

Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна

К.И. Лавреникова^{✉1}, Е.М. Елфимова², О.О. Михайлова², Н.Т. Хачатрян², В.И. Федорова², А.Ю. Литвин^{2,3}, И.Е. Чазова²

¹ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 «Сосновая роща», Калуга, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉karina1606@rambler.ru

Аннотация

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – одна из самых распространенных форм нарушения дыхания во сне. Для него характерно увеличение риска развития и прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний, а в клинической картине нередко преобладают проявления со стороны нервной системы: выраженная дневная сонливость, когнитивные, тревожные и депрессивные расстройства. СОАС встречается при самых распространенных неврологических заболеваниях, и за последнее время появилось множество исследований, описывающих их взаимосвязь. С одной стороны, нарушения дыхания во сне часто являются фактором риска возникновения неврологической патологии и способны осложнять ее течение, с другой – они часто являются следствием нервных болезней. Интермиттирующая гипоксия, развивающаяся на фоне нарушений дыхания, является ключевым звеном патогенеза формирования сердечно-сосудистых и неврологических осложнений. В представленном обзоре приведены исследования, описывающие взаимосвязь СОАС с такими неврологическими заболеваниями, как церебральный инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, нейродегенеративные и нейромышечные заболевания. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения СОАС во всем мире остается СИПАП-терапия (транслитерация с англ. – CPAP: Continuous Positive Airway Pressure) – лечение путем создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях. При сочетании неврологической патологии с СОАС добавление СИПАП-терапии к основному медикаментозному лечению часто оказывает статистически значимый положительный эффект на течение и прогноз неврологического заболевания.

Ключевые слова: обзор литературы, синдром обструктивного апноэ сна, патогенез синдрома обструктивного апноэ сна, нейромышечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, СИПАП-терапия.

Для цитирования: Лавреникова К.И., Елфимова Е.М., Михайлова О.О. и др. Психоневрологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190508

Review

Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome

Karina I. Lavrenikova^{✉1}, Evgeniia M. Elfimova², Oksana O. Mikhailova², Narine T. Khachatryan², Vera I. Fedorova², Aleksandr Yu. Litvin^{2,3}, Irina E. Chazova²

¹City Clinical Hospital №2 "Sosnovaia roshcha", Kaluga, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉karina1606@rambler.ru

Abstract

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is one of the most frequent forms of sleep-disordered breathing. Increase of risk of development and progressing of most cardiovascular disorders is typical for this condition. In clinical presentation manifestations from nervous system such as severe daytime sleepiness, cognitive decline, anxiety and depressive disorders often predominate. OSAS occurs in most widespread neurologic disorders, at present a lot of studies emerge describing its interconnections. On the one hand, sleep-related breathing disorders are often a risk factor for neurological disorders and may complicate their flow; on the other hand, they are often the result of nerve diseases. Intermittent hypoxia that develops against the background of breathing disorders plays a key role in the pathophysiology of cardiovascular and neurological complications. Article presents existing studies that describe the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and neurological diseases such as cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, neurodegenerative and neuromuscular diseases. At the present time, CPAP therapy remains the gold standard for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome throughout the world. When neurological pathology is combined with the syndrome of obstructive sleep apnea, the addition of CPAP therapy to the main drug treatment often has a statistically significant positive effect on the course and prognosis of neurological diseases.

Key words: overview, obstructive sleep apnea syndrome, pathogenesis of obstructive sleep apnea, neuromuscular diseases, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, CPAP-therapy.

For citation: Lavrenikova K.I., Elfimova E.M., Mikhailova O.O. et al. Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190508

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – наиболее распространенная в популяции форма нарушений дыхания во сне, часто остающаяся недиагностированной. Это состояние характеризуется наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости [1]. Диагноз СОАС ставят в случае, если эпизоды апноэ длятся более 10 с, а число эпизодов нарушения дыхания за 1 ч сна (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ) больше либо равен 5. Легкую степень тяжести СОАС определяет ИАГ от 5 до 14, среднюю степень – от 15 до 29 и тяжелую – от 30 и выше эпизодов апноэ/гипопноэ в час.

Распространенность СОАС составляет 5–7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% [2].

