость, двигательная активность в период сна), функциональные признаки СОАГС (апноэ во сне, гипопноэ, пробуждения от нехватки воздуха, приступов удушья, ночного мочеиспускания, характеристики неосвежающего сна, утренняя утомляемость и головная боль) и клинические маркеры (ИМТ, размеры охвата шеи, АД).

Таким образом, изучение клинических и функциональных маркеров апноэ сна у жителей высокогорья Тянь-Шаня проводилось среди 24-х мужчин и 19-ти женщин, средний возраст которых составил $49,9 \pm 9,6$ лет, имеющих ИМТ $30,7 \pm 5,6$ кг/м². Клиническая картина была характерной для СОАГС: 1) громкий

храп имели 100% обследованных; 2) дневную сонливость имели 50% лиц; 3) 66,6% группы отмечали утреннюю головную боль и чувство неосвежающего сна; 4) 20% исследуемых имели остановки дыхания во время сна, о которых знали со слов родных; 5) 14% исследуемых имели ночную полиурию, с частотой до 3 раз за ночь.

Особенностью в этой группе больных явилось снижение дневного значения $SpO_2 = 92,0 \pm 2,7\%$, связанное с умеренно низким парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе, а также умеренное повышение сонливости $ESS = 12,8 \pm 3,5$ балла.

В целом кардио-респираторный мониторинг (табл. 3.6) установил среднетяжёлое течение синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне с $ИАГ = 21,0 \pm 9,5$ соб/час с выраженной ночной десатурацией $SpO_2 = 73,2 \pm 7,9\%$, высоким уровнем индекса десатурации $ИД = 39,0 \pm 14,3$ соб/час, с длительными эпизодами падения SpO_2 ($306,5 \pm 137,1$ мин.).

Таблица 3.6 – Основные показатели ночной полиграфии у горцев

Показатели	Горцы (n=43)
Время исследования (час.)	$7,98 \pm 1,86$
ESS (баллы)	$12,8 \pm 3,5$
SpO_2 (днем,%)	$92,0 \pm 2,7$
$SpO_2 \text{min}$ (%)	$73,2 \pm 7,9$
SpO_2 ср (%)	$87,4 \pm 5,1$
$SpO_2 \text{max}$ (%)	$94,6 \pm 2,9$
$ЧСС_{\text{max}}$ (уд/мин.)	$112,8 \pm 26,2$
$ЧСС_{\text{min}}$ (уд/мин.)	$50,8 \pm 9,0$
Десатурационный индекс (ODI) (ч)	$39,0 \pm 14,3$
Индекс обструктивных апноэ/гипопноэ (ИАГ) (соб/ч)	$21,0 \pm 9,5$
Индекс центральных апноэ (соб/ч)	$6,2 \pm 5,4$
Время десатураций $T_{SpO_2 < 90\%}$ (мин.)	$306,5 \pm 137,1$

Примечание: ESS – шкала сонливости Эпфорта; SpO_2 - сатурация (минимальная, средняя, максимальная).

Характерным было наличие эпизодов центрального апноэ сна ($6,2 \pm 5,46$ соб/час) с высокой степенью колебания сердечного ритма ($ЧСС_{\text{мин}}=50,8 \pm 9,0$ уд/мин. $ЧСС_{\text{макс}}=112,8 \pm 26,2$ уд/мин.).

Анализ клинических маркеров СОАГС у горцев (табл. 3.7) установил, что повышенный вес тела ($ИМТ > 29 \text{ кг/м}^2$) встречался у 19 (44%) пациентов ($35,9 \pm 3,6$). Охват шеи (ОШ) больше 43 см установлен у 8 мужчин (18,6%) из 24 горцев мужского пола ($43,3 \pm 0,74 \text{ см}$). Среди 19 женщин охват шеи > 40 см установлен у 7 (16,2%) лиц ($40,5 \pm 0,78$). Артериальная гипертензия была выявлена у 26 горцев (60,4%) с повышенным АД систолическим ($157,0 \pm 16,2$ мм.рт.ст) и у 28 (65,1%) с повышенным АД диастолическим ($105,3 \pm 9,1$ мм.рт.ст).

Таблица 3.7 - Частота встречаемости клинических маркеров СОАГС у горцев

Маркеры	Горцы, n=43	
	« + »	« - »
ИМТ $> 29 \text{ кг/м}^2$	19(44%) $35,9 \pm 3,6$	24(56%) $26,6 \pm 2,7$
Охват шеи (размер воротничка):		
- мужчины 43 см	8(18,6%) $43,3 \pm 0,74$	16(81,4%) $41,3 \pm 0,80$
- женщины 40 см	7(16,2%) $40,5 \pm 0,78$	12(83,8%) $37,4 \pm 1,12$
АД более 140/90 мм.рт.ст.		
АД систолическое (мм.рт.ст)	26(60,4%) $157,0 \pm 16,2$	17(39,6%) $122,0 \pm 11,6$
АД диастолическое (мм.рт.ст)	28(65,1%) $105,3 \pm 9,1$	15(34,9%) $79,7 \pm 6,1$

Примечание: «+» - наличие маркеров; «-» - отсутствие маркеров; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление

Анализ показал, что общеизвестные клинические маркеры СОАГС (ИМТ и размеры охвата шеи) не так часто встречаются у жителей высокогорья. Это свидетельствует о независимости влияния ожирения у горцев на тяжесть апноэ сна, и является одной из особенностей течения СОАГС у жителей высокогорья. Интересно, что в исследованиях у жителей равнин показатель индекса массы тела и охвата шеи являлись достоверными предикторами СОАГС [49, 86, 130, 194, 219].

Анализ взаимосвязи между клиническими маркерами СОАГС и данными ночной полиграфии (табл. 3.8) выявил умеренную обратную корреляцию между ИМТ и показателями ночной десатурации: SpO₂ мин ($r = -0,3851$; $p = 0,011$), SpO₂ ср. ($r = -0,4648$; $p = 0,002$), SpO₂ макс ($r = -0,3213$; $p = 0,042$). Умеренная положительная корреляция достигнута между ИМТ и десатурационным индексом ($0,4913$; $p = 0,001$) (рис.3.4).

Корреляционный анализ выявил сильную обратную взаимосвязь между размерами окружности шеи у горцев женского пола и средним показателем SpO₂ во время сна ($r = -0,4954$; $p = 0,031$), а также среднюю положительную корреляцию между размерами окружности шеи и десатурационным индексом ($0,6191$; $p = 0,005$). Размеры окружности шеи у мужчин-горцев имели достоверную умеренную обратную корреляцию с SpO₂ мин ($-0,4833$; $p = 0,017$). Умеренная прямая корреляция также достигнута между диастолическим АД и ИАГ ($0,3319$; $p = 0,030$) и индексом ЦАГ ($r = 0,3087$; $p = 0,044$) (рис.3.4).

Таблица 3.8 - Корреляционная связь основных маркеров СОАГС с данными полиграфии у горцев (n=43)

	ИМТ	ОШ жен	ОШ муж	АД (диаст.)	SpO2 (днем)	ESS (баллы)
SpO2 мин	- 0,3851 p=0,011		- 0,4833 p=0,017			-0,3067 p=0,045
SpO2ср	-0,4648 p=0,002	-0,4954 p=0,031			0,4489 p=0,003	
SpO2мах	-0,3213 p=0,042				0,3619 p=0,017	
ДИ	0,4913 p=0,001	0,6191 p=0,005				
ИАГ				0,3319 p=0,030		
иЦАГ				0,3087 P=0,044		
SpO2<90%					-0,3244 p=0,034	

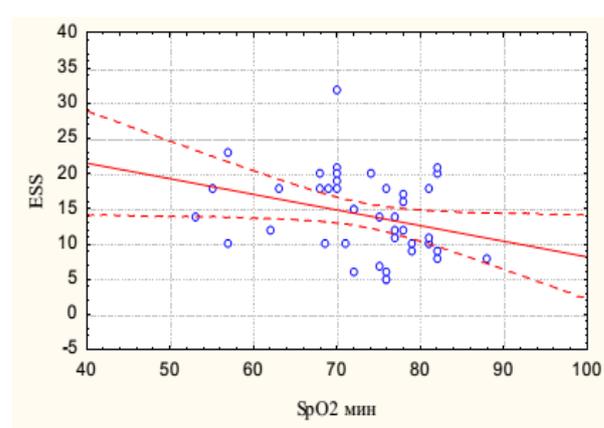
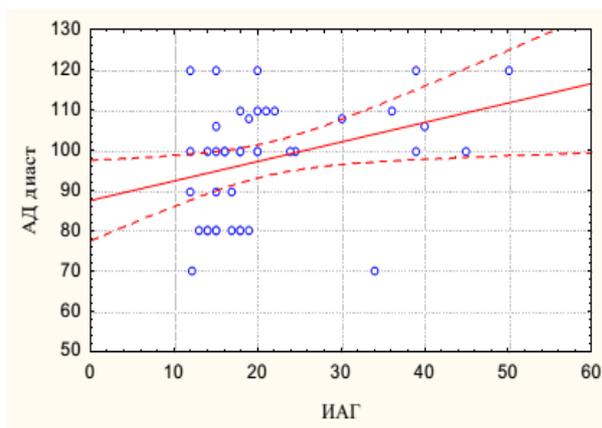
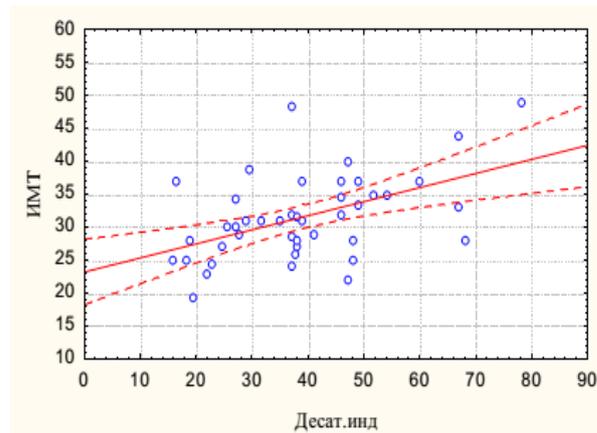
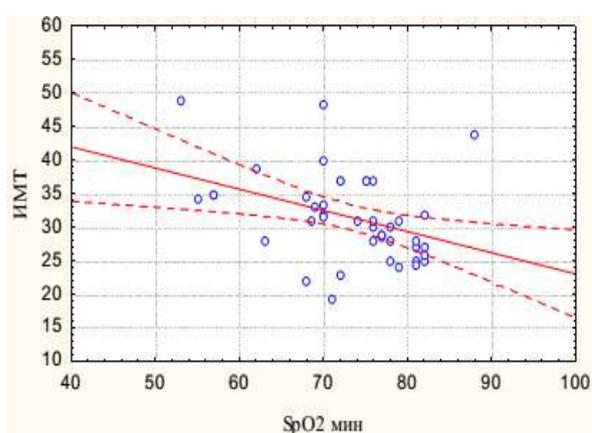


Рис.3.4. Корреляционная связь основных маркеров СОАГС с данными полиграфии у горцев

Таким образом, проведенный анализ клинико-функциональных маркеров СОАГС у горцев выявил, что более половины обследованных лиц имели средне-тяжелую и тяжелую форму апноэ сна. Однако, нами установлено, что у жителей высокогорья СОАГС характеризуется менее выраженными симптомами и реже встречаются клинические маркеры заболевания, чем у лиц, проживающих в условиях низкогогорья, и описанных в литературе в качестве «эталонных пациентов» с апноэ сна. Наличие центральных апноэ сна у исследуемых пациентов вследствие гипобарической гипоксии потребует индивидуального подхода при выборе вентиляционной поддержки и способа неинвазивной вентиляции легких.

3.3. Сравнительный анализ клинико-функциональных маркеров синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья и низкогогорья

Анализ клинических и функциональных маркеров СОАГС в открытом сравнительном исследовании в параллельных группах среди жителей высокогорья и низкогогорья, сопоставимых по полу, возрасту, характеру основного заболевания (табл. 3.9) установил, что у жителей высокогорья наблюдается невысокий ИМТ ($30,7 \pm 5,6$ кг/м²), в отличие от уроженцев низкогогорья ($36,0 \pm 7,4$ кг/м²) и выявил статистически достоверные различия в группах ($p=0,0004$). Также горцы имели более низкие показатели сатурации крови в дневное время суток ($92,0 \pm 2,7$ против $96,2 \pm 1,04$; $p=0,0024$), что, обусловлено сочетанием гипоксемии на почве интермиттирующей ночной гипоксемии и воздействием внешней экзогенной гипоксии, проявлениями которых являются наблюдаемый высокий уровень дневной сонливости по шкале Эпфорта.

Результаты проведенной полиграфии показали, что остановки дыхания во время сна (ИАГ) у горцев были чаще $21,0 \pm 9,5$ соб/час в сравнении с

низкогорцами $17,3 \pm 4,8$ соб/час, при статистическом анализе они имели достоверные различия ($p=0,0281$). Особенностью горцев также явилось наличие большего числа центральных апноэ (иЦАГ) ($6,2 \pm 5,4$ соб/час против $1,2 \pm 2,0$ соб/час; $p=0,000$).

Таблица 3.9 - Клинико – функциональные маркеры апноэ сна у жителей высокогорья и низкогорья

Показатели	Горцы, n=43	Низкогорцы, n=41	p
Возраст (лет)	$49,9 \pm 9,6$	$50,0 \pm 9,9$	нд
ИМТ (кг/м ²)	$30,7 \pm 5,6$	$36,0 \pm 7,4$	0,000
SpO ₂ дневная (%)	$92,0 \pm 2,7$	$96,2 \pm 1,04$	0,000
ЧСС (мин)	$80,2 \pm 10,0$	$78,8 \pm 8,03$	нд
АД систол. (мм рт.ст.)	$146,5 \pm 23,0$	$140,4 \pm 20,0$	нд
АД диастол. (мм рт.ст.)	$97,8 \pm 14,0$	$89,5 \pm 11,4$	0,003
Шкала Эпфорта (ESS), баллы	$12,8 \pm 3,5$	$13,1 \pm 2,8$	нд
ИАГ (соб/час)	$21,0 \pm 9,5$	$17,3 \pm 4,8$	0,028
иЦАГ(соб/час)	$6,2 \pm 5,4$	$1,2 \pm 2,0$	0,000
ДИ (соб/час)	$39,0 \pm 14,3$	$38,5 \pm 11,9$	нд
SpO ₂ мин. (%)	$73,2 \pm 7,9$	$77,0 \pm 8,3$	0,034
SpO ₂ средн. (%)	$87,4 \pm 5,1$	$91,4 \pm 3,0$	0,000
SpO ₂ макс. (%)	$94,6 \pm 2,9$	$96,9 \pm 1,5$	0,000
Длительность SpO ₂ ≤90%, мин	$306,5 \pm 137,1$	$160,0 \pm 83,2$	0,000
ЧСС (макс)	$112,8 \pm 26,2$	$98,2 \pm 12,0$	0,001
ЧСС (мин)	$50,8 \pm 9,0$	$52,0 \pm 8,3$	нд

Примечание: нд – различие между показателями недостоверно

Статистически достоверные различия были также выявлены по таким показателям как минимальная, средняя и максимальная сатурация в ночное время: SpO₂ мин ($73,2 \pm 7,9$ против $77,0 \pm 8,3$; $p=0,034$), SpO₂ ср ($87,4 \pm 5,1$ против $91,4 \pm 3,0$; $p= 0,000$), SpO₂ мах ($94,6 \pm 2,9$ против $96,9 \pm 1,5$; $p=0,000$) и длительностью падения сатурации менее 90% ($306,5 \pm 137,1$ против $160,0 \pm 83,2$; $p = 0,000$).

