

ГЛАВА 1. ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА

А.М. Белов

CHAPTER 1. OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Alexander M. Belov

Нарушения дыхания во время сна представляют широко распространенную и важную клиническую проблему. Наиболее частыми и изученными из таких расстройств являются обструктивные нарушения дыхания, в основе которых лежит нарушение проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) за счет их сужения во время сна, что и определяется термином «обструкция». Следует отметить, что при обструктивных нарушениях дыхания сохраняются нейрональные респираторные импульсы и активность респираторных мышц, однако воздушный ороназальный поток дыхания лимитирован степенью обструкции.

В зависимости от степени обструкции ВДП и клинических проявлений выделяют:

- обструктивные апноэ – полный коллапс ВДП с прекращением ороназального потока дыхания.
- обструктивные гипопноэ – частичное спадение ВДП с явным снижением ороназального потока;
- реакции активации при электроэнцефалографии (ЭЭГ), обусловленные респираторными усилиями, – снижение проходимости ВДП, приводящее к нарастающим респираторным усилиям и последующему кратковременному «пробуждению» мозга (реакции ЭЭГ-активации) для нормализации дыхания.

Поскольку все данные виды обструктивных нарушений дыхания имеют близкие клинические последствия, то в настоящее время их совместно включают в диагностические критерии обструктивного апноэ сна (ОАС), который при наличии клинических проявлений определяют термином «синдром обструктивного апноэ сна» (СОАС). ОАС – это циклически повторяющиеся на протяжении сна обструктивные события. Общепринятым стандартом в оценке их частоты является индекс обструктивных событий, т. е. количество таких событий на каждый час сна или периода исследования, если не проводится регистрация процесса сна. В настоящее время используются следующие индексы:

- индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) = (апноэ + гипопноэ) × 60 : время сна (или исследования) в минутах. Нормативное значение составляет < 5 событий/час (соб./ч).
- индекс респираторных событий = (апноэ + гипопноэ + реакции ЭЭГ-активации, обусловлен-

ные респираторными событиями) × 60 : время сна в минутах. Нормативное значение также < 5 соб./ч.

Патогенез

Патогенез ОАС – комплексное взаимодействие различных факторов, включающее изменение анатомии ВДП, индивидуальные особенности респираторной регуляции и рефлексов в сочетании с рядом специфических воздействий, обусловленных процессом сна. Спектр данных сочетаний определяет различные фенотипы. Следует понимать, что ведущим фактором является процесс сна, в ходе которого и возникают данные расстройства. Поэтому возможность регистрации и анализа процесса позволяет наиболее объективно отражать и контролировать нарушения дыхания во время сна.

Размер верхних дыхательных путей

Посредством различных методов визуализации выявлено уменьшение размеров ВДП при ОАС [1]. При этом преобладает сужение просвета дыхательных путей (ДП) в латеральном направлении. Оценка динамики ВДП в период сна при ОАС, проведенная с помощью компьютерной томографии, показала наименьший размер их поперечного сечения в конце выдоха, что указывает на максимальную склонность к коллапсу в этот период дыхательного цикла [2].

Просвет ВДП может быть сужен за счет костных изменений, таких как ретрогнатия [3], или увеличения объема мягких тканей (язык, латеральная стенка глотки) [4]. Результаты исследований свидетельствуют о половых различиях в анатомии ВДП. Длина фарингеальных воздушных путей и площадь поперечного сечения мягкого неба у мужчин больше, чем у женщин, что, вероятно, является причиной большей склонности их к коллапсу [5]. Кроме того, тракционное воздействие трахеи влияет на просвет ВДП, поэтому его сужение происходит у пациентов с ожирением при уменьшении легочных объемов в лежачем положении [6, 7].