В последние годы в клинической практике большую актуальность эта проблема приобрела в связи с тем, что накапливаются многочисленные данные о роли СОАС в развитии сердечно-сосудистой патологии и об увеличении риска развития фатальных осложнений. В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска для большого количества сердечно-сосудистых заболеваний. Давно доказана связь между наличием СОАС и артериальной гипертензией [3]. В некоторых исследованиях отмечена большая частота встречаемости ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [4] и сахарного диабета 2-го типа [5] у больных с нарушениями дыхания во время сна, а адекватное лечение СОАС сопровождается снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает положительное влияние на их течение [6].

СОАС является мультифакторным заболеванием: анатомические особенности, которые ведут к сужению верхних

дыхательных путей, ожирение, возраст и генетические факторы влияют на развитие СОАС.

В нормальном дыхательном цикле вдох начинается после того, как диафрагма и вспомогательная дыхательная мускулатура увеличивают отрицательное внутригрудное давление, впуская воздух в грудную клетку. Отрицательное внутригрудное давление вызывает спадение верхних дыхательных путей. Чтобы противостоять коллапсу дыхательных путей, через центральный дыхательный центр активируются мышцы-дилататоры глотки. Время после выдоха и до начала вдоха, еще до того, как дилататоры глотки откроют просвет верхних дыхательных путей, является самым уязвимым для коллапса [7].

Механорецепторы, расположенные в носоглотке, ротоглотке, гортаноглотке, грудной стенке, передают в головной мозг информацию о давлении, потоке воздуха, температуре и мышечном тоне. Во время эпизодов апноэ и гипопноэ дистальные рецепторы в верхних дыхательных путях реагируют на обструкцию и получают информацию об изменении давления. Рецепторные нарушения могут носить первичный и вторичный характер. Первичный сенсорный дефицит проявляется тем, что у некоторых людей чувствительность механорецепторов изначально снижена. Считается, что вторичный рецепторный дефицит развивается в результате храпа и повреждения периферических рецепторов.

Являются ли расстройства чувствительности причиной или следствием СОАС, пока до конца не ясно. Но роль сенсорных нарушений при этом заболевании остается очевидной [8].

Поражение двигательных нейронов верхних дыхательных путей также может играть роль в возникновении СОАС [9]. Во время бодрствования у больных с СОАС мышцы-дилататоры глотки держат мягкие ткани верхних дыхательных путей в тоне, предотвращая их спадение. Во время сна напряжение этих мышц заметно снижается, и дыхательные пути не всегда могут противостоять отрицательному внутригрудному давлению, развивается коллапс. Существует две основные группы мышц, поддерживающие глотку в открытом состоянии: подбородочно-язычная мышца и мышцы мягкого неба. Они же способствуют коллапсу верхних дыхательных путей при сниженном мышечном тоне или дискоординации мышц глотки во время сна [10]. Больные могут иметь и сопутствующие патологические состояния, влияющие на функциональное состояние мышц, например, нейромышечные заболевания. На фоне СОАС под действием вибрации и травматизации в мышцах развиваются отек и воспаление, результатом которого становится избыточное образование соединительной ткани [11].

R. Fogel и соавт. сравнили активацию подбородочно-язычной мышцы во время бодрствования у больных с СОАС и у здоровых лиц и обнаружили, что у первых она более реактивна [12]. Предположительно, это является проявлением компенсаторного механизма у больных с СОАС, поддерживающего открытым просвет верхних дыхательных путей во время бодрствования. Более узкие и склонные к спадению дыхательные пути больных с СОАС требуют большей активности дилататоров глотки для поддержания просвета дыхательных путей во время бодрствования [13].

Возникновение эпизода апноэ или гипопноэ ведет к снижению уровня сатурации крови, что вызывает ЭЭГ-активации и увеличивает тонус мышц верхних дыхательных путей. Эти события проявляются возникновением α -ритма, характерного для бодрствования. Эти активации часто провоцируют переход из глубоких фаз сна в более поверхностные, что особенно актуально для фазы сна с быстрым движением глаз (БДГ), когда мышечный тонус максимально ослаблен, а нарушения дыхания наиболее выражены. При длительно существующем СОАС наблюдается редук-

ция подобных активаций мозга, что увеличивает продолжительность и количество эпизодов апноэ/гипопноэ [14].