Следует отметить выраженную степень колебания частоты сердечных сокращений у жителей высокогорья в период апноэ сна. Нами установлено, что такая вариабельность достоверно выше у горцев (ЧССмак $112,8 \pm 26,2$ уд/мин против $98,2 \pm 12,0$ уд/мин; $p=0,016$; ЧССмин $50,8 \pm 9,0$ уд/мин против $52,0 \pm 8,3$ уд/мин; $p = 0,527$), что определяет высокий риск развития у них сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, это потребует изменения уровня специализированной медицинской помощи, особенно при вентиляционной поддержке и CPAP-терапии.

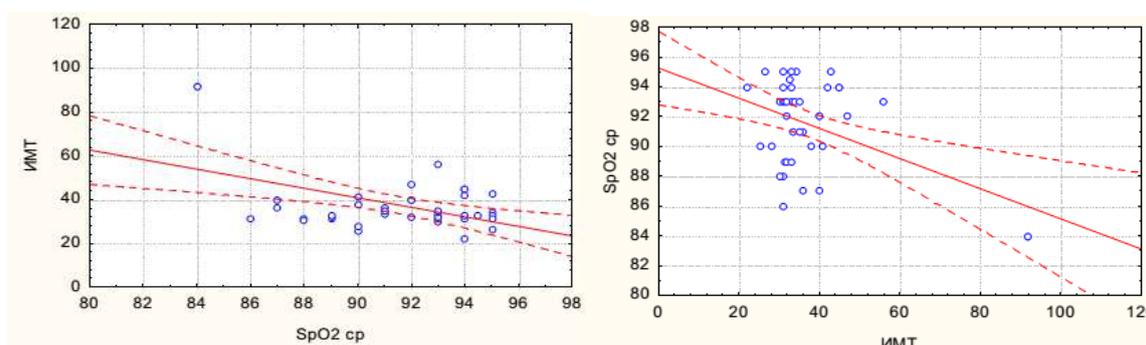
Нами проводилась количественная оценка маркеров СОАГС среди горцев и низкогорцев (табл. 3.10). Несмотря на меньшее количество положительных антропометрических маркеров более половины горцев имели системную артериальную гипертензию: АД систол. ($157,0 \pm 16,2$); АД диастол. ($105,3 \pm 9,1$), в то время как у жителей равнин, при выраженных положительных антропометрических маркерах, их выраженность была невысокой: АД систол. ($149,1 \pm 11,8$); АД диастол. ($98,7 \pm 6,6$). И это свидетельствует о том, что горцы подвержены к более тяжелому течению нарушений дыхания во время сна с ранними сердечно-сосудистыми осложнениями и сердечной недостаточностью. В группе жителей высокогорья установлена умеренная обратная корреляционная связь между ИМТ и средним показателем SpO₂ во время сна ($r= - 0,4697$; $p=0,002$), а также умеренная положительная корреляционная связь между ИМТ и десатурационным индексом ($r= 0,3575$; $p=0,017$).

Таблица 3.10 - Количественная оценка маркеров СОАГС у горцев и низкогорцев

Маркеры	Горцы, n=43	Низкогорцы, n=41	p
ИМТ(кг/м ²)	19(44%) 35,9± 3,6	29(70,3%) 39,4 ±6,3	0,033
Охват шеи (см): - мужчины ≥43 см	8(18,6%) 43,3±0,74	17(41,4%) 44,3±1,6	нд
- женщины ≥40 см	7(17,6%) 40,2±0,78	12(29,3%) 41,5±1,3	0,028
АД > 140/90 (мм рт.ст.)			
- АД систолическое	26(60,4%) 157,0±16,2	20(49,0%) 149,1±11,8	0,000
- АД диастолическое	28(65,1%) 105,3± 9,1	23(56%) 98,7±6,6	0,005

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; нд – различие между показателями недостоверно

В отличие от горцев, у жителей равнин установлена умеренная обратная корреляция между SpO₂cp и АД систолическим (r= -0,3401; p=0,030), и умеренная положительная корреляция между SpO₂cp и АД диастолическим (r=0,3489; p=0,025), что по нашему мнению говорит о наличии систолодиастолической и диастолической гипертензии с высокими уровнями АД в утренние и вечерние часы (рис.3.5).



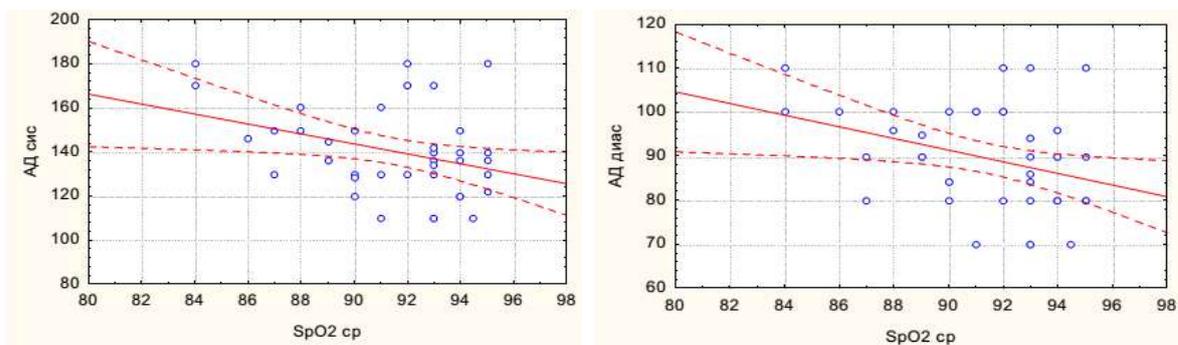


Рис.3.5. Корреляционная связь основных маркеров СОАГС с данными ночной полиграфии у низкогогорцев

Таким образом, СОАГС у жителей высокогорья характеризуется более тяжёлым течением с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, наличием центрального апноэ сна, при существенно менее выраженных клинических симптомах и маркерах заболевания.

3.4. Эффективность структурированной образовательной программы

Оценка влияния структурированной образовательной программы на приверженность и эффективность СРАР-терапии проводилась среди 38 жителей низкогогорья со среднетяжелой и тяжелой формами СОАГС, прошедших полиграфическое исследование, которым рекомендована постоянная длительная СРАР-терапия. Пациенты были разделены на две группы:

I группа - основная, 19 пациентов прошедшие обучение по структурированной образовательной программе.

II группа – контрольная, 19 пациентов прошедшие обучение по обычной методологии, рекомендованной Американской ассоциацией расстройств сна [133].

Полученные результаты использования структурированной образовательной программы у 19 больных СОАГС, средний возраст которых составил $46,6 \pm 11,6$, ИМТ в среднем $38,2 \pm 7,8$ показали хорошую приверженность

больных и эффективность CPAP-терапии (табл. 3.11). О высокой приверженности пациентов к CPAP терапии свидетельствует тот факт, что ими вспомогательная ночная вентиляция лёгких использовалась в среднем более 6 дней в неделю и более 6 часов за ночь. Именно с регулярным и правильным использованием CPAP-терапии связана положительная динамика клинических симптомов, и прежде всего снижение дневной сонливости, оценённой по шкале Эпфорта с $17,1 \pm 4,2$ до $3,9 \pm 1,6$ баллов ($p=0,000$).

Таблица 3.11 - Динамика клинико-функциональных показателей у больных с СОАГС на фоне CPAP терапии, прошедших обучение по структурированной образовательной программе

Показатели	Фон (n=19)	Через 3 мес. CPAP- терапии (n=19)	p
ИМТ, кг/м ²	38,2 ± 7,8	33,7 ± 4,7	0,038
Количество дней использования CPAP / неделя		6,2 ± 0,6	
Количество часов использования CPAP / ночь		6,0 ± 1,6	
Шкала Эпфорта (баллы)	17,1 ± 4,2	3,9 ± 1,6	0,000
ИАГ (событий в час)	44,37 ± 14,6	2,86 ± 3,5	0,000
Десатурационный индекс (соб/ч)	59,1 ± 16,4	12,56 ± 14,1	0,000
Длительность снижения O ₂ max/с	115,4 ± 29,7	50,1 ± 20,4	0,000
SpO ₂ мин (%)	58,4 ± 9,0	78,0 ± 9,3	0,000
SpO ₂ средн. (%)	87,2 ± 6,8	93,1 ± 3,5	0,001
SpO ₂ менее 90%	3,1 ± 2,3	1,5 ± 2,2	0,035
АД систолическое (мм рт. ст.)	149,1 ± 15,3	131,3 ± 14,5	0,000
АД диастолическое (мм рт. ст.)	96,6 ± 10,0	85,2 ± 8,7	0,000

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; ИАГ- индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂мин – минимальная сатурация; SpO₂ср – средняя сатурация; АД – артериальное давление

О высокой эффективности СРАР-терапии в основной группе больных свидетельствует также значительное сокращение количества остановок дыхания во время ночного сна с $44,37 \pm 14,6$ до $2,86 \pm 3,5$ эпизодов в час ($p=0,000$), что сопровождалось улучшением показателей ночной сатурации: SpO_2 мин ($58,4 \pm 9,0$ против $78,0 \pm 9,3$; $p=0,000$), SpO_2 ср ($87,2 \pm 6,8$ против $93,1 \pm 3,5$; $p=0,001$).

Важно отметить также, что на этом фоне уже через 3 месяца терапии наблюдалось снижение ИМТ до $33,7 \pm 4,7$ кг/м² (исходно было $38,2 \pm 7,8$ кг/м²) ($p=0,038$), стабилизировались цифры АД: средние значения САД снизились до $131,3 \pm 14,5$ мм рт. ст. (исходно было $149,1 \pm 15,3$ мм рт.ст.) ($p=0,000$), ДАД снизилось до $85,2 \pm 8,7$ (исходно было $96,6 \pm 10,0$) ($p=0,000$).

Анализ результатов контрольной группы пациентов с СОАГС ($n=19$), средний возраст $49,4 \pm 10,4$, прошедших обучение по обычной программе, показывает, что больные нерегулярно получали лечение, о чем свидетельствуют время и дни использования прибора: $4,3 \pm 1,0$ дней за неделю и $4,2 \pm 0,82$ ч за ночь (табл. 3.12).

При сравнительном анализе клинических симптомов и маркеров в данной группе пациентов отмечалось незначительное снижение сонливости по Шкале Эпфорта ($15,8 \pm 5,4$ против $12,7 \pm 4,6$, соответственно; $p>0,05$), ИМТ практически не изменился ($37,4 \pm 7,1$ и $36,9 \pm 6,5$, соответственно; $p>0,05$), показатели сатурации менее 90% за ночь также не имели статистических различий ($3,8 \pm 2,9$ и $2,4 \pm 2,0$, соответственно; $p>0,05$), уровни артериального давления сохранялись прежними: САД ($143,3 \pm 21,8$ и $142,3 \pm 15,8$, соответственно; $p>0,05$), ДАД ($93,1 \pm 15,6$ и $92,1 \pm 10,3$, соответственно; $p>0,05$), что говорит о низкой эффективности проведенной СРАР-терапии в течение 3 месяцев, несмотря на полученные статистически достоверные различия по таким показателям, как ИАГ ($34,2 \pm 22,1$ против $10,1 \pm 4,8$; $p=0,000$), десатурационный индекс ($50,2 \pm 27,3$ против $20,07 \pm 6,31$; $p=0,000$), максимальное снижение насыщения O_2 ($123,4 \pm 22,4$ сек против $104,6 \pm 18,5$ сек; $p=0,0077$), SpO_2 мин ($60,6 \pm 10,8$ против $70,4 \pm 6,9$; $p=0,002$), SpO_2 ср ($84,6 \pm 8,4$ против $88,9 \pm 3,2$; $p=0,044$).

Таблица 3.12 - Динамика клинико-функциональных показателей у больных с СОАГС на фоне СРАР терапии, прошедших обучение по рекомендации ААСМ

Показатели	Фон (n=19)	Через 3мес. СРАР-терапии (n=19)	p
ИМТ, кг/м ²	37,4 ± 7,1	36,9 ± 6,5	нд
Количество дней использования СРАР/ неделя		4,3 ± 1,0	
Количество часов использования СРАР / ночь		4,2 ± 0,82	
Шкала Эпфорта (баллы)	15,8 ± 5,4	12,7 ± 4,6	нд
ИАГ (эпизоды в час)	34,2 ± 22,1	10,1 ± 4,8	0,000
Десатурационный индекс	50,2 ± 27,3	20,07 ± 6,31	0,000
Длительность снижения O ₂ max/с	123,4 ± 22,4	104,6 ± 18,5	0,007
SpO ₂ мин (%)	60,6 ± 10,8	70,4 ± 6,9	0,002
SpO ₂ средн (%)	84,6 ± 8,4	88,9 ± 3,2	0,044
SpO ₂ менее 90%/ч	3,8 ± 2,9	2,4 ± 2,0	нд
АД систолич. (мм.рт.ст.)	143,3 ± 21,8	142,3 ± 15,8	нд
АД диастолич. (мм.рт.ст.)	93,1 ± 15,6	92,1 ± 10,3	нд

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; ИАГ- индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂мин – минимальная сатурация; SpO₂ср – средняя сатурация, нд - различие между показателями недостоверно.

Сравнительная оценка клинико-функциональных показателей основной и контрольной групп (табл. 3.13) показала высокую статистическую достоверность в сравниваемых группах по таким показателям, как количество дней и количество часов использования СРАР аппарата, дневной сонливости по шкале Эпфорта, ИАГ и максимальному времени снижения кислорода (p=0,000). Также статистические различия были выявлены по следующим показателям: десатурационный индекс (p=0,041), минимальная сатурация (p=0,007), средний показатель сатурации (p=0,000), САД (p=0,317) и ДАД (p=0,032), за

исключением ИМТ ($33,7 \pm 4,7$ и $36,9 \pm 6,5$, соответственно; $p > 0,05$ и снижением сатурации менее 90% за период обследования ($1,5 \pm 2,2$ и $2,4 \pm 2,0$, соответственно; $p > 0,05$), по которым не было выявлено различий.