Коллаптоидность верхних дыхательных путей

Вследствие отсутствия жесткого каркаса ВДП склонны к коллапсу. Причина заключается в двой-

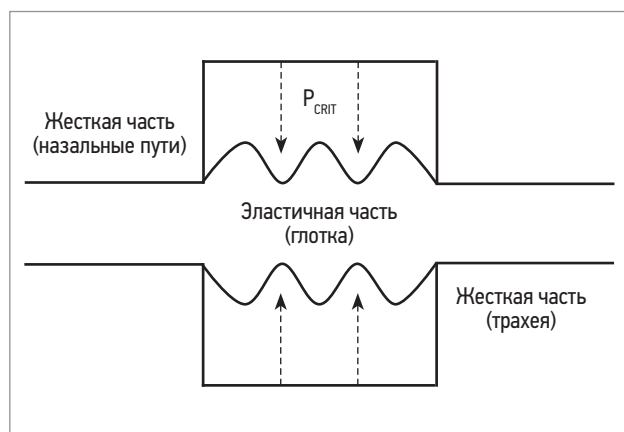


Рис. 1. Резистор Старлинга

ственной функции глотки: участия в акте глотания и поддержании просвета ДП. Для оценки соотношения «давление—поток» в ВДП используется модель резистора Старлинга (рис. 1).

Склонность к коллапсу оценивается по величине давления, необходимого для сжатия эластичной части резистора (P_{CRIT}). P_{CRIT} измеряется во время сна посредством изменений внутрифарингеального давления и оценки потока дыхания. Чем более отрицателен уровень P_{CRIT} , тем менее ВДП склонны к коллапсу. Исследования показывают континуум коллаптоидности ВДП. У пациентов с нормальным дыханием P_{CRIT} составляет < -10 см вод. ст., у пациентов с храпом — в диапазоне от -10 до -5 см вод. ст., у пациентов с обструктивными гипопноэ — в пределах от -5 до 0 см вод. ст., у больных с обструктивными апноэ $P_{CRIT} > 0$ см вод. ст. [8–10]. Данные значения P_{CRIT} отражают пассивные механические свойства ВДП без учета нейромышечной компенсации. Технологии с определением активного P_{CRIT} показали существенное снижение нейромышечной компенсации у пациентов с ОАС [10–11].

Нейромышечные изменения

Сон сопровождается снижением тонической активности мышц ВДП, что приводит к уменьшению их просвета и способствует обструктивным нарушениям дыхания (см. главу 7 «Физиология дыхания во время сна» раздела 2 в томе 1 настоящего руководства). Данное снижение тонической активности является характерной реакцией мышц ВДП на физиологию сна. Одновременно с этим в патогенезе ОАС оценивается само состояние нейромышечного субстрата.

M. genioglossus рассматривается как наиболее важная мышца для поддержания просвета ВДП. Гистологические изменения в данной мышце у пациентов с ОАС свидетельствуют о нейромышечных нарушениях [12]. Игольчатая электромиография орофарингеальных мышц у пациентов ОАС демонстрирует фокальную парциальную денервацию [13], что подтверждается при микроскопии небных тканей [13, 14]. При неинвазивных исследованиях нервной

проводимости у пациентов ОАС выявлена гипоглоссальная мононейропатия [15]. Однако значение денервации орофарингеальных мышц и нейромышечной дисфункции в развитии ОАС противоречиво [16, 17]. Нейромышечная дисфункция ротоглотки может быть патогенетическим звеном ОАС или последствием повторных эпизодов гипоксемии, храпа и других проявлений данного заболевания.

Воспаление верхних дыхательных путей

У пациентов с ОАС отмечается повышенная склонность к воспалительным изменениям в тканях ВДП [18, 19]. Причинами являются травматическое воздействие храпа, оксидативный стресс, кислотный рефлюкс, курение и прием алкоголя. Повышенный уровень воспалительной активности может сопровождаться отечностью и сужением ВДП, приводить к изменениям структуры мягких тканей (например, избыточное отложение коллагена) и их механических свойств, а также отрицательно влиять на мышечную сократимость и способствовать афферентной и эфферентной нейропатии ВДП [19, 20]. В исследованиях было показано, что противовоспалительная терапия с ингаляцией назальных стероидов дает позитивный эффект при легких формах ОАС [21].