Существует ряд исследований, посвященных изучению возбудимости головного мозга при СОАС. В одной из методик для ее измерения используют вызванные потенциалы (ВП), связанные с дыханием, т.е. ответы коры головного мозга на возрастающую нагрузку, вызванную усиленной дыхательной экскурсией. Такие ВП применялись для описания и сравнения активации головного мозга в различных фазах сна и во время бодрствования. Изучая ВП, ученые пришли к выводу, что у больных с СОАС во время эпизодов апноэ и гипопноэ требуется более сильная дыхательная экскурсия для возникновения активации головного мозга. Также данная категория больных демонстрирует более слабый ответ головного мозга на окклюзию дыхательных путей, по сравнению со здоровыми людьми [15]. L. Afifi и соавт. в своем исследовании также отметили снижение амплитуды ответных сигналов коры головного мозга при окклюзии верхних дыхательных путей у больных с СОАС [16]. Таким образом, СОАС ослабляет защитные механизмы организма, направленные на поддержание нормального дыхания во время сна.

Другим механизмом, тормозящим своевременное открытие верхних дыхательных путей в ответ на эпизод нарушения дыхания, является интермиттирующая гипоксия, развивающаяся на фоне эпизода апноэ/гипопноэ во сне. Высокие концентрации углекислого газа в крови увеличивают чувствительность хеморецепторов, что ведет к последующему торможению сигнала, передаваемого в дыхательный центр, в результате чего просвет дыхательных путей своевременно не открывается [17].

Различные неврологические заболевания могут сопровождаться или осложняться наличием СОАС в результате поражения как центральных, так и периферических нервных структур.

Показано, что СОАС является независимым фактором риска для развития инсульта, так как вызывает гипоксемию, гиперкапнию, фрагментацию сна, колебания внутригрудного давления и симпатическую активацию, изменяющую тонус артерий и мозговой кровотока [18]. Также СОАС вызывает эндотелиальную дисфункцию, артериальную гипертензию, влияет на метаболизм липидов, увеличивая уровень лептина [19] и снижая толерантность к глюкозе [20]. Подобные изменения в обмене веществ способствуют ожирению, которое само по себе является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании The Wisconsin Sleep Cohort Study обнаружено, что у больных с ИАГ >15 событий в час риск впервые возникшей гипертонии в течение 4 лет увеличивался в 3 раза [21]. По данным ультразвукового исследования, у больных с СОАС толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий была на 50% выше, чем в контрольной группе [22].

По данным одного из метаанализов, распространенность СОАС при ишемических, геморрагических инсультах и транзиторных ишемических атаках составляет от 30 до 80% [23]. По результатам отечественного исследования в госпитальной популяции 36% больных с инсультом имеют диагноз СОАС по сравнению с 18% лиц группы сравнения без сосудистой мозговой патологии [24].

Развитие апноэ при церебральном инсульте связывают как с непосредственным повреждением мотонейронов, участвующих в поддержании просвета верхних дыхательных путей (при поражении ствола мозга), так и с нарушением их координированной деятельности при полушарных поражениях. В одном из исследований на фоне СИПАП-терапии снижение среднесуточных цифр систолического артериального давления на 2,5 мм рт. ст. коррелировало со снижением риска развития инсульта на 20% [25]. Лечение СОАС также улучшает качество жизни у больных с инсультом [26].

F. Valham и соавт. провели 10-летнее наблюдение за группой больных с ишемической болезнью сердца с СОАС (ИАГ $\geq$ 5) из 392 человек. Было показано, что инсульт развился у 47 (12%) больных, а СОАС являлся независимым фактором риска у данной группы больных. Таким образом, больные с СОАС (ИАГ $\geq$ 5) и ишемической болезнью сердца имели более высокий риск инсульта по сравнению с контрольной группой (ИАГ $<$ 5); $p < 0,001$ [27].

Нельзя не упомянуть и о связи СОАС с таким распространенным на сегодняшний день заболеванием, как эпилепсия. Распространенность СОАС среди больных эпилепсией по данным литературы составляет 10% [28]. Нередко у больных эпилепсией припадки возникают в ночное время. У некоторых больных эпилепсией СОАС может не только провоцировать приступы, но и являться причиной рефрактерности эпилепсии [29]. Примерно 1/3 больных рефрактерной эпилепсией имеют ИАГ $>$ 5 [30]. Эффективное же лечение СОАС у больных эпилепсией позволяет уменьшить частоту приступов [31]. В одном из исследований среди больных с СОАС и эпилепсией на фоне СИПАП-терапии приступы ушли полностью у 40% больных [32]. Ночные приступы лучше всего отвечают на лечение, так как наиболее часто возникают во время перехода из одной фазы сна в другую, в связи с чем уменьшение фрагментации сна снижает риск их возникновения [33].