Таблица 3.13 - Основные различия клинико-функциональных показателей у больных с СОАГС на фоне CPAP терапии (3 мес.), обученных по структурированной программе и прошедших обучение по рекомендации AASM

Показатели	I группа (n=19)	II группа (n=19)	p
ИМТ, кг/м ²	$33,7 \pm 4,7$	$36,9 \pm 6,5$	нд
Количество дней использования CPAP /неделя	$6,2 \pm 0,6$	$4,3 \pm 1,0$	0,000
Количество часов использования CPAP /ночь	$6,0 \pm 1,6$	$4,2 \pm 0,82$	0,000
Шкала Эпфорта (баллы)	$3,9 \pm 1,6$	$12,7 \pm 4,6$	0,000
ИАГ (событий в час)	$2,86 \pm 3,5$	$10,1 \pm 4,8$	0,000
Десатурационный индекс (соб/час)	$12,56 \pm 14,1$	$20,07 \pm 6,31$	0,041
Длительность снижения O ₂ max/c	$50,1 \pm 20,4$	$104,6 \pm 18,5$	0,000
SpO ₂ мин (%)	$78,0 \pm 9,3$	$70,4 \pm 6,9$	0,007
SpO ₂ сред. (%)	$93,1 \pm 3,5$	$88,9 \pm 3,2$	0,000
SpO ₂ менее 90% /ч	$1,5 \pm 2,2$	$2,4 \pm 2,0$	нд
АД систолическое (мм рт.ст.)	$131,3 \pm 14,5$	$142,3 \pm 15,8$	0,031
АД диастолическое (мм рт.ст.)	$85,2 \pm 8,7$	$92,1 \pm 10,3$	0,032

Примечание: ИМТ - индекс массы тела; ИАГ- индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂мин – минимальная сатурация; SpO₂ср – средняя сатурация, нд– различие между показателями недостоверно

Таким образом, внедрение структурированной образовательной программы показало высокую приверженность к CPAP-терапии и эффективность в лечении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

3.5. Подбор эффективной терапии при синдроме обструктивного апноэ\гипопноэ сна в условиях высокогорья (клинический случай)

В настоящей главе представлен клинический случай подбора терапии для одного из горцев со смешанным апноэ сна обструктивного и центрального генеза, длительно проживающего в условиях высокогорья (3300м). Диагноз был подтвержден полисомнографическим исследованием. Исследование проводилось в условиях высокогорья. Протокол исследования включал: клинический осмотр с заполнением унифицированного опросника (шкала оценки дневной сонливости Эпфорта и специализированный опросник для первичного выявления СОАГС), 6-минутный нагрузочный тест, спирометрию, ЭКГ, эхокардиографию, капнографию, полисомнографическое исследование. В дизайн исследования также был включен подбор эффективного метода лечения, путем проведения пробной терапии, который включал: CPAP-терапию; лечение ацетазоламидом; а также комбинированную терапию: CPAP-терапия + ацетазоламид.

Исследования на фоне терапии проводились с промежутками в 6-7 дней. По программе подбора лечения в первую ночь пациенту проведена пробная CPAP - терапия, которая проводилась с использованием автоматического CPAP аппарата AutoSet, компании ResMed, Австралия. На приборе было установлено давление 8-16 мм вод. ст. Комфортный исходный уровень лечебного давления был подобран индивидуально. Лечебное давление регулировалось самим аппаратом, максимальное давление в период лечения машина зарегистрировала до 12,6 мм вод.ст.

Учитывая имеющиеся литературные данные об эффективности ацетазоламида для лечения синдрома обструктивного апноэ сна при временном пребывании в горах [55, 62, 96, 199, 288, 295] в случае, если поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях невозможно, вторую ночь исследования (через 6 дней) провели на фоне приема

ацетазоламида. Пациент принимал ацетазоламид в течение 3 суток в дозе 500 мг/сутки (250x2) [295].

Через 7 дней проводилась 3-я ночь исследования, на фоне комбинированной терапии – СРАР-терапия + ацетазоламид 500мг/сут. Терапевтическое давление на приборе оставалось прежним - 8-16 мм вод.ст.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова. От пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинический случай

Пациент М., мужчина, 62 лет, проживающий более 20 лет в одном из высокогорных регионов страны, на высоте 3300 м над уровнем моря.

Пациент жаловался на повышение артериального давления, преимущественно в утренние часы, храп, остановки дыхания во сне (со слов окружающих, время от времени храп прерывается периодами молчания, после чего возникает громкий звук «всхрапывания» и сопровождается двигательной активностью), пробуждения от нехватки воздуха и приступов удушья, учащенное ночное мочеиспускание (3–5 раз за ночь), неосвежающий сон, разбитость и головную боль по утрам, дневную сонливость, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость.

Анамнез заболевания: храп отмечает около 12 лет, за это время вес увеличился на 15 кг. Прочие указанные выше жалобы появились около 8 лет назад и постепенно нарастали. Родственники постоянно обращали внимание на остановки дыхания во сне. По поводу вышеперечисленных жалоб, особенно повышение АД, сохраняющееся на фоне приема гипотензивных препаратов (эналаприл 5-10 мг/сут, принимает нерегулярно) пациент неоднократно обращался к врачам. В последние 5 лет стал замечать нарастающую одышку при физической нагрузке, снизилась физическая активность.

Анамнез жизни: Родился и вырос в Нарынской области (2200м над у.м.) Развивался соответственно полу и возрасту. С 40 лет проживает в условиях высокогорья, занимается животноводством. Наследственность по болезням органов дыхания не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Не курит.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, повышенного питания (вес - 91.5 кг при росте 158 см, ИМТ- 37 кг/м², окружность шеи (ОШ) - 48см, окружность талии (ОТ)- 120см). Особо отмечается багрово-красный цвет лица (цианоз), частота дыхания 17 в минуту, сатурация крови кислородом - 82% (в покое). Перкуторно – над всей поверхностью легких легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление – 128 / 79 мм рт. ст., пульс – 82 в минуту, ритмичный. Границы относительной тупости сердца: верхняя – II межреберье по левой среднеключичной линии, правая – IV межреберье по правому краю грудины, левая – в V межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

Данные электрокардиографии: ритм синусовый, электрическая ось отклонена вправо, признаки перегрузки правого предсердия.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ): как видно в табл. 3.14 выявлена легочная артериальная гипертензия (ЛАД ср=39 мм рт.ст), причем размер правого желудочка (ПЖ) оставался в пределах нормальных показателей, при утолщенной передней стенке ПЖ, что характерно для высокогорной легочной гипертензии.

Таблица 3.14 - Основные показатели ЭхоКГ

Показатели	Аорта	ЛП	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	ФВ	ЛАДср.	ПЖ	ПСПЖ
	3,1см	3,08 см	4,5 см	3,21 см	55 %	39 мм рт.ст.	1,86 см	0,64 см

Примечание: ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

6 минутный шаговый тест (6MWD). Пройденная дистанция – 540 м, прирост пульса – с 77 до 113, ЧД – с 18 до 28, прирост сатурации гемоглобина (SpO₂) с 82% до 84%. Одышка по шкале Борга достигла 4,0 балла. В табл. 3.15 представлены показатели данного пациента.

Таблица 3.15 - Показатели 6 минутного шагового теста

Показатели	до пробы	после пробы
ЧСС в минуту	77	113
АД (мм рт.ст)	128/79	134/86
SpO ₂ (%)	82	84
ЧД в минуту	18	28
ФЖЕЛ (%)	110	99
ОФВ1 (%)	105	98
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	100	104
Шкала Борга, баллы	2,0	4,0
Пройденное расстояние, м	540 (3,8 круга)	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO₂ - сатурация.

Компьютерная спирография: Исследование функции внешнего дыхания не выявило обструктивных и рестриктивных нарушений (табл. 3.16).

Таблица 3.16 - Показатели функции внешнего дыхания, % от должного

Показатели	ФЖЕЛ	ОФВ1	ОФВ1/ ФЖЕЛ	МСВ	МОС 25	МОС 50	МОС 75
%	110	105	100	131	48	91	138

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МСВ – максимальная скорость выдоха; МОС – максимальные объемные скорости воздушного потока в момент выдоха 25, 50, 75% ФЖЕЛ.

Полисомнографическое исследование: За время наблюдения (20:35:44 – 06:06:44), Time in bed (TIB) – 529, 0 мин, total sleep time (TST) – 398,5 мин - зарегистрировано 270 эпизодов апноэ/гипопноэ (рис.3.6), из которых 251 - обструктивного генеза и 19 – центрального (таблица 3.17). Индекс апноэ + гипопноэ = 40,5 соб/час. Нарушения дыхания обструктивного характера регистрировались в любом положении тела. Практически постоянно регистрировался прерывистый храп (доля храпа 55,2%). В фазу REM сна индекс апноэ/гипопноэ достиг 57,1 соб/час.

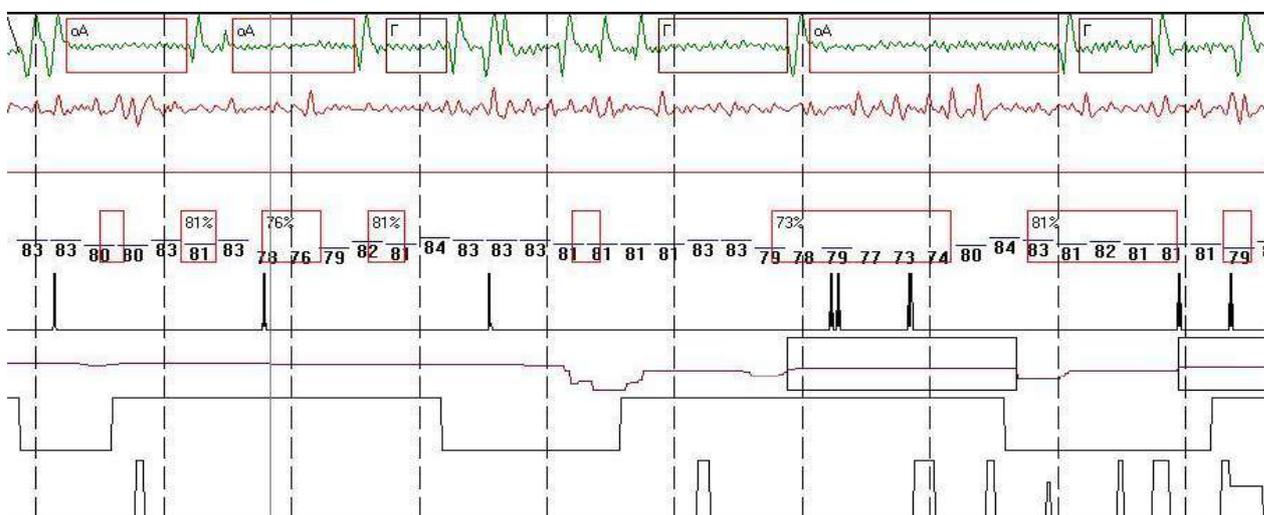


Рис. 3.6. Пациент М. Фрагмент полисомнографии, развертка 30 с
Тяжелая форма СОАГС.

Нарушения дыхания сопровождались эпизодами десатураций SpO₂<95% – 100% (529,0 мин); SpO₂<90% – 97,2% (514мин); SpO₂<85% – 64,7%(342,2 мин).

Минимальное значение сатурации составило 76%. Средний показатель насыщения крови кислородом в течение ночи 83%. Максимальная остановка дыхания составила 64 секунд. Основным показателем десатурационного индекса (ODI) - 72.7 в час, а в фазу REMсна – 89.5 в час. Артериальное давление при пробуждении 150/96 мм рт.ст. ЧСС- 96 в мин.

Итак, на основании анамнеза, данных клинического и инструментального обследования был поставлен клинический диагноз: Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна смешанного генеза (обструктивного и центрального), тяжелое течение. Умеренная ночная гипоксемия. Дыхательная недостаточность II степени. Легочная артериальная гипертензия ФК II.

Учитывая полученные результаты полисомнографического исследования, проведены несколько пробных методов терапии для подбора наиболее эффективной в условиях высокогорья с учетом социальной и экономической доступности.

Таким образом, по результатам исследований в течение 4 ночей были получены следующие показатели (табл.3.17).

На фоне CPAP- терапии индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) снизился до – 9.3 соб/час, по сравнению со значением этого показателя при полисомнографии - 40,5соб/час. Общее число эпизодов обструктивного апноэ/гипопноэ уменьшилось до 58 за ночь. Показатели PtcCO₂ уменьшились до 40 мм рт.ст. Доля храпа снизилась до 8,6%. Но при всем этом насыщение крови кислородом сохранялось прежним в пределах 83%. Клинически пациент отмечал чувство удовлетворенного сна и бодрости, отсутствие утренней головной боли и сонливости днем. В течение ночи больной не просыпался и не ходил в туалет. Артериальное давление при пробуждении – 118/70мм рт.ст. ЧСС- 80 в мин. Но днем сохранялась одышка при физической нагрузке и повышенная утомляемость.

Таблица 3.17 - Основные показатели полисомнографии на СРАР - терапии, на лечении ацетазоламидом и при комбинированной терапии

Показатели ПСГ	Фоновые данные	СРАР (8-16 мм рт.ст.)	ацетазоламид, 5 мг	СРАР + ацетазоламид
SpO ₂ total	83	83	83	87
SpO ₂ wake	86		82	87
SpO ₂ NREM	82	83	83	
SpO ₂ REM	76			
PtcCO ₂ TST	44	40	36	35
PtcCO ₂ wake	42		35	35
PtcCO ₂ NREM	45	40	36	
SpO ₂ <95% TIB	100.0	99.9	95.5	99.9
SpO ₂ <90% TIB	97.2	98.9	94.3	91.6
SpO ₂ <85% TIB	64.7	85.3	72.9	4.1
ODI total 1/h	72.7	35.5	37.4	12.7
ODI NREM 1/h	71.3	35.5	31.4	
AHI total 1/h	40.5	9.3	21.0	2,8
AHI NREM 1/h	39.1	9.3	21.0	2.8
AHI OA TIB total	251	58	230	17
AHI CA TIB total	19	24	5	7
CA total 1/h	2.9	2.7	0.0	
OA total 1/h	37.6	6.6	21.0	
OA NREM 1/h	36.0	6.6	21.0	

Примечание: SpO₂ total – общая сатурация; PtcCO₂ – напряжение углекислого газа; ODI total 1/h – обструктивный десатурационный индекс, в час; AHI total 1/h – общий ИАГ, в час; CA total 1/h – общее центральное апноэ, в час; OA total 1/h – общее ОАС, в час; NREM- фаза медленного сна, REM- фаза быстрого сна

Прием ацетазоламида значительно снизил уровень углекислого газа - 35 мм рт.ст. Индекс апноэ/гипопноэ(ИАГ) уменьшился вдвое – 21соб/час, общее количество обструктивных апноэ за ночь равен 230, доля храпа – 29,8%, десатурационный индекс (ODI) составил - 37.4 в час, но показатели сатурации также оставались прежними – 83%. Клинически у больного сохранялась утренняя головная боль и чувство неосвежающего сна, сохранялась одышка при физической нагрузке, менее выраженная сонливость в течение дня. За ночь 2 раза ходил в туалет. АД (при пробуждении) - 140/90 мм рт.ст. ЧСС 88 в мин.