Смещение жидкостей

Вертикальное и горизонтальное положение сочетаются с существенными изменениями в распределении жидкостей тела. При переходе в горизонтальное положение объем крови в нижних конечностях быстро уменьшается и жидкость перемещается в грудную клетку, шею и голову [22, 23]. У здоровых лиц без ожирения при компрессии нижних конечностей с помощью специальных медицинских раздуваемых брюк было показано увеличение окружности шеи в сочетании с возрастающим и фарингеальным сопротивлением [24], а также повышение коллаптоидности ВДП [25].

Анализ различных исследований свидетельствует, что смещение жидкостей в горизонтальном положении во время сна может способствовать развитию ОАС, особенно у лиц с сердечной недостаточностью (СН) и отеками нижних конечностей [26]. Величина спонтанного ночного смещения жидкостей у пациентов ОАС без ожирения коррелирует с ИАГ [27]. У пациентов с венозной недостаточностью использование компрессионных чулок для предупреждения аккумуляции жидкости в ногах ассоциируется с существенным уменьшением ночного смещения жидкостей и ИАГ [28]. Поэтому при ведении пациентов ОАС, особенно пожилого возраста и с наличием венозной недостаточности, следует обращать внимание на состояние нижних конечностей и проводить соответствующую терапию.

Нестабильность вентиляции

Для оценки нестабильности вентиляции во время сна используется концепция коэффициента

обратной связи и реакций ЭЭГ-активации во время сна (см. главу 7 «Физиология дыхания во время сна» раздела 2 в томе 1 настоящего руководства). Мышцы ВДП чувствительны к активности респираторной системы, поэтому циклические колебания вентиляционного контроля могут отражаться на активности данной группы мышц. В клинической практике у ряда пациентов учащение расстройств дыхания возникает в период неустойчивого поверхностного сна 1-й стадии. Исследования показывают, что снижение чувствительности респираторной системы при высоком уровне коэффициента обратной связи сопровождается снижением ИАГ [29].

Факторы риска

Развитию ОАС способствует ряд состояний и факторов, которые необходимо учитывать в клинической практике как для своевременной диагностики ОАС, так и для выбора адекватной тактики лечения.

Ожирение

Ожирение — хорошо известный фактор риска развития ОАС. Избыточный вес имеют 58% взрослых лиц с ОАС средней и тяжелой степени [30]. В популяционном исследовании при 8-летнем наблюдении было показано, что увеличение массы тела на 10% прогнозирует увеличение ИАГ на ~ 32%, а снижение веса тела на 10% предопределяет уменьшение ИАГ на 26%. Кроме того, увеличение веса на 10% повышает в 6 раз вероятность развития ОАС средней и тяжелой степени [31]. Влияние изменения веса на ИАГ более выражено у мужчин, чем у женщин [30, 32].

Механизм воздействия ожирения на ОАС обусловлен сужением просвета ВДП за счет отложения жира и снижения тракционных сил вследствие уменьшения легочных объемов (см. главу 7 «Физиология дыхания во время сна» раздела 2 в томе 1 настоящего руководства). Следует отметить, что ожирение и ОАС сопровождаются оксидативным стрессом и системным воспалительным ответом, поэтому сочетание данных состояний может вести к усилению этих эффектов и их последствий [33].

В клинической практике необходимо учитывать, что ожирение не всегда сочетается с ОАС. Многие пациенты с ожирением не имеют ОАС, и у ~ 1/3 лиц с ОАС нет ожирения. Поэтому адекватная диагностика — обязательное условие для правильной тактики лечения.