Большинство препаратов, используемых при лечении эпилепсии, могут усугублять тяжесть СОАС. Вальпроаты, вигабатрин и габапентин способствуют увеличению массы тела, а ожирение – хорошо известный фактор риска для СОАС [34]. С одной стороны, бензодиазепины и барбитураты подавляют чувствительность организма к развивающейся гипоксии за счет уменьшения продукции свободных радикалов, снижения внутричерепного давления, стабилизации липосомальных мембран и увеличения центрального перфузионного давления, с другой – эти лекарственные средства снижают тонус мускулатуры верхних дыхательных путей [35].

Нередко нарушения дыхания во сне диагностируются при нейромышечных заболеваниях, так как большинство из них поражает дыхательную мускулатуру. Вся скелетная мускулатура в БДГ-фазе сна имеет минимальный тонус. Диафрагма же играет ведущую роль в дыхании в этой фазе, поэтому поражение ствола головного мозга, диафрагмального нерва или самой мышцы может приводить к нарушениям дыхания. БДГ-фаза сна может часто прерываться или практически отсутствовать, чтобы не допустить тяжелой дыхательной недостаточности. Но роль СОАС при нейромышечных заболеваниях невелика, так как намного чаще при этих заболеваниях встречаются центральные апноэ [36].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, указывающих на связь СОАС и ряда психических расстройств. Такие симптомы, как сонливость, раздражительность, тревога и депрессия, возникающие на фоне СОАС, способны маскировать или утяжелять проявления различных психических заболеваний [37].

В исследовании, проведенном с участием 8704 больных с СОАС, панические атаки встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе [38]. С. Reynolds и соавт. установили, что 20% больных с СОАС имеют или имели в прошлом эпизоды депрессивных состояний [39].

Расстройства дыхания во сне могут сопутствовать шизофрении. В нескольких небольших исследованиях оценивалась распространенность СОАС среди больных шизофренией, которая составила от 15 до 48% [40]. Беря во внимание тот факт, что ожирение является фактором риска СОАС, нужно отметить, что при шизофрении оно встречается в два раза чаще, чем в популяции, следовательно, риск развития СОАС гораздо выше, чем в общей популяции [41, 42].

С возрастом увеличивается частота нейродегенеративных заболеваний. Нейродегенеративный процесс затраги-

вает чувствительные и моторные составляющие рефлекса верхних дыхательных путей, создавая условия для развития СОАС [9]. Так, недавние исследования показали связь между СОАС и когнитивными нарушениями [43]. У пациентов с болезнью Альцгеймера была выявлена связь между беспокойством и нарушением дыхания во сне [44]. При этом заболевании показана роль интермиттирующей гипоксии в увеличении экспрессии генов, ответственных за воспаление и клеточный апоптоз [45]. Также гипоксия активирует β -секретазу (англ. – β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE-1), ответственную за расщепление амилоидного белка-предшественника с образованием β -фрагмента и ускорение его накопления в центральной нервной системе. В серии экспериментов на животных создание интермиттирующей гипоксии приводило к апоптозу нервных клеток в области СА1 гиппокампа, ответственной за память, страдали фронтотемпоральная область коры, мозжечок, ствол и лимбическая система [46]. D. Gottlieb и соавт. обнаружили, что наличие аллеля APOE ϵ 4 увеличивает риск развития СОАС у больных в возрасте до 65 лет [47]. Существуют данные о связи данного аллеля с развитием болезни Альцгеймера [48]. Кроме того, наличие APOE ϵ 4 определяет более тяжелые нарушения памяти при СОАС [49]. Гипоксия способна увеличивать фосфорилирование тау-белка [50], влияющего на проницаемость гематоэнцефалического барьера, активацию провоспалительных факторов и образование свободных радикалов, что способствует процессам дегенерации нервных волокон [51].