Комбинированная терапия - CPAP + ацетазоламид показала лучшие показатели в сравнении с предыдущими результатами. Как видно в таблице, индекс апноэ/гипопноэ уменьшился до 2,8 соб/час, общее количество обструктивных апноэ - 17 за ночь, доля храпа - 3,9%, десатурационный индекс (ODI) – 12,7 соб, PaCO₂ в пределах нормальных показателей, а сатурация достигла 87%, что является наиболее высоким значением, чем на CPAP и ацетазоламиде в отдельности. АД (утром)= 126/78 мм рт.ст. ЧСС- 76 в мин. Пациент отметил значительное улучшение своего состояния: чувство утренней свежести и бодрости, отсутствие головной боли, отсутствие сонливости в течение дня, стал более активен, улучшилась переносимость физической нагрузки.

Таким образом, пациенту рекомендовано комбинированное лечение: длительная и постоянная CPAP-терапия (не менее 5 ночей в неделю, 5 часов за ночь) в сочетании с приемом ацетазоламида в дозе 500 мг/сутки.

Заключение:

По результатам нашего наблюдения назначение комбинированной терапии CPAP + ацетазоламид пациенту с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна смешанного генеза (обструктивного и центрального) явилось наиболее эффективным методом лечения, что подтверждается и данными зарубежной литературы [55, 96, 288]. Данная комбинация улучшила показатель насыщения крови кислородом и качество сна, устранила нарушения дыхания, нормализовала уровень PtcCO₂, показатели АД, ЧСС. Альтернативным методом лечения при

отсутствии СРАР-аппарата, при низкой приверженности к специфической терапии или при наличии проблем с электроэнергией, что зачастую бывает в высокогорных регионах может быть рекомендован прием ацетазоламида, который является менее эффективным, но доступным для жителей высокогорья.

Однако, основываясь на результатах лечения одного пациента, трудно рассуждать о полученных данных. Эта проблема для нас остается актуальной и требует дальнейшего наблюдения и изучения, также, как и влияние данной терапии на легочную гемодинамику.

3.6. Распространенность симптомов синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна среди взрослого населения Кыргызстана

С целью изучения распространенности симптомов СОАГС среди взрослого населения Кыргызстана нами было проведено анкетирование с заполнением специальных вопросников у 837 лиц, проживающих в городах Бишкек, Ош, Нарын, Талас, Джалал-Абад, Баткен, в возрасте от 18 до 70 лет, причем не учитывались пол и антропометрические данные.

Результаты опроса по Шкале Эпфорта для оценки дневной сонливости показали высокую частоту у жителей г. Баткен, что составило 34,7%. Такие же тенденции наблюдались и в других городах, г. Ош и Джалал-Абад – 22,2%, в г. Талас – 19,5% (табл. 3.18, рис 3.7). При этом важно отметить, что 6,5% населения Баткена имели крайне-тяжелую степень сонливости.

Таблица 3.18 - Оценка сонливости у жителей Кыргызстана по шкале Эпфорта

Степень дневной сонливости	Бишкек (n=180) %	Ош (n=123) %	Нарын (n=101) %	Талас (n=250) %	Дж-Абад (n=100) %	Баткен (n=83) %
Норма (0-7)	81	57	78	58,4	48	44
Начальная (8-9)	9,3	20,8	10,0	22,1	29,8	21,3
Умерен. (10-15)	6,5	13,3	8,4	12,3	16	18,2
Выраж. (16-19)	3,2	8,9	3,6	7,2	6,2	10
Крайняя (20 и >)	0	0	0	0	0	6,5

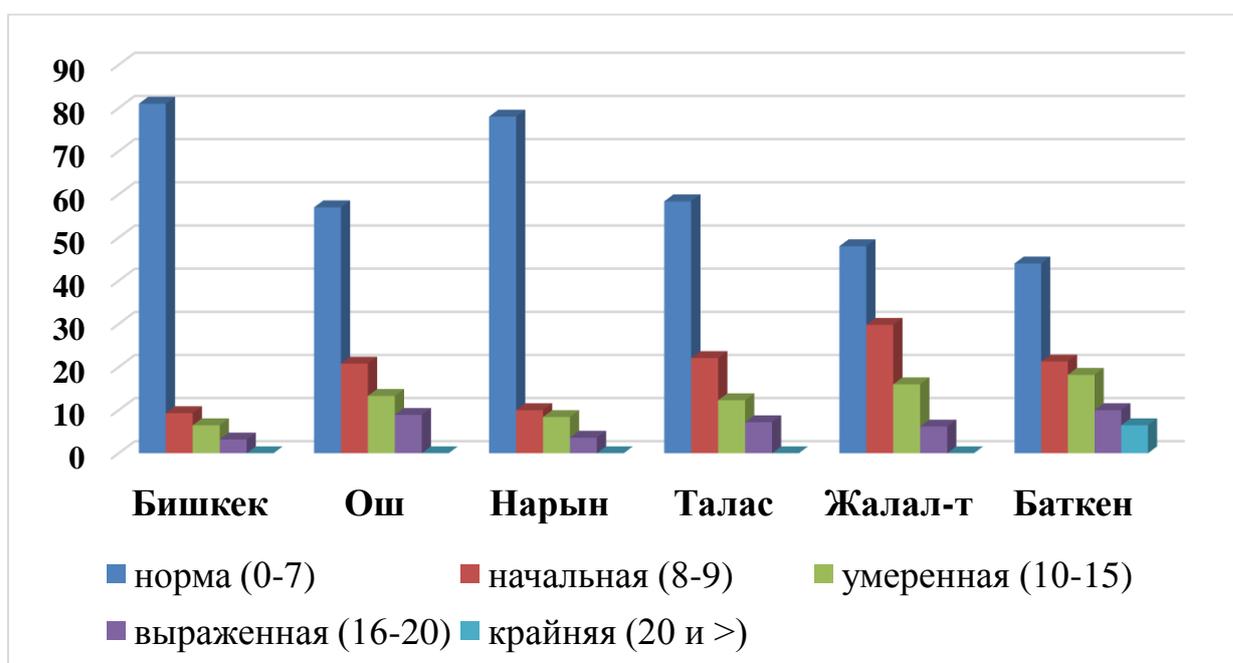


Рис.3.7. Сравнительная характеристика степени дневной сонливости по шкале Эпфорта у жителей Кыргызстана

По результатам исследования с использованием специализированного опросника для первичного выявления СОАГС наиболее часто увеличение массы тела имело место среди жителей городов Ош, Талас, Джалал-Абад и Баткен (табл. 3.19). Наличие храпа и избыточной дневной сонливости также оказалось больше встречается у жителей городов Ош, Талас, Джалал-Абад и Баткен. На

утренние головные боли больше указывали жители Оша и Нарына и к тому же в последнем случае это сочеталось с повышением АД у большинства наблюдаемых.

Таблица 3.19 - Результаты специализированного опросника для первичного выявления СОАГС

	Бишкек (n=180) %	Ош (n=123) %	Нарын (n=101) %	Талас (n=250) %	Джал-д (n=100) %	Баткен (n=83) %
Увеличение массы тела	28,3	52	36,6	47,6	55	42,1
Избыточная дневная сонливость и засыпание в определенных ситуациях	15,6	69,9	17,8	41,6	62	66
Громкий ночной храп, на который жалуются близкие	35	79,3	41,5	39,2	57	31,3
Остановки дыхания во сне, на который жалуются близкие	11,6	28	6,9	16,8	9	19,2
Явления ночной полиурии, ночные просыпания, ночная изжога	33,8	57	25,7	30,4	52	21,7
Утренние головные боли или ощущение неосвежающего сна	23,8	63,6	55,4	25,6	57	33,7
Повышение АД или другие нарушения сердечной деятельности	28	39,6	61,3	26	48	30,1
Изменения потенции	2,7	21,4	10,8	5,2	22	10,8

Таким образом, по результатам интервью с применением специальных опросников клинические проявления СОАГС имели место у 18,5% (155/837) обследуемых (рис. 3.8).



Рис.3.8. Клинические проявления СОАГС по результатам опросников

На втором этапе у 155 отобранных лиц с наличием симптомов болезни при помощи двух опросников (по шкале сонливости Эпфорта $\geq 10,0$ баллов, клинические маркеры СОАГС $\geq 4,0$), была проведена мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП).

В табл. 3.20 представлены результаты МКП, которые показывают, что 27,8% пациентов имели индекс десатурации >5 , что указывает на вероятность наличия у них апноэ сна обструктивного или центрального генеза. При этом у 31% пациентов индекс десатураций был >15 , что соответствует среднетяжелой и тяжелой форме апноэ сна.

Таблица 3.20 - Распределение обследуемых по индексу десатурации по данным мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии

Индекс десатураций	Частота встречаемости, n=155 абс (%)
< 5	64 (41,2)
От > 5 до < 15	43 (27,8)
От >15 до < 30	35 (22,6)
> 30	13 (8,4)

Таким образом, почти треть обследованных имели высокую вероятность наличия клинически значимых средней тяжести и тяжелых форм апноэ сна, что согласуется и с работами других зарубежных авторов [249, 265].

Итак, анализ результатов скринингового исследования с использованием унифицированных опросников и мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии выявил высокую распространенность симптомов СОАГС, что составило 10,8% (91 случая среди 837 обследованных) (рис.3.9).

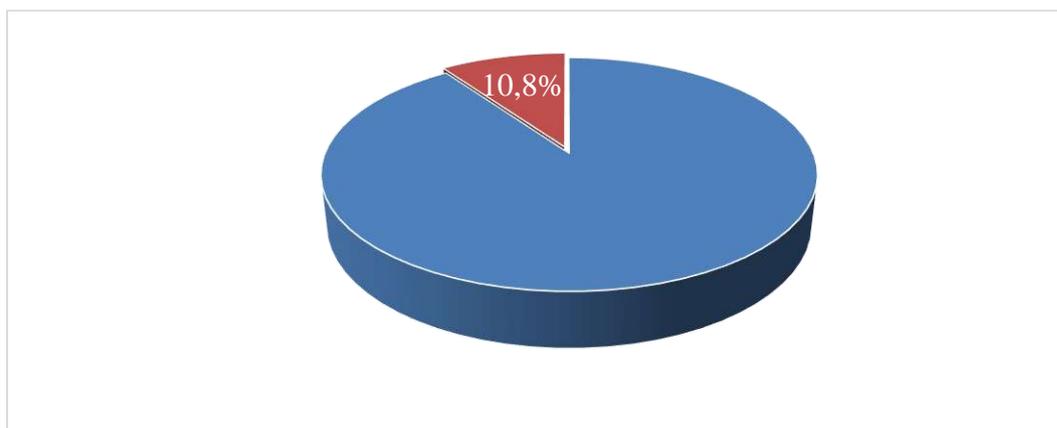


Рис. 3.9. Распространенность симптомов СОАГС в Кыргызстане по результатам скринингового исследования с использованием опросников и мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии

В дальнейшем, с целью полной верификации диагноза СОАГС и возможности применения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии как

метода скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ /гипопноэ сна в условиях первичного звена здравоохранения, нами было проведено ночное полиграфическое исследование 25 отобранным случайным методом из 91 обследованных с симптомами заболевания по результатам исследования с применением опросников и МКП (с индексом десатурации (ИД) > 5).

В табл. 3.21 представлены основные результаты ночного полиграфического исследования у 25 обследованных, из них 18 мужчин и 7 женщин. Средний возраст составил $48,3 \pm 12,1$ (диапазон 31- 68 лет). Среднее значение ИМТ= $35,1 \pm 7,7$ кг/м².

Таблица 3.21 - Основные результаты ночного полиграфического исследования

Параметры	Показатели полиграфии, n=25
Время обследования	$7,8 \pm 0,6$
Десатурационный индекс	$45 \pm 24,3$
ИАГ (эпизодов/час)	$26,6 \pm 12,1$
Общее число десатураций	$353,7 \pm 190,3$
SpO ₂ мин (%)	$62,4 \pm 10,0$
SpO ₂ сред (%)	$85,8 \pm 12,4$
SpO ₂ max (%)	$96,2 \pm 2,3$
SpO ₂ $<90\%$ (ч/ночь)	$2,5 \pm 2,3$
ЧСС max	$100,6 \pm 7,4$
ЧСС мин	$52,8 \pm 3,9$

У всех обследованных за период ночного полиграфического исследования были выявлены эпизоды остановок дыхания во время сна более 5 в час при сохраненном движении грудной клетки, что свидетельствовало об обструктивном апноэ сна, а средние значения индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) составили $26,6 \pm 12,1$ эпизодов в час, что соответствует среднетяжелой форме