Эффект СИПАП-терапии может быть малозаметным у пациентов с выраженной деменцией. Однако у больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями СИПАП-терапия способна улучшить клиническую картину.

К нейродегенеративным заболеваниям относится также мультисистемная атрофия, которая проявляется паркинсоническими, мозжечковыми и пирамидными расстройствами. При мультисистемной атрофии СОАС встречается чаще, чем центральное апноэ, его распространенность варьирует от 15 до 37% [52]. Визуализация верхних дыхательных путей у данной категории больных при помощи фиброоптоволоконна в условиях медикаментозного сна показывает сужение дыхательных путей на уровне голосовых связок, корня языка и мягкого неба у 11 (55%) из 20 больных и наличие флотирующего надгортанника (состояние, в котором надгортанник засасывается в голосовые щели во время вдоха) [53]. Все это связано с наличием дисфункции мышц и похоже на изменение, развивающиеся при болезни Паркинсона (БП).

Достаточно хорошо изучен СОАС при БП. Нарушения сна при БП начинают возникать на ранних стадиях заболевания и наблюдаются примерно у 74–98% больных [54, 55]. На сегодняшний день нет однозначных исследований, утверждающих, что СОАС более распространен среди больных с БП, чем в общей популяции (при условии, что группы сопоставимы по полу, возрасту и расе). Именно для установления связи СОАС с БП был проведен метаанализ [56]. Результаты метаанализа показали, что существует связь между БП и снижением распространенности СОАС. Поскольку ожирение является сильнейшим фактором риска для СОАС [57], то наиболее вероятно, что полученные в метаанализе данные связаны с более низким индексом массы тела у больных с БП в сравнении с контрольной группой [54]. Учитывая малочисленность исследований, включенных в метаанализ, требуется проведение дополнительных крупномасштабных работ, направленных на оценку связи БП и СОАС. В качестве особенности больных с СОАС и БП следует отметить более низкий индекс десатурации и более высокие значения минимальной сатурации [54] по сравнению с больными только с СОАС. Интересен факт, что при СОАС и БП установлено отсутствие корреляции между выраженностью дневной сонливости и величиной ИАГ [58].

Ряд исследований демонстрируют уменьшение обструкции верхних дыхательных путей у больных с БП на фоне приема леводопы [59], однако требуются и другие исследования для подтверждения этого факта.

Другие заболевания нервной системы, сопровождающиеся поражением мотонейронов, участвующих в процессах поддержания просвета верхних дыхательных путей во время сна, также могут сопровождаться эпизодами обструкции. Часто выявляется СОАС у больных бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди, дистрофической миотонией. При этих формах патологии важная роль отводится нарушению координированной сократительной активности мышц-дилататоров верхних дыхательных путей в цикле вдоха-выдоха. Описаны случаи обструктивных апноэ во сне при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, сирингомиелия, опухолевые и паранеопластические поражения центральной нервной системы, при некоторых формах миопатий и миастении [60].

Для лечения СОАС используют как этиотропный, так и патогенетические подходы. Рекомендуется по возможности устранять причину СОАС, если ее удается выявить или заподозрить. Получены превосходные результаты в отношении уменьшения числа обструктивных апноэ во сне на фоне снижения избыточной массы тела с помощью диеты или иных методов [61]. По данным одного из мета-анализов [62], при снижении массы тела на 9–18% удавалось добиться уменьшения ИАГ на 30–75%. Главным недостатком различных диет, используемых для снижения массы тела, является ее восстановление после окончания курса лечения и, соответственно, возврат к тому же уровню дыхательных нарушений. Этиотропная терапия неврологической патологии (насколько это возможно) нередко сопровождается улучшением показателей дыхания во сне при восстановлении после инсульта [63], назначении препаратов для лечения миастении.

«Золотым стандартом» лечения СОАС является СИПАП-терапия, которая устраняет нарушения дыхания обструктивного характера во время сна и улучшает насыщение крови кислородом, восстанавливает архитектуру сна. Все это способствует уменьшению дневной сонливости, улучшению нейрокогнитивных функций и качества жизни, снижает сердечно-сосудистый риск [64, 65]. В контролируемых рандомизированных исследованиях было показано снижение дневной сонливости и улучшение когнитивных функций [66]. В особенности СИПАП-терапия улучшает общие нейрокогнитивные функции: внимание, конструктивные способности, функцию лобной доли [67], долговременную память, зрительную память и скорость обработки информации [68].