СОАГС. Показатель минимальной сатурации был $62,4 \pm 10,0\%$ с общим количеством эпизодов десатураций за ночь $353,7 \pm 190,3$. При этом важно отметить также наблюдаемые на записях тахикардии с максимальной до $100,6 \pm 7,4$ и минимальной ЧСС до $52,8 \pm 3,9$ в минуту, что может свидетельствовать о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по результатам ночного полиграфического исследования у 25 обследованных с симптомами СОАГС и вероятным диагнозом СОАГС, отобранных по опросу с использованием унифицированных опросников и мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии было подтверждено заболевание во всех случаях, что продемонстрировало высокую чувствительность и специфичность специальных опросников и мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининговой и ранней диагностики СОАГС, особенно на уровне первичного звена здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна оказалась высокой как у жителей высокогорья (у 10,6% мужчин и 6,6 % женщин), так и среди жителей низкогогорья (у 10,0% мужчин и 6,2% женщин). Распространенность симптомов СОАГС, в целом, по Кыргызстану составила 10,8%.
2. СОАГС у жителей высокогорья характеризуется более тяжёлым течением с высоким риском кардиоваскулярных осложнений (ИАГ, ДИ, АГ, колебания ЧСС), наличием центрального апноэ сна, при существенно менее выраженных клинических симптомах и маркерах заболевания по сравнению с низкогогорцами. Факторы риска, как ИМТ и размеры окружности шеи для жителей высокогорья не всегда являются четкими предикторами, чем у лиц, проживающих в условиях низкогогорья, и описанных в литературе в качестве «эталонных пациентов» с апноэ сна. При этом, более половины обследованных горцев имели средне -тяжелую (40%) и тяжелую (15%) форму апноэ сна, которые нуждаются в проведении специфической терапии (CPAP-терапия).
3. Разработанная структурированная образовательная программа показала высокую эффективность, повысив приверженность больных СОАГС к CPAP-терапии, что привело к регулярному и правильному использованию CPAP -терапии, сопровождалось положительной динамикой клинических симптомов и маркеров, а также улучшением показателей ночной сатурации. Важно отметить, что на этом фоне уже через 3 месяца терапии наблюдалось снижение ИМТ, стабилизировались цифры АД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в Кыргызстане, в том числе и среди жителей высокогорья требует ранней диагностики и проведения специфической терапии (CPAP-терапия).
2. Для раннего выявления синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна рекомендуется использование специальных опросников (шкала дневной сонливости Эпфорта, специализированный опросник для первичного выявления СОАГС) и проведение мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии на уровне первичного звена здравоохранения.
3. Всем пациентам с верифицированным диагнозом СОАГС перед началом проведения специфической терапии (CPAP-терапии) рекомендовать пройти обучение по структурированной образовательной программе, которая повышает приверженность больных к CPAP-терапии. Для обеспечения долгосрочной и эффективной терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях необходимо дальнейшее наблюдение и поддержка.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алдашев, А.А. Рецепция, внутриклеточная сигнализация и гипоксические белки при высотной легочной артериальной гипертензии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06; 03.00.04 / А.А. Алдашев – Москва, 1998. – 44 с.
2. Бабак, С.Л. Дыхательные расстройства в период сна у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова. В кн.: Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. – Москва: Атмосфера. – 2008. – С.502 - 512.
3. Бабак, С. Л. Нарушения сна и дыхательные расстройства в период сна в практике терапевта [Текст] / С.Л. Бабак, А.Г. Чучалин. – РМЖ. – 2006. – Т. 14. – № 16. – С. 1166 – 1171.
4. Бабак, С. Л. Клинические аспекты терапии больных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна с помощью неинвазивной вентиляции легких постоянным положительным давлением в дыхательных путях [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / С.Л. Бабак – Москва, 1997.
5. Бреслав, И.С. Дыхательные рефлекссы хеморецепторов [Текст] / И.С. Бреслав – Физиология дыхания. – Л.: Наука. – 1973.
6. Бузунов, Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ на [Текст]: учебное пособие для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда. – Москва, 2010. – С. 39 - 40.
7. Бузунов, Р.В. Целесообразность применения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ во время сна [Текст] / Р.В. Бузунов. – Кардиология. – 2011. – № 3. – С.81 - 85.
8. Бузунов, Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей [Текст]: практическое руководство для врачей / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда, Е.В. Царева. – Москва, 2012. – С. 57 - 59.
9. Вейн, А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение [Текст]: книга / А. М. Вейн, Т. С. Елигулашвили, М. Г. Полуэктов. – Москва: Эйдос Медиа. – 2002.

10. Голубева, А.А. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости при синдроме обструктивного апноэ сна [Текст] / А.А. Голубева, Г.А. Сильвестрова. – Лечебное дело. – 2010. – № 3. – С. 91 – 96.
11. Ерошина, В.А. Значение синдрома обструктивного апноэ сна в развитии сердечно-сосудистых поражений [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43 / В.А. Ерошина. – Москва. – 2000. – 19с.
12. Истамбекова, Дж.Н. Клинико-функциональные особенности хронической пневмонии в условиях высокогорья Киргизии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Дж.Н. Истамбекова. – Фрунзе, 1973. – 31с.
13. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / [О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев, А.О. Шевченко и др.]. – Москва: Реафарм. – 2005. – 48с.
14. Кудайбердиев, З.М. Легочная артериальная гипертензия и легочное сердце при хроническом бронхите в горных условиях [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / З.М. Кудайбердиев. – Новосибирск, 1988. – 46 с.
15. Курлыкина, Н.В. Брадиаритмии во время сна: связь с синдромом обструктивного апноэ и влияние терапии постоянным положительным давлением [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Н.В. Курлыкина. – Москва, 2009. – 17с.
16. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне [Текст] / [А.С. Лопатин, Р.В. Бузунов, А. М. Смушко и др.]. – Российская ринология. –1998. – №4. – С.17 – 32.
17. Матова, Е.А. Синдром апноэ во сне [Текст] / Е.А. Матова. – Здоровая Украина. – 2007. – № 2. – С. 28 – 29.
18. Миррахимов, М.М. Болезни сердца и горы [Текст]: очерки / М.М. Миррахимов – Фрунзе. – 1971. – С.186 - 188.
19. Миррахимов, М.М. Горная медицина [Текст]: очерки /М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг. – Фрунзе, 1978. – 182с.
20. Миррахимов, М.М. Медицинские аспекты адаптации человека к горам [Текст] / М.М. Миррахимов, А.Ш. Сарыбаев. В кн. «Горы Кыргызстана». Под ред. Айдаралиева А.А. – Бишкек. – 2001. – С.199 - 320.

21. Миррахимов, М.М. Болезни легких и высокогорье [Текст] / М.М. Миррахимов, Т.М. Сооронбаев. В кн. «Респираторная медицина». Под ред. Чучалина А.Г. – Москва. – 2007. – С.382 – 399.
22. Миррахимов, М.М. Очерки о влиянии горного климата Средней Азии на организм [Текст]: очерки / М.М. Миррахимов. – Кыргызстан, 1964. – 212с.
23. Пальман, А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в терапевтической практике [Текст]: пособие для врачей / А.Д. Пальман. – Москва, 2007. – С.102 – 109.
24. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения [Текст] / [Ю.В. Свиряев, Л.С. Коростовцева Н.Э. Звартау и др. – Артериальная гипертензия. – 2011. – Том 17. – №1.
25. Сарыбаев, А.Ш. Клинико-функциональная характеристика и принципы лечения высокогорной легочной гипертензии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / А.Ш. Сарыбаев. – Бишкек, 2002. – 48с.
26. Сооронбаев, Т.М. Клинико-функциональная характеристика хронической обструктивной болезни легких в условиях высокогорья и подходы к ее терапии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Т.М. Сооронбаев. – Бишкек, 2007. – 46с.
27. Чазова, И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения [Текст] / И.Е. Чазова, А.Ю. Литвин. – Мед. критич. сост. – 2010. – №1. – С.3– 10.
28. Эффективность лечения ожирения у больных с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна [Текст] / [Н.В. Струева, Г.А. Мельниченко, М.Г. Полуэктов и др.]. – Ожирение и метаболизм. – 2016. – V.13. №2. – р. 26 – 32.
29. ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Standardisation of spirometry. – 2005.
30. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea [Text] / [S. Gyulay, L.G. Olson, M.J. Hensley et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – V. 147. – р. 50 – 53.

31. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong [Text] / [M.S. Ip, B. Lam, I.J. Lauder et al.]. – Chest. – 2001. – V. 119. – p. 62 – 69.
32. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences [Text] / [M.S. Ip, B. Lam, L.C. Tang et al.]. – Chest. – 2004. – V.125. – №1. – p.127 – 134.
33. Adherence to CPAP in patients with obstructive sleep apnea in a Chinese population [Text] / [Y. Wang, W. Gao, M. Sun et al.]. – 2012. – V. 57. – №2. – p. 238 – 243.
34. Adlakha, A. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome [Text] / A. Adlakha, J. W. Shepard. – Sleep Med. Rev. – 1998. – Vol. 2. – p. 45 – 60.
35. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis [Text] / [S.P. Patil, H. Schneider, A.R. Schwartz et al.]. – Chest. – 2007. – V.132 – №1. – p. 325 – 337.
36. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults [Text] / [L.J. Epstein, D. Kristo, P.J. Strollo et al.]. – J. Clin. Sleep Med. – 2009. – V.5. – p. 263 – 276.
37. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves [Text] / [C. Gronfier, R. Luthringer, M. Follenius et al.]. – Sleep. – 1996. – V.19. – №10. – p.817 - 824.
38. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study [Text] / [D.C. Haas, G.L. Foster, F.J., Nieto F.J. et al.]. – Circulation. – 2005. – V.111. – №5. – p. 614 – 621.
39. Agreement Between Oxygen Desaturation Index and Apnea-Hypopnea Index in Adults With Suspected Obstructive Sleep Apnea at an Altitude of 2240 m [Text] –

[L.Torre-Bouscoulet, A. Castorena-Maldonado, R. Baños-Flores et.al.]. – Archivos de Bronconeumología – 2007. – V.43. – №12, – p. 649 – 654.

40. Akshamsuzzaman, A.S.M. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease [Text] / A.S.M. Akshamsuzzaman, B.J. Gersh, V.K. Somers. – JAMA. – 2003. – V. 290. – p. 14 – 15.

41. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea [Text] / D.A. Calhoun , M.K. Nishizaka, M.A. Zaman et al.]. – Chest. 2004. – V.125. – №1. – p.112 – 117.

42. Alterations in upper airway crosssectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects [Text] / [S. Shiota, C.M. Ryan, K.L. Chiu et al.]. – Thorax. – 2007. – V. 62. p. 868 – 872.

43. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research [Text] – Sleep. – 1999. – V. 22. – p. 667 – 689.

44. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD2). 2-nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine. – 2005.

45. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. 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 Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) [Text] / [V.K. Somers, D.P. White, R. Amin et al.]. – Circulation. – 2008. – V.118. – №10. – p.1080 – 1111.

46. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes [Text] / *Am. J. Respir. Care Med.* - 1994. - V.150. - p.1738 - 1745.
47. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bi-level positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders [Text] / [C.A. Kushida, M.R. Littner, M. Hirshkowitz et al.]. - *Sleep.* - 2006. - V.1. - 29. - №3. - p. 375 - 380.
48. Analysis of prognostic risk factors in the patients with acute exacerbation of chronic cor pulmonale and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in high altitude area [Text] / [S.Y. Yang, X.H. Luo, E.Z. Feng et al.]. - *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* - 2010. - V.22. - №5. - p. 271 - 274.
49. Automatic nasal continuous positive airway pressure titration in the laboratory: patient outcomes [Text] / [J.R. Stradling, C. Barbour, D.J. Pitson et al.]. - *Thorax.* - 1997. - V.52. - p.72 - 75.
50. Association between apolipoprotein E epsilon-4 and sleep-disordered breathing in adults [Text] / [T. Young, H. Kadotani, T. Kadotani et al.]. - *JAMA.* - 2001. - V. 285. - p. 2888 - 2890.
51. Association of hypertension and sleep-disordered breathing [Text] / [E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin et al.]. - *Arch. Intern. Med.* - 2000. - V. 160. - №15. - p. 2289 - 2295.
52. Association of Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study [Text] / [F.J. Nieto, T. Young, B. Lind et al.]. - *JAMA.* - 2000. - V. 283 - p.1829 - 1836.
53. Association of Cardiovascular Disease and Sleep Apnea at Different Altitudes [Text] / [L. Otero, P. Hidalgo, R. González et al.]. - *High Alt. Med. Biol.* - 2016. - V. 17. - №4. - p. 336 - 341.
54. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders [Text] / [T.D. Latshang, M. Furian, S.S. Aeschbacher et al.]. - *Eur. Respir. J.* - 2017. - V.49. - №2.

55. Bloch, K.E. Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude [Text] / K.E. Bloch, T.D. Latshang, S. Ulrich. – High Alt. Med. Biol. – 2015. – V.16. – №2. – p.110 – 116.
56. Blood pressure and metabolic changes after 3-month CPAP therapy in a very elderly obese with severe obstructive sleep apnea: A case report and review of the literature [Text] / [F. Spannella, F. Giuliotti, C. Di Pentima et al.]. – High Blood Press. Cardiovasc. Prev. – 2017. – V.24. – №3. – p.341 – 346.
57. Case–control study of 24 our ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and normal matched control subjects [Text] / [C.W.H. Davies, J.H. Crosby, R.L. Mullins et al.]. - Thorax. – 2000. – V. 55 – p.736 – 740.
58. Calhoun, D.A. Sleep and hypertension [Text] / D.A. Calhoun, S.M. Harding. – Chest. – 2010. – V.138. – №2. – p.434 – 443.
59. Cao, M. T. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea and Upper Airway Resistance Syndrome [Text] / M.T. Cao, C. Guilleminault, C.A. Kushida. – Principles and practice of sleep medicine. – 5-Th Ed. – Missouri: Elsevier Inc. – 2011. – p. 1206 – 1218.
60. Cappuccio, F. P. Commentary: Controversies in NICE guidance on lipid modification for the prevention of cardiovascular disease [Text] / F.P. Cappuccio. – BMJ. – 2008. – V. 336. – № 7655. – p.1248 – 1249.
61. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study [Text] / [A. Anandam, M. Patil, M. Akinnusi et al.]. – Respiriology. – 2013. – V.18. – № 8. – p. 1184 – 1190.
62. Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy [Text] / [D.P. White, C.W. Zwillich, C.K. Pickett et al.]. – Arch. Intern. Med. – 1982. – V.142. – №10. – p.1816 – 1819.
63. Chervin, R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea [Text] / R.D. Chervin – Chest. – 2000. – V. 118. – №2. – p. 372 – 379.

64. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure [Text] / [M.S. Ip, B. Lam, L.Y Chan et al.] – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. - V. 162. – p. 2166 – 2171.
65. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome [Text] / [W.W. Flemons, W.A. Whitelaw, W.T. Mc Nicholas et al.]. – Breathing Disorders in Sleep. – London. – WB Saunders. – 2002. – p.64 – 85.
66. Clinical guidelines 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 [Text] / [N.A. Collop, W.M Anderson, B. Boehlecke et al.]. – J. Clin. Sleep Med. – 2007. – V.3. – № 7. – p. 737 – 747.
67. Cognitive function in middle-aged snorers and controls: role of excessive daytime somnolence and sleep-related hypoxic events [Text] / [T. Telakivi, S. Kajaste, M. Partinen et al.]. – Sleep. – 1988. – V.11. – №5. – p.454 – 462.
68. Continuous positive airway pressure for sleep apnea/hyperpnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use [Text] / [G. Popescu, M. Latham, V. Allgar et al.]. – Thorax. – 2001. – V.56. – №9. – p. 727 – 733.
69. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome [Text] / [I.A. Harsch, S.P. Schahin, M. Radespiel-Troger et al.]. – Am. J. Respir.Crit. Care Med. – 2004. – V. 169. – p. 156 - 162.
70. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults [Text] / [T.L. Giles, T.J. Lasserson, B.H. Smith et al.]. Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – V.19. – №3.
71. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke [Text] / [D.M. Bravata, J. Concato, T. Fried et al.]. – Sleep. – 2011. –V.34. – p.1271 – 1277.
72. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure [Text] / [T.D. Bradley, A.G. Logan, Kimoff et al.]. – N. Engl. J Med. – 2005. – V.353. – p. 2025 – 2033.

73. Continuous positive airway pressure in sleep disordered breathing [Text] / [C.E. Sullivan, R.G. Grunstein, M.H. Kryger et al.]. – Principles and practice of sleep disorder medicine. – Philadelphia: Saunders. W.B. – 1989. – p. 559 – 570.
74. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study [Text] / [M.A. Martinez-Garcia, J.J. Soler-Cataluna, L. Ejarque - Martinez et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – V.80. – p. 36 – 41.
75. Continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea [J.C. Meurice, E. Antone, M. Gilbert et al.]. – Presse Med. – 2017. – V. 46. – №4. – p.423 – 431.
76. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea [Text] / [D.J. Gottlieb, N.M. Punjabi, R. Mehra et al.]. – N. Engl. J. Med. –2014. – V.370 – №24. – p. 2276 – 2285.
77. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials [Text] / [A.K. Brill, T. Horvath, A. Seiler et al.]. – Neurology. – 2018. –V.90. – №14. – p.1222 – 1230.
78. Cross-Sectional Comparison of Sleep-Disordered Breathing in Native Peruvian Highlanders and Lowlanders [Text] / [L.V. Pham, C. Meinzen, R.S. Arias et al.]. – High Alt. Med. Biol. – 2017. – V.18. – №1. – p. 11– 19.
79. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea [Text] / [A.S. Gami, D.E. Howard, E.J. Olson et al.]. – N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – p. 1206 – 1214.
80. Davies, R.J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome [Text] / R.J. Davies, J.R. Stradling – Eur. Respir. J. – 1990. – V.3 – №5. – p. 509 – 514.
81. De Backer, W.A. Central sleep apnea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective [Text] / W.A. De Backer. – Eur. Respir. J. – 1995. – V.8. – №8. – p.1372 – 1383.
82. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk [Text] / [R.C. Hermida , D.E. Ayala, A. Mojón et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – V.58. – №11. – p.1165 – 1173.

83. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome [Text] / [B. Naëgelé, V. Thouvard, J.L. Pépin et al.]. – Sleep. – 1995. – V.18. – №1. – p. 43 – 52.
84. Determinants of continuous positive airway pressure compliance ingroup of Chinese patients with obstructive sleep apnea [Text] / [D.S.C. Hui, D.K.L. Choy, K.K. Wong et al.]. – 2001. – V. 120. – p. 170 – 176.
85. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies [Text] / [R. Kaw, A.V. Hernandez, E. Walker et al.]. – Chest. – 2009. – V.136. – №3. – p. 787 - 796.
86. Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2-d. Ed. – Lawrence. – 1997.
87. Documento de consenso nacional sobre et síndrome de apneas-hipopneas del sueco [Text] / [J. Durán-Cantolla, F.J. Puertas-Cuesta, G. Pin-Arboledas et al.]. – Arch. Bronconeumol. – 2005. – V. 41. – p. 100 – 110.
88. Douglas, N.J. The sleep apnea: Hypopnea syndrome and snoring. ABC of sleep disorders [Text] / N.J. Douglas. – London: BMJ. Publishing group. – 1993. – p.19 – 22.
89. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects [Text] / [F. Sauvet, G. Leftheriotis, D. Gomez-Merino et al.]. – J. Appl. Physiol. – 2010. – V.108. – p. 68 – 75.
90. Effect of altitude on blood oxygenation during sleep in patients with bronchial asthma [Text] / [M. Mańkowski, M. Koziej, M. Tobiasz et al.]. – Pneumonol. Alergol. Pol. – 1996. – V.64. – № 9-10. – p.658 – 663.
91. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans [Text] / [B. Takase, T. Akima, A. Uehata et al.]. – Clin. Cardiol. – 2004. – V. 27. – p. 223 – 227.
92. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnea/hyperpnoea syndrome [Text] / [H.M. Engleman, S.E. Martin, I.J. Deary et al.]. – Thorax. – 1997. – V. 52. – p. 114 – 119.

93. Effect of simulated altitude during sleep on moderate-severity OSA. [Text] / [K.R. Burgess, J. Cooper, A. Rice et al.]. – *Respirology*. – 2006. – V. 11. – №1. – p. 62 – 69.
94. Effective compliance during the first 3 months of Continuous Positive Airway Pressure. A European prospective study of 121 patients [Text] / [J.L. Pepin, J. Krieger, D. Rodenstein et al.]. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – V.160. – p. 1124 – 1129.
95. Effect of ethanol on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects [Text] / R. B. Berry, M. H. Bonnet, R. W. Light. – *Amer. Rev. Respir. Dis.*–1992. –V. 145. – p. 445 – 452.
96. Effect of acetazolamide and auto CPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial [Text] / [T.D. Latshang, Y. Nussbaumer-Ochsner, R.M. Henn et al.]. – *JAMA*. – 2012. – V. 308. – №22. – p. 2390 – 2398.
97. Effects of leptin and obesity on the upper airway function [Text] / [M. Polotsky, A.S. Elsayed-Ahmed, L. Pichard et al.]. – *J. Appl. Physiol.* – 2012. –V.112. – p. 1637 – 1643.
98. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [Text] / [F. Barbe, J. Duran-Cantolla, M. Sanchez-de-la-Torre et al.]. – *JAMA*. – 2012. – V.307. – p. 2161 – 2168.
99. Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study [Text] / [R. Pecotic , I.P. Dodig, M.Valic et al.]. – *Sleep Breath*. – 2018.
100. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment [Text] / [M.S. Ip, H.F. Tse, B. Lam et al.]. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – V. 169. – p. 348 – 353.
101. Engelman, H.M. Improving CPAP use by patients with sleep apnea / hypopnea syndrome [Text] / H.M. Engelman, M.R. Wild. – *Sleep Med. Rev.* – 2003. – V.7. – №1. – p. 81 – 89.

102. Endothelial function in obstructive sleep apnea [Text] / [A. Atkeson, S.Y. Yeh, A. Malhotra et al.]. – Prog. Cardiovasc. Dis. – 2009. – V. 51. – p. 351 – 362.
103. Epidemiology of obstructive sleep apnea [Text] / [T.B. Young, P. Peppard, W.T. McNicholas et al.]. – Breathing Disorders in Sleep. – London. W.B. Saunders. – 2002. – p. 31 – 43.
104. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective [Text] / [W. Lee, S. Nagubadi, M.N. Kryger et al.]. – Expert. Rev. Respir. Med. – 2008. – V.2. – p. 349 – 364.
105. Epstein, L.J. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / L.J. Epstein, G.R. Dorlac. – Chest. – 1998. – V.113. – p. 97 - 103.
106. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women [Text] / [T. Young, L. Evans, L. Finn et al.]. – Sleep. – 1997. – V.20. – p. 705 – 706.
107. Evaluation of a portable recording device ApneaLink™ for Case Selection of Obstructive Sleep Apnea [Text] / [H. Chen, A.A. Lowe, Y. Bai et al.]. – Sleep Breath. – 2009. – V.13. – p. 213 – 219.
108. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea [Text] / [M. Yamauchi, S. Tamaki, K. Tomoda et al.]. – Sleep Breath. – 2006. – V. 10. – p. 189 – 193.
109. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study [Text] / [E. Lindberg, A. Elmasry, T. Gislason et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V.159. – p. 6024 – 6027.
110. Exacerbation of obstructive sleep apnea syndrome at altitude 3,850 m. [Text] / [T. Kondo, H. Ishii, G. Tazaki et al.]. – Nichon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2008. – V.46. – №12. – p. 1034 – 1038.
111. Exacerbation of sleep apnea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnea syndrome at altitude: a randomised trial [Text] / [Y.

- Nussbaumer-Ochsner, N. Schuepfer, S. Ulrich et al.]. – Thorax. – 2010. – V. 65. – №5. – p.429 – 435.
112. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. [Text] / [M.J. Dealberto, C. Ferber, L. Garma et al.]. – Chest. – 1994. – V.105. – №6. – p.1753 – 1758.
113. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / [R. Shimura, K. Tatsumi, A. Nakamura et al.]. Chest. – 2005. – V.127. – №2. – p.543 – 549.
114. Feng, J. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea [Text] / J. Feng, D. Zhang, B. Chen – Sleep Breath. – 2012. – V. 16. – p. 283 – 294.
115. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects [Text] / [K.L. Chiu, C.M. Ryan, S. Shiota et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – V.174. – p. 1378 – 1383.
116. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea [Text] / [P.M. Suratt, P. Dee, R.L. Atkinson et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1983. – V. 127. – №4. – p.487 – 492.
117. George, C.F. Sleep apnea & automobile crashes [Text] / C.F. George, A. Smiley. – Sleep. – 1999. – V.22. – p. 790 – 795.
118. Guilleminault, C. Daytime somnolence: therapeutic approaches [Text] / C. Guilleminault, R. Stoohs, A. Clerk – Neurophysiol. Clin. – 1993. – V.23. – №1. – p. 23 – 33.
119. Guilleminault, C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. Principles and practice of sleep medicine [Text] / C. Guilleminault. – 2-nd ed. – Philadelphia: Harcourt Brace & Company. – 1994. – p. 667 – 677.
120. Health care delivery in a sleep center [Text] / [T.E. Rosenbalm, S. Redline, C. Rosenberg et al.]. – Sleep Breath. – 1997. – V.2. – №1. – p. 23 – 32.
121. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension [Text] / [A.G. Logan, S.M. Perlikowski, A. Mente. et al.]. – J. Hypertens. – 2001. – V.19 – p.2271 – 2277.

122. Hoffstein, V. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea [Text] / V. Hoffstein, S. Mateika. – Chest. – 1994. – V.106. – p. 466 – 471.
123. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society [Text] / [W.W. Flemons, M.R. Littner, J.A. Rowley et al.]. – Chest. – 2003 – V.124. – p.1543 – 1579.
124. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment [Text] / [B.G. Cooper, J.E. White, L.A. Ashworth et al.]. – Sleep. – 1995. – V.18. – №3. – p.172 – 179.
125. Hypoadiponectinemias related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea [Text] / [J.C. Lam, A. Xu, S. Tam et al.]. – Sleep. – 2008. – V. 31. – p. 1721 – 1727.
126. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activation in Obstructive Sleep Apnea: The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy [Text] / [D.E. Henley, G.M. Russell, J.A. Douthwaite et al.]. – The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – V.94. – №11. – p. 4234 – 4242.
127. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging [Text] / [R.J. Schwab, M. Pasirstein, R. Pierson et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2003. – V.168. – p. 522 – 530.
128. Impact of sleep disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator [Text] / [N. Serizawa, D.Yumino, K. Kajimoto et al.]. – Am. J. Cardiol. – 2008. – V.102, – № 8. – P. 1064 – 1068.
129. Importance of the pulse oximeter averaging time when measuring oxygen desaturation in sleep apnea [Text] / [R. Farre, J.M. Montserrat, E. Ballester et al.]. – Sleep. –1998. – V.21. – p. 386 – 390.

130. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [Text] / [P.E. Peppard, T. Young, J.H. Barnet et al.]. – Am. J. Epidemiol. – 2013. – V.177. – p. 1006 – 1014.
131. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up [Text] / [F. Valham, T. Mooe, T. Rabben et al.]. – Circulation. – 2008. – V. 118.–№ 9. – p. 955 – 960.
132. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – V.139. – №2. – p.559 - 568.
133. Indications for Positive Airway Pressure Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea Patients: a consensus statement [Text] / [D.I. Loube, P.C. Gay, K.P. Strohl et al.]. – Chest. – 1999. – V.115. – p. 963 - 966.
134. Influence of testosterone on breathing during sleep [Text] / [C. W. Zwillich, B. K. Schneider, C. K. Pickett et al.]. – J. Appl. Physiol. – 1986. – V.61. – p. 618 – 623.
135. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea [Text] / [C.M. Ryan, M. Bayley, R. Green et al.]. – Stroke. – 2011. – V.42. – p.1062 – 1067.
136. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): – s. n. – 2008.
137. International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association – 1990.
138. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic [Text] / [D.J. Capampangan, K.E.Wellik, J.M. Parish et al.]. – Neurologist. – 2010. –V.16. – p. 269 – 273.
139. Issa, F.G. Upper airway closing pressures in snorers [Text] / F.G. Issa, C.E. Sullivan – J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. – 1984. – V.57. – №2. – p.528 – 535.

140. Is the relationship between race and continuous positive airway pressure adherence mediated by sleep duration? [Text] / [M.E. Billings, C.L. Rosen, R. Wang et al.]. – *Sleep*. – 2013. – V. 36. – p. 221 – 227.
141. Isono, S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway [Text] / S. Isono. – *Respirology*. – 2012. – V.17. – p. 32 – 42.
142. Jennum, P. Self-assessed cognitive function in snores and sleep apneas. An epidemiological study of 1504 female and males aged 30—69 years: the DANMONICA II Study [Text] / P. Jennum, A. Sjol. – *Eur. Neur.* – 1994. – V.34. – p. 204 – 208.
143. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale [Text] / M.W. Johns. – *Sleep*. – 1991. – V.14. – №6. – p. 540 – 545.
144. Johns, M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale / [Text] / MW. Johns. – *Chest*. – 1993. – V.103. – №1. – p. 30 – 36.
145. Johnson, K.G. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a metaanalysis [Text] / K.G. Johnson, D.C. Johnson. – *J. Clin. Sleep. Med.* – 2010. – V.6. – p. 131 – 137.
146. Jung, R. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome [Text] / R. Jung, W. Kuhlo. – *Progr. Brain. Res.* – 1967. – V.18. – p. 141–159.
147. Kapsimalis, F. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms [Text] / F. Kapsimalis, M.H. Kryger. – *Sleep*. – 2002. – V. 25. – №5. – p.499 – 506.
148. Koehler, U. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? [Text] / U. Koehler, H. Schafer. – *Sleep*. – 1996. – V.19. – p. 283 – 286.
149. Kohli, P. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease [Text] / P. Kohli, J.S. Balachandran, A. Malhotra. – *Curr. Atheroscler Rep.* – 2011. – V.13. – №2. – p. 138 - 46.