При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода крайне высока – пациент практически сразу же ощущает исчезновение симптомов сонливости, утренней головной боли, перестает задыхаться, исчезает никтурия. С течением времени отмечаются положительные сдвиги лабораторных (уровень соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикоидов) и инструментальных (уровень артериального давления) показателей [69]. Недостатком такой терапии является ее «поддерживающий», а не излечивающий характер – через несколько дней после прекращения использования прибора все симптомы и проявления СОАС возобновляются. Поэтому пациенты должны использовать прибор в течение всей жизни, 5–7 раз в неделю, не менее 4 ч за ночь [70]. Соблюдение подобного режима говорит о приверженности, что сказывается на результатах лечения.

Неврологические аспекты патофизиологии СОАС до сих пор до конца не изучены, однако уже проведено достаточно большое количество исследований, чтобы судить о влиянии нарушений дыхания во сне на центральную и периферическую нервную систему. Также установ-

лен и ряд механизмов, приводящих к развитию или утяжелению симптомов СОАС на фоне поражения нервных волокон. Существующие на сегодняшний день исследования о взаимосвязи СОАС и различных неврологических заболеваний, несомненно, требуют продолжения и тщательного анализа в будущем, что ставит новые задачи перед учеными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Guilleminaut C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–8.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289–95.
- Sert Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010; 131: 196–205.
- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22 (1): 156–60.
- Jean-Louis G, Brown CD, Zizi F et al. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; PMID: PMC4234108.
- Horner RL et al. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J Physiol* 1991; 436: 15–29.
- Kimoff RJ et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 250–5.
- Broderick M, Guilleminaut C. Neurological Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *Stanford University Sleep Medicine Program. Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 44–57. DOI: 10.1196/annals.1444.003
- Fogel RB et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol* 2005; 564 (Part. 2): 549–62.
- Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 147: 263–72.
- Fogel RB et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2025–30.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Part. 1): 1880–7.
- Berry RB et al. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest* 1996; 109: 1490–6.
- Webster KE, Colrain IM. Multichannel EEG analysis of respiratory evoked-potential components during wakefulness and NREM sleep. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1727–35.
- Affifi L, Guilleminaut C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136: 221–34.
- Deacon NL, Catcheside PG. The role of high loop gain induced by intermittent hypoxia in the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2015; 22: 3–14.
- Yaggi HK et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
- Taheri S, Lin L, Austin D et al. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med* 2004; 1 (3): e62.
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–9.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
- Drager LF et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–12.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (2): 131–7.
- Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю. и др. Расстройства дыхания во сне при мозговом инсульте. *Инсульт*. 2002; 5: 22–6. [Poluektov M.G., Bakhrevskii I.E., Koshelev I.Yu. et al. Rasstroistva dykhaniia vo sne pri mozgovom insult'e. *Insult*. 2002; 5: 22–6 (in Russian).]
- Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 157–73.
- Sandberg O et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–4.
- Valham F, Moore T, Rabben et al. Increased Risk of Stroke in Patients With Coronary Artery Disease and Sleep Apnea. *Circulation* 2008; 118: 955–60.

28. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: Frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003; 44: 836–40.
29. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002–7.
30. Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology* 1997; 48: 1389–94.
31. Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (11): e168–e171.
32. Vaughn BV et al. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. *Seizure* 1996; 5: 73–8.
33. Lugaresi E et al. Staging of heavy snorers' disease. A proposal. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 590–4.
34. Kanemura H, Sano F, Maeda Y et al. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: A pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012; 21 (7): 496–500.
35. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3 (3): 118–25.
36. Culebras A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurol Clin* 2005; 23: 1209–23.
37. Krahn LE. Psychiatric disorders associated with disturbed sleep. *Semin Neurol* 2005; 25: 90–6.
38. Su VY-F, Chen Y-T, Lin W-Ch et al. Sleep Apnea and Risk of Panic Disorder. *Ann Fam Med* 2015; 13 (4): 325–30.
39. Reynolds CF, Kupfer DJ, Mceachran AB et al. Depressive psychopathology in male sleep apnoeics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 287–90.
40. Kalucy MJ, Grunstein R, Lambert T, Glozier N. Obstructive sleep apnoea and schizophrenia – a research agenda. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 357–65.
41. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 8–11.
42. Boufidis S, Kosmidis MH, Bozikas VP et al. Treatment outcome of obstructive sleep apnea syndrome in a patient with schizophrenia: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 305–10.
43. Spira AP et al. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 45–50.
44. Gehrman PR et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 426–33.
45. Liu Q, Li J, Jubair Sh et al. Sparstolonin B Attenuates Hypoxia-Induced Apoptosis, Necrosis and Inflammation in Cultured Rat Left Ventricular Tissue Slices. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28 (5): 433–9.
46. Fung SJ, Xi MC, Zhang JH et al. Apnea promotes glutamate-induced excitotoxicity in hippocampal neurons. *Brain Res* 2007; 1179: 42–50.
47. Gottlieb DJ, De Stefano AL, Foley MS et al. APOE ε4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea. The Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004; 63 (4): 664–8.
48. Liu Ch-Ch, Kanekiyo T, Xu H et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (2): 106–18.
49. Nikodemova M, Finn L, Mignot E et al. Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ε4 carriers. *Sleep* 2013; 36 (6): 873–80.
50. Daulazati MA. Death by a Thousand Cuts in Alzheimer's Disease: Hypoxia – The Prodrome. *Neurotoxic Res* 2013; 24: 216–43.
51. Zhang X, Weidong L. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2010; 223: 299–303.
52. Ferini-Strambi L, Marelli S. Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14 (5): 464–73.
53. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H et al. Daytime hypoxemia, sleep-disorder breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64: 856–61.
54. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005; 20: 1413–8.
55. Нодель М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: расширение возможностей терапии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)* 2013; 1: 33–8. [Nodel M.R. Narusheniia sna pri bolezni Parkinsona: rasshirenie vozmozhnostei terapii. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)* 2013; 1: 33–8 (in Russian).]
56. Zeng J, Wei M, Li T et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82091.
57. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.00587.2005
58. Yong MH, Fook-Chong S, Pavanni R et al. Case Control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: 22511.
59. Vincken WG, Darauay CM, Cosio MG. Reversibility of upper airway obstruction after levodopa therapy in Parkinson's disease. *Chest* 1989; 96: 210–2.
60. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. [Vein A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. The syndrome of sleep apnea and other breathing disorders associated with sleep: clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Eidos Media, 2002 (in Russian).]
61. Schwartz A, Gold A, Schubert N et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494–8.
62. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19 (2): 104–15.
63. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Crit Care Med* 2000; 161: 375–80.
64. Engleman HM et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572–5.
65. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea: Data From a Randomized Controlled Trial. *Sleep* 2008; 31 (11): 1551–8.
66. Bedard MA et al. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15: 330–41.
67. Naegele B et al. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21: 392–7.
68. Lim W et al. Neuropsychological effects of 2 week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 380–6.
69. Iftikhar IH, Khan MF, Magalang UJ et al. Meta-analysis: Continuous Positive Airway Pressure Improves Insulin Resistance in Patients with Sleep Apnea without Diabetes. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (2): 115–20.
70. Бабак С.Л., Белов А.М., Бузунов Р.В. и др. Лечение синдрома апноэ во сне постоянным положительным давлением в воздухоносных путях. Пульмонология. 1997; 2: 86–92. [Babak S.L., Belov A.M., Buzunov R.V. et al. Lechenie sindroma apnoe vo sne postoiannym polo-zhitel'nyim davleniem v vozdukhonostnykh putiakh. *Pul'monologiya*. 1997; 2: 86–92 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лавреникова Карина Ивановна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, ГБУЗ КО «ГКБ №2 "Сосновая роща"». E-mail: karina1606@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6895>

Ефимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Михайлова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Хачатрян Нарине Тиграновна – ординатор отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-9665>

Федорова Вера Ивановна – д-р мед. наук, врач-невролог ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6724>

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Karina I. Lavrenikova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №2 "Sosnovaia roshcha". E-mail: karina1606@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6895>

Evgeniia M. Efimova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Oksana O. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Narine T. Khachatryan – Clinical Resident, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-9665>

Vera I. Fedorova – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6724>

Aleksandr Yu. Litvin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology – National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.10.2019