150. Krieger, J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers [Text] / J. Krieger. – Sleep. – 1992. – V.15. – p.42 - 46.
151. Krieger, J. Objective measurement of compliance with nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea [Text] / J. Krieger, D. Kurtz. – Eur. Respir. J. – 1998. – V.1 – p.436 – 438.
152. Kuhlo, W. Sleep attacks with apnoe. The Abnormalities of Sleep [Text] / W. Kuhlo. – Men. Proc. 15th Eur. Meet Electroencephalogr. Bologna. – 1967. – V.205. – p.7.
153. Latshang, T.D. How to treat patients with obstructive sleep apnea syndrome during an altitude sojourn [Text] / T.D. Latshang, K.E. Bloch. – High Alt. Med. Biol. – 2011. – V.4. – p. 303 - 307.
154. Lavie, P. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study [Text] / P. Lavie, P. Herer, V. Hoffstein. – BMJ. – 2000. – V. 320. – p. 479 – 482.
155. Lavie, P. Pro: Sleep apnea causes cardiovascular disease [Text] / P. Lavie –Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V.169. – p. 147 – 148.
156. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment [Text] / [I.A. Harsch, P.C. Konturek, C. Koebnick et al.]. – Eur. Respir. J. – 2003. – V.22. – №2. – p.251 – 257.
157. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells [Text] / [R. Wolk, A. Deb, N.M. Caplice et al.]. – Atherosclerosis. – 2005. – V.183. – №1. – p.131 – 139.
158. Lindberg, E. Epidemiology of OSA [Text] / E. Lindberg. – Eur. Respir. Mon. – 2010. – V.50. – p. 51– 68.
159. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing [Text] / [T. Young, P. Peppard, M. Palta et al.]. – JAMA. – 2000. – V.284. – p. 3015 – 3021.

160. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression [Text] / [P.E. Peppard, M. Szklo-Coxe, K.M. Hla et al.]. – Arch. Intern. Med. – 2006. – V.166. – №16. – p. 1709 – 1715.
161. Long-term compliance rate to Continuous Positive Airway Pressure in obstructive sleep apnea [Text] / [D.D. Sin, I. Mayers, G.C. W. Man et al.]. – Chest. – 2002. – V.121. – p. 430 – 435.
162. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome [Text] / [N. McArdle, G. Devereux, H. Heidarnjad et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V.159. – p.1108 – 1114.
163. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea [Text] / [F. Barbe, J. Duran-Cantolla, F. Capote et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – V.181. – p. 718 – 726.
164. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in Saudi patients with obstructive sleep apnea [Text] / [A.S. BaHammam, S.S. Alassiri, A.H. Al-Adab et al.]. – Saudi. Med. J. – 2015. – V.36. – №8. – p. 911 – 919.
165. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study [Text] / [J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente et al.]. – Lancet. – 2005. – V.365. – p. 1046 – 1053.
166. Low socioeconomic status is a risk factor for the acceptance among adult OSAS patients requiring treatment [Text] / [T. Simon-Tuval, H. Reuveni, S. Greenberg-Dotan et al.]. – Sleep. – 2009. – V.32. – №4. – p. 545 – 552.
167. Lurie, A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options [Text] / Lurie, A. – Adv. Cardiol. – 2011. – V.46. – p.1 – 42.
168. McNicholas, W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation [Text] / W.T. McNicholas. – Prog.Cardiovasc. Dis. – 2009. – V. 51. – p. 392 – 399.
169. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study [Text] / [T. Young, L. Finn, D. Austin et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – V.167 – №9. – p.1181 – 1185.

170. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults [Text] / [F.P. Cappuccio, F.M. Taggart, T. Kandala et al.]. – SLEEP. – 2008. – V. 31. – №5. – p. 619.
171. Minic, M. Significance of obstructive sleep apnea in the patient with pulmonary hypertension [Text] / M. Minic, C.M. Ryan. – Curr. Opin. Pulm. Med. – 2015. – V.21. – №6. – p. 569 – 578.
172. Mirza, N. The nasal airway and obstructed breathing during sleep [Text] / N. Mirza, D. C. Lanza. – Otolaryngol. Clin. North Amer. – 1999. – V.32. – p. 243 – 262.
173. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): s. n., 2008.
174. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy [Text] / [R. R. Grunstein, D.J. Handelsman, S.J. Lawrence et al.]. – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – V.68. – №2. – p. 352 – 358.
175. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome [Text] / [F. Lanfranco, G. Motta, M.A. Minetto et al.]. – Int. J. Endocrinol. – 2010. – p.1 - 11.
176. Nocturnal Arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study [Text] / [R. Mehra, K.L. Stone, P.D. Varosy et al.]. – Arch Intern Med. – 2009. – V.169. – p. 1147 – 1155.
177. Obesity and obstructive sleep apnea [Text] / [A.S. Gami, S.M. Caples, V.K. Somers et al.]. – Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. – 2003. – Vol. 32. – p. 869 – 894.
178. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea [Text] / [N.B. Kribbs, A.I. Pack, L.R. Kline et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – V.147. – p. 887 – 895.
179. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death [Text] / [H.S. Chan, H.F. Chiu, L.K. Tse et al.]. – Chest. – 1991. – V.99. – №4. – p.1023 – 1025.

180. Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. [Text] / [R. Schulz, M. Grebe, H.J. Eisele et al.]. – Med. Klin. (Munich). – 2000. – V.101. – №4. – p. 321 – 327.
181. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr [Text] / [J. Duran, S. Esnaola, R. Rubio et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V.163. – p. 685 – 689.
182. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance [Text] / [M.S. Ip, B. Lam, M.M. Ng et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V.165. – №5. – p.670 – 676.
183. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [Text] / [H.K. Yaggi, J. Concato, W.N. Kernan et al.]. – N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – p. 2034 – 2041.
184. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men [Text] / [M.A. Arias, F. García-Río, A. Alonso-Fernández et al.]. – Circulation. – 2005. – V.112. – №3. – p.375 – 383.
185. Obstructive sleep apnea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance [Text] / [S. Makino, H. Handa, K. Suzukawa et al.]. – Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2006. – V.64. – p. 12 – 19.
186. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study [Text] / [S.C. Gonçalves, D. Martinez, M. Gus et al.]. – Chest. – 2007. –V.132. – №6. – p.1858 – 1862.
187. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease [Text] / [F. Lopez-Jimenez, F.H. Sert Kuniyoshi, A. Gami et al.]. – Chest. – 2008. – V.133. – №3. – p.793 – 804.
188. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up [Text] / [C. Sahlin, O. Sandberg, Y. Gustafson et al.]. – Arch. Intern. Med. – 2008. – V.168. – №3. – p. 297 – 301.
189. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis [Text] / [C. Arnaud, M. Dematteis, J.L. Pepin et al.]. – Semin Immunopathol. – 2009. – V.31. – p. 113 – 125.

190. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study [Text] / [S. Redline, G. Yenokyan, D.J. Gottlieb et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 182. – №2. – p. 269 – 277.
191. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study [Text] / [S. Tufi, R. Santos-Silva, J.A. Taddei et al.]. – Sleep Med. – 2010. – V. 11. – p. 441 – 446.
192. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort [Text] / [I. Cano-Pumarega, J. Durán-Cantolla, F. Aizpuru et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – V.184. – №11. – p. 1299 – 1304.
193. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension [Text] / [R.P. Pedrosa, L.F. Drager, C.C. Gonzaga et al.]. – Hypertension. – 2011. – V.58. – №5. – p. 811 - 817.
194. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome [Text] / [L.F. Drager, S.M. Togeiro, V.Y. Polotsky et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – V. 62. – №7. – p.569 – 576.
195. Obstructive sleep apnea syndrome: An important piece in the puzzle of cardiovascular risk factors [Text] / [C. Costa, B. Santos, D. Severino et al.]. – Clin. Investig. arterioscler. – 2015. – V.27. – №5. – p.256 – 263.
196. Occult nighttime hypertension in daytime normotensive older patients with obstructive sleep apnea [Text] / [S.H. Onen, B. Lesourd, L. Ouchchane et al.]. – J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2012. – V. 13. – p. 752 – 756.
197. O'Donnell, C.P. Upper airway collapsibility: the importance of gender and adiposity [Text] / C.P. O'Donnell, A.R. Schwartz, P.L. Smith PL. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – V. 162 – №5. – p.1606 – 1607.
198. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea [Text] / [A. Ng, H. Gotsopoulos, A.M. Darendeliler et al.] – Treat Respir. Med. – 2005. – V.4. – №6. – p. 409 – 422.
199. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [Text]

- / [Y. Nussbaumer-Ochsner, T.D. Latshang, S. Ulrich et al.]. – Chest. – 2012. – V.141. – №1. – p. 131 – 138.
200. Periodic breathing, arterial oxyhemoglobin saturation, and heart rate during sleep at high altitude [Text] / [G. Insalaco, S. Romano, A. Salvaggio et al.]. – High Alt Med Biol. – 2012. – V.13. – p. 258 – 262.
201. Periodic breathing during sleep at high altitudes in patients with bronchial asthma [Text] / [M. Koziej, N.N. Brimkulov, B.K. Koychumanov et al.]. – Pneumonol. Alergol. Pol. – 1996. – V. 64. – №3-4. – p.141 – 149.
202. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea [Text] / [I.G. Brown, T.D. Bradley, E.A. Phillipson et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – V.132. – p. 211 – 215.
203. Pharyngeal size in snorers, non-snorers, and patients with obstructive sleep apnea [Text] / [T.D. Bradley, I.G. Brown, R.F. Grossman et al.] – N. Engl. J. Med. – 1986. – V.315. – p. 1327 – 1331.
204. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea [Text] / [K.E. Shelton, H. Woodson, S. Gay et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – V.148. – p. 462 – 466.
205. Philip, P. Sleepiness of occupational drivers [Text] / P. Philip – Ind. Health. – 2005. – V.43. – №1. – p. 30 – 33.
206. Pilot study on the differences of young male's sleep structure and quality between indigenous Tibetans and longtime Han residents in high altitude area [Text] / [Y. Li, L.Gao, T. Wuren et al.]. – Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2015. – V.95. – № 42. – p. 3416 – 3419.
207. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / [K. Shimizu, K. Chin, T. Nakamura et al.]. – Thorax. – 2002. – V.57. №5. p. 429 – 434.
208. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis [Text] / [R. Wolk, P. Berger, R.J. Lennon et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – V.44. – №9. – p.1819 – 1824.

209. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension [Text] / [M.N. Pratt-Ubunama, M.K. Nishizaka, R.L. Boedefeld et al.]. – Chest. – 2007. – V.131. – № 2. – p.453 – 459.
210. Plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) polymorphisms in patients with obstructive sleep apnoea [Text] / [A. Barceló, E. Llompарт, F. Barbé et al.]. – Respir. Med. – 2002. – V.96. – №3. – p.193 – 196.
211. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension [Text] / [T. Young, P. Peppard, M. Palta et al.]. – Arch Intern Med. – 1997. – V.157. – p. 1746 – 1752.
212. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 [Text] / [C.A. Kushida, M.R. Littner, T. Morgenthaler et al.]. – Sleep. – 2005. – V.28. – p. 499 – 521.
213. Practice parameters for the use of continuous and bi-level positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep related breathing disorders An American Academy of Sleep Medicine report [Text] / [C.A. Kushida, M.R. Littner, M. Hirshkowitz et al.]. – Sleep. – 2006. – V.29. – №3. – p. 375 – 380.
214. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome [Text] / [J.C. Meurice, P. Dore, J. Paquereau et al.]. – Chest. – 1994. – V. 105. – №2. – p.429 – 433.
215. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study [Text] / [X. Copie, K. Hnatkova, A. Staunton et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – V. 27. – №2. – p.270 – 276.
216. Predictors of Long-Term Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease in the SAVE Study [Text] / [C.L. Chai-Coetzer, Y.M. Luo, N.A. Antic et al.]. – SLEEP. – 2013. – V.36. – №12. – p.1929 – 1937.
217. Prevalence of sleep apnea syndrome in the Spanish adult population [Text] / [J.M. Marin, J.M. Gascon, S. Carrizo et al.]. – Int. J. Epidemiol. – 1997. – V. 26. – p. 381 – 386.

218. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 [Text] / [K.M. Flegal, M.D. Carroll, B.K. Kit et al.]. – JAMA. – 2012. – V. 307. – p. 491 – 497.
219. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study [Text] / [R. Heinzer, S. Vat, P. Marques-Vidal et al.]. – Lancet Respir. Med. – 2015. – V.3. – №4. – p. 310 – 318.
220. Prevalence of sleep - disordered breathing in women: effects of gender [Text] / [E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V.163. – p. 608 – 613.
221. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure [Text] / [T. Kasai, K. Narui, T. Dohi et al.]. – Chest. – 2008. – V.133. – № 3 – p.690 – 696.
222. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [Text] / [P.E. Peppas, T. Young, M. Palta et al.]. – N. Engl. J. Med. – 2000. – V.342. – p. 1378 – 1384.
223. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study [Text] / [G.T. O'Connor, B. Caffo, A.B. Newman et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – V.179. – №12. – p. 1159 - 1164.
224. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome / [E. Bady, A. Achkar, S. Pascal et al.]. – Thorax. – 2000. – V.55. – p.934 – 939.
225. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences [Text] / [R. Kessler, A. E. Weitzenblum et al.]. – Eur Respir J. – 1996. – V.9. – №4. – p. 787 – 794.
226. Punjabi, N.M. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing [Text] / N.M. Punjabi, B.A. Beamer. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – V.179. – p. 235 – 240.
227. Randazzo, D.N. Schweitzer P. Obstructive sleep apnea induced supraventricular tachycardia [Text] / D.N. Randazzo, S.L. Winters, P. Schweitzer. – J. Electrocardio. – 1996. – V.29. – p. 65 – 67.

228. Reeves-Hoche, M.K. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance [Text] / M.K. Reeves-Hoche, R. Meck, C.W. Zwillich. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – V.149. – p.149 – 154.
229. Relation of Sleepiness to Respiratory Disturbance Index [Text] / [D.J. Gottlieb, C.W. Whitney, W.H. Bonekat et al.] – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V.159. – №6. – p.502 – 507.
230. Relative role of environmental and genetic factors in respiratory adaptation to high altitude [Text] / [S. Lahiri S, R.B. Delancy, J.S. Brody et al.]. – Nature. – 1976. – V.216. – p. 133 - 135.
231. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex [Text] / [A.G. Logan , R. Tkacova , S.M. Perlikowski et al.]. – Eur. Respir. J. – 2003. – V.21. – №2. – p. 241– 247.
232. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure therapy [Text] / [C.E. Sullivan, F.G. Issa, M. Berton-Johnes et al.]. – Lancet. – 1981. – №1. – p. 862 – 865.
233. Right ventricular geometry and mechanics in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude [Text] / [T.S. Güvenç, N. Hüseyinoğlu, S. Özben et al.]. – Sleep Breath. – 2016. – V. 20. – №1. – p.5 – 13.
234. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. [T.D. Bradley, R. Rutherford, F. Lue et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. –1986. – 134. – №5. – p.920 – 924.
235. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome [Text] / [T.D. Bradley, R. Rutherford, R.F.Grossman et al.]. – Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – V.131. – №6. – p.835 – 839.
236. Sanders, M.H. Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea [Text] / M.H. Sanders, C.A. Gruendl, R.M. Rogers. – Chest. – 1986. – V.90. – p.330 – 333.
237. Sawatari, H. The Epidemiology of Sleep Disordered Breathing and Hypertension in Various Populations [Text] / H. Sawatari, A. Chishaki, S.I. Ando. – Curr. Hypertens. Rev. – 2016. – V12. – № 1. – p. 12 – 17.

238. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy [Text] / [H.M. Engleman, N. Asgari-Jirhandeh, A. McLeod et al.]. – Chest. – 1996. – V. 109. – p. 1470 – 1476.
239. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea [Text] / [M.S. Ip, K.S. Lam, C. Ho. et al.]. – Chest. – 2000. – V.118. – p. 580 – 586.
240. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Text] / [A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black et al.]. – Hypertension. – 2003. - V. 42. – p. 1206 – 1252.
241. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction [Text] / [D. Margel, M. Cohen, P.M. Livne et al.]. – Urology. – 2004. – V.63. – №3. – p.545 – 549.
242. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. [Text] / [E.N. Simantirakis, S.I. Schiza, M.E. Marketou et al.]. – Eur. Heart. J. – 2004. – V.25. – p. 1070 – 1076.
243. Severity of sleep apnea and automobile crashes [Text] / [L. Findley, M. Fabrizio, G. Thommi et al.]. – N. Engl. J. Med. – 1989. – V.320. – p. 868 – 869.
244. Shamsuzzaman, A.S. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease [Text] / A.S. Shamsuzzaman, B.J. Gersh, V.K. Somers. – JAMA. – 2003. – V. 290. – №14. – p. 1906 – 1914.
245. Silverberg, D.S. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? [Text] / D.S. Silverberg, A. Oksenberg, A. Iaina. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – V.7. – p. 353 – 357.
246. 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 Council [Text] / [V.K. Somers, D.P. White, R. Amin et al.]. – Circulation. – 2008. – V. 118. – №10. – p. 1080 – 1111.

247. Sleep apnea in acromegaly [Text] / [B.J. Mezon, P. West, J.P. MacClean et al.]. – Am. J. Med. – 1980. – V.69. – №4. – p.615 – 618.
248. Sleep apnea in a hypertensive population [Text] / [A. Kales, E.O. Bixler, R.J. Cadieux et al.]. – Lancet. – 1984. – V.2. – №8410. – p.1005 – 1008.
249. Sleep apnea in heart failure [Text] / [R. Schulz, A. Blau, J. Borgel et al.]. – Eur. Respir. J. – 2007. – V.29. – p.1201 – 1205.
250. Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m) [Text] / [H. Normand, E. Vargas, J. Bordachar et al.]. – Int. J. Sports. Med. – 1992. – V.13. – №1. – p.40 – 42.
251. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management [Text] / [S. Kapa, F.H. Sert Kuniyoshi, V.K. Somerset et al.]. – Hypertension. – 2008. – V.51. – №3. – p.605 – 608.
252. Sleep apnea patients have more automobile accidents [Text] / [C.F. George, P.W. Nickerson, P.J. Hanly et al.]. – Lancet. – 1987. – V.2. – p. 447.
253. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study [Text] / [N.S. Marshall, K.K. Wong, P.Y. Liu et al.]. – Sleep. – 2008. – V. 31. – №8. – p.1079 – 1085.
254. Sleep apnea and oxygen saturation in adults at 2640 m above sea level [Text] / [M.A. Bazurto Zapata, E. Dueñas Meza, C.Jaramillo et al.]. – Sleep Sci. – 2014. – V.7. – №2. – p.103 – 106.
255. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study [Text] / [H.C. Kim, T. Young, C.G. Matthews et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – V.156. – №6. – p.1813 – 1819.
256. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: crosssection al results of the Sleep Heart Health Study [Text] / [E. Shahar, C.W. Whitney, S. Redline et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V.163. – p.19 – 25.
257. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos [Text] / [S. Redline, D. Sotres-Alvarez, J. Loredó et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – V.189. – p. 335 – 344.

258. Sleep Disordered Breathing in Four Resource-Limited Settings in Peru: Prevalence, Risk Factors, and Association with Chronic Diseases [Text] / [N.G. Schwartz, A. Rattner, A.R. Schwartz et al.]. – *Sleep*. – 2015. – V.38. – №9. – p.1451 – 1459.
259. Sleep-Disordered Breathing and Vascular Function in Patients With Chronic Mountain Sickness and Healthy High-Altitude Dwellers [Text] / [E. Rexhaj, S.F. Rimoldi, L. Pratali et al.]. – *Chest*. – 2016. – V.149. – №4. – p.991 – 998.
260. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation [Text] / [B. Braga, D. Poyares, F. Cintra et al.]. – *Sleep Med*. – 2009. – V.10. – p. 212 – 216.
261. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study [Text] / [N.M. Punjabi, B.S. Caffo, J.L. Goodwin et al.]. – *PLoS Med*. – 2009. – V.6. – №8. – p.1 – 8.
262. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly [Text] / [S. Ancoli-Israel, D. F. Kripke, M. R. Klauber et al.]. – *Sleep*. – 1991. – V.14. – p. 486 – 495.
263. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men [Text] / [N.M. Punjabi, J.D. Sorkin, L.I. Karzel et al.]. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. – V.165. – №5. – p.677 – 682.
264. Sleep-disordered breathing and hypertension among African Americans [Text] / [G. Jean-Louis, F. Zizi, G. Casimir et al.]. – *J. Hum. Hypertens*. – 2005. –V. 19. – №6. – p. 485 – 490.
265. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function [Text] / [T. Bitter, C. Langer, J. Vogt et al.]. – *Dtsch. Arztebl. Int*. – 2009. – V.106. – №310. – p. 164 – 170.
266. Sleep-disordered breathing and oxidative stress in preclinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis) [Text] / [C.G. Julian, E. Vargas, M. Gonzales et al.]. – *Respir. Physiol. Neurobiol*. – 2013. – V.186. – p.188 – 196.
267. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort [Text] / [T. Young, L. Finn, P.E. Peppard et al.]. – *Sleep*. – 2008. – V.31. – №8. – p.1071 – 1078.

268. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women [Text] / [K. Yaffe, F.M. Laffan, S.L. Harrison et al.]. – JAMA. – 2011. – V. 306. – №6. – p. 613 - 619.
269. Sleep disorders in morbid obesity [Text] / [M.E. Akinnusi, R. Saliba, J. Porhomayon. et al.]. – Eur. J. Intern. Med. – 2012. – V.23. – p. 219 – 226.
270. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [Text] / [K. Tatsumi, Y. Kasahara, K. Kurosu et al.]. – Chest. – 2005. – V.127. – №3. – p.716 – 721.
271. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force [Text] / Sleep. – 1999. – V.22. – p. 667 – 689.
272. Sleep structure and periodic breathing in Tibetans and Han at simulated altitude of 5000 m [Text] / [R. Pływaczewski, T.Y. Wu, X.O. Wang et al.]. – Respir. Physiol. Neurobiol. – 2003. – V.136. – № 2-3. – p. 187 – 197.
273. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing [Text] / [W.D. Wetter, T.B. Young, T.R. Bidwell et al.]. – Arch. Intern. Med. – 1994. – V.154. – №19. – p. 2219 – 2224.
274. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. [M. Trenchea, O. Deleanu, M. Suța et al.]. – Pneumologia. – 2013. – V.62. – №1– p. 52 – 55.
275. Smoking among patients with obstructive sleep apnea syndrome preliminary report [Text] / I. Porebska, M. Kosacka, J. Choła. – Pol. Merkur. Lekarski. – 2014. – V.37. – №221. – p. 265 – 268.
276. Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension [Text] / [R. Grunstein, I. Wilcox, T.S. Yang et al.]. – Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1993. – V.17. – p. 533 – 540.
277. Snoring and sleep apnea: A population study [Text] / [H. Bearpark, L. Elliott, R. Grunstein et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1995. – p.1459 – 1465.
278. Stradling, J.R. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnea and snoring in 1001 middleaged men [Text] / J.R. Stradling. – Thorax. – 1991. – V. 46. – p. 85 – 90.

279. Stradling, J. Con: Sleep apnea does not cause cardiovascular disease [Text] /J. Stradling. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – V.169. – p. 148 –149.
280. Strollo, P.J. Positive pressure therapy [Text] / P.J. Strollo, M.H. Sanders, C.W Atwood. – Clin. Chest. Med. – 1998. – V. 19. – p. 55 – 68.
281. Stroke and other cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure [Text] / [M.H. Schipper, R. Jellema, B.J.W. Thomassen et al.]. – J. Neurol. – 2017. – V. 264. – №6. – p.1247 – 1253.
282. Teran–Santos, J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents [Text] / J. Teran-Santos, A. Jiminez–Gomez, J. Cordero – Guevara. – N. Engl. J. Med. – 1999. – V.340. – p. 847 – 851.
283. Terán–Santos, J. Accreditation for units treating sleep disorders in respiratory medicine [Text] / J. Terán–Santos. – Arch. Bronconeumol. – 2009. – V. 45. –№ 6. – p. 263 – 265.
284. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study [Text] / [C.M. Baldwin, K.A. Griffith, F.J. Nieto et al.]. – Sleep. – 2001. – V.24. – №1. – p. 96 - 105.
285. The sleep apnea syndromes [Text] / C. Guilleminault, A. Tilkian, W.C. Dement. – Ann. Rev. Med. – 1976. – V.27. – p. 465 – 84.
286. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea [Text] / [D. Patz, M. Spoon, R. Corbin et al.]. – Chest. – 2006. – V.130. – №6. – p. 1744 – 1750.
287. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea [Text] / [L.F.

- Drager, R.P. Pedrosa, P.M. Diniz et al.]. – Hypertension. – 2011. – V.57. – №3. – p.549 – 555.
288. The effect of acetazolamide on sleep apnea at high altitude: a systematic review and meta-analysis [Text] / [H.M. Liu, I.J. Chiang, K.N. Kuo et al.]. – Ther. Adv. Respir. Dis. – 2017. – V.11. – №1. – p.20 – 29.
289. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea [Text] / [S. Rahangdale, S.Y. Yeh, V. Novack et al.]. – J.Clin. Sleep Med. – 2011. – V.7. – p.172 – 178.
290. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones [Text] / [M. Sánchez-de-la-Torre, O. Mediano, A. Barceló et al.]. – Sleep and Breathing. – 2011. – V.16. – №3. – p.649 – 656.
291. The limitation of screening test for patients with sleep apnea syndrome using pulse oximetry [Text] / [M. Nakamata, Y. Kubota, K. Sakai et al.]. – Nihon Kokyu Kanri Gakkaishi. – 2003. – V.12. – p.401 – 405.
292. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length [Text] / [A. Malhotra, Y. Huang, R.B. Fogel et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V.166. – №10. – p.1388 – 1395.
293. The prevalence of sleep apnea in hypertensives [Text] / [C.J. Worsnop, M.T. Naughton, C.E. Barter et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V. 157. – p. 111 – 115.
294. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnea [Text] / [C.W. Ong, D.M. O' Driscoll, H. Truby et al.]. – Sleep Med. Rev. – 2013. – V17. – №2. – p. 123 – 131.
295. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude [Text] / [R. Fischer, S.M. Lang, M. Leitl et al.]. – Eur. Respir. J. – 2004. – Jan. – V.23. – №1. – p. 47 – 52.
296. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [Text] / [T. Young, M. Palta, J. Dempsey et al.]. – N. Engl. J. Med. – 1993. – V.328. – №17. – p. 1230 – 1235.

297. The obstructive sleep apnea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow [Text] / [J. Salvador, J. Iriarte, C. Silva et al.]. – Rev. Med. Univ. Navarra. – 2004. – V. 48. p. 55 – 62.
298. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods [Text] / [S.F. Quan, B.V. Howard, C. Iber et al.]. – Sleep. – 1997. – V. 20. – p. 1077 – 1085.
299. The quality of sleep and periodic breathing in healthy subjects at an altitude of 3,200 m [Text] / [J. Zieliński, M. Koziej, M. Mańkowski et al.]. – High Alt. Med. Biol. – 2000. – V.1. – №4. – p. 331 – 336.
300. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events [Text] / [K. Monahan, A. Storfer-Isser, R. Mehra et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 54. – p. 1797 – 1804.
301. Tuomilehto, H. Obesity and obstructive sleep apnea-clinical significance of weight loss [Text] / H. Tuomilehto, J. Seppä, M. Uusitupa. – Sleep Med. Rev. – 2013. – V. 17. – №5. – p. 321 - 329.
302. Type of Menopause, Age at Menopause, and Risk of Developing Obstructive Sleep Apnea in Postmenopausal Women [Text] / [T. Huang, B.M. Lin, S. Redline et al.]. – Am. J. Epidemiol. – 2018.
303. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension [Text] / [E.D. Fletcher, R.D. DeBehnke, M.S. Lovoi et al.]. – Ann. Intern. Med. – 1995. – V.103. – p. 190 – 195.
304. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction [Text] / [T. Konecny, F.H. Kuniyoshi, M. Orban et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – V.56. – № 9. – p. 742 – 743.
305. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea [Text] / [P.L. Smith, R.A. Wise, A.R. Gold et al.]. – Appl. Physiol. – 1988. – V. 64. – №2. – p.789 – 795.
306. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single channelrecording device [Text] / [M.K. Erman, D. Stewart, D.Einhorn et al.]. – J. Clin. Sleep Med. – 2007. – V.3. – p. 387 – 392.

307. Vorona, R.D. Sleep disordered breathing and driving risk [Text] / R.D. Vorona, J.C Ware. – Curr. Opin. Pulm. Med. – 2002. – V.8. – №6. – p. 506 – 510.
308. Ware, J. C. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events [Text] / J.C. Ware, R.H. McBraye, J.A. Scott. – Sleep. – 2000. – V. 23. – №2. – p.165 – 170.
309. Weaver, T.E. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults [Text] / T.E. Weaver, E.R. Chasens. – Sleep Med. Rev. – 2007. – V.11. – №2. – p. 99 – 111.
310. Weaver, T.E. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: implications for future interventions [Text] / T.E. Weaver, A.M. Sawyer. – Indian J. Med. Res. – 2010. – V.131. – p. 245 – 258.
311. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? [Text] / [R. Smith, J. Ronald, K. Delaive et al.]. – Chest. –2002. –V.121. – №1. – p.164 – 172.
312. Which factors promote chronic alveolar hypoventilation in patients with obstructive sleep apnea? [W. Pankow, C. Jakobeit, T. Podszus et al.]. – Pneumologie. – 1991. – V.45. – №1. – p. 249 – 52.
313. Wolk, R. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea [Текст] / R. Wolk, V.K. Somer. – Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2006. – V.8. – №3. – p.250 – 260.
314. Wozniak, D.R. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnea [Текст] / D.R. Wozniak, T.J. Lasserson I. Smith. Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – V.8. – №1.
315. Yamauchi, M. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications [Text] / M. Yamauchi, H. Kimura. – Antioxid Redox Signal. – 2008. – V.10. – p. 755 – 768.