Анатомические аномалии верхних дыхательных путей

Применение современных количественных имидж-технологий позволило выявить существенные отличия в краниофациальных структурах и в мягких тканях ВДП у пациентов с ОАС. Аномалии, способствующие ОАС, включают выраженные краниофациальные нарушения, как, например, при синдроме Пьера Робена [34], аденотонзиллярную гипертрофию, орофарингеальные злокачественные новообразова-

ния [35], макроглоссию и акромегалию [36]. В одном из исследований при акромегалии ОАС было выявлено у 78,1% пациентов, при этом у 62,5% — средней и тяжелой степени [37]. Поэтому при осмотре врач должен осмотреть полость рта и оценить краниофациальные структуры и носовое дыхание.

Гравитация, позиция тела

В положении на спине, когда язык оказывается наверху, воздействие гравитации будет сопровождаться наиболее выраженным изменением просвета ВДП, что может привести к увеличению ИАГ и ухудшению оксигенации крови. Позиционное ОАС определяют, как увеличение ИАГ в 2 раза в положении на спине по сравнению с показателями в положении на боку [38]. Позиционный компонент обычно более выражен при легких и средних степенях тяжести ОАС [39]. Динамика ИАГ в зависимости от положения пациента может быть полезна при выборе адекватной терапии.

Генетические факторы

ОАС — заболевание с наследственной предрасположенностью. Исследования в различных популяциях показывают семейную склонность к ОАС. Вероятность развития заболевания у лиц, состоящих в первой степени родства к пациентам с ОАС, в 2 раза выше по сравнению со здоровыми лицами [40–42]. Поэтому семейный анамнез с вопросами о храпе и других симптомах ОАС должен быть рутинным элементом общего осмотра пациента.

Наследственность объясняет ~ 1/3 вариаций ИАГ с существенным влиянием ожирения, к которому также имеется наследственная предрасположенность [43, 44]. Другие наследуемые признаки, предрасполагающие к развитию ОАС, включают краниофациальную морфологию и вентиляционный контроль. Семейные внешние факторы, например физическая активность, режим и особенности питания, также могут способствовать возникновению ОАС. К настоящему времени в генетических исследованиях не идентифицированы какой-либо конкретный ген или гены, ответственные за наследственность ОАС.

Эндокринные нарушения

ОАС выявляют у 25–35% пациентов с нелеченым гипотиреозом [45, 46]. Предрасположенность к развитию ОАС у этих пациентов может быть обусловлена повышенным отложением в тканях ВДП мукополисахарида и протеина, а также нейропатией мышц ВДП и изменениями центрального респираторного контроля. У многих пациентов заместительная гормональная терапия дает позитивный эффект, хотя могут сохраняться остаточные обструктивные респираторные нарушения во время сна. Нарушения дыхания во время сна с преобладанием обструктивных расстройств обнаруживают у ~ 70% пациентов с акромегалией [47]. Сужение ВДП обусловлено отложением глюкозамина, коллагена и отеком мягких

тканей в сочетании с костными изменениями [48]. Коррекция эндокринных нарушений при акромегалии приводит к переменным улучшениям, но часто требуется дополнительная терапия положительным давлением в ВДП [46]. ОАС выявляют у 70% женщин с синдромом поликистоза яичников [49]. Возможные механизмы развития включают гормональные изменения с относительным избытком андрогенов и центральное ожирение. Врачи, лечащие пациентов с данными эндокринными нарушениями, должны знать клинические проявления ОАС и в случае необходимости направлять больных на консультацию к специалистам по медицине сна.

Курение

В перекрестных эпидемиологических исследованиях была показана связь храпа и ОАС с курением [50, 51], при этом в подгруппе пациентов одного популяционного исследования был отмечен существенный позитивный дозозависимый эффект курения и тяжести ОАС [52]. Вместе с тем имеются и противоположные данные [53], поэтому данный вопрос требует дополнительного изучения. Возможные эффекты курения включают усиление воспаления ВДП и негативное влияние никотина на стабильность процесса сна.

Алкоголь и лекарственные препараты

Алкоголь — хорошо известный фактор, усиливающий храп и отягощающий проявления ОАС. Это может быть обусловлено прямым воздействием алкоголя на дыхательный центр, мышцы ВДП и процесс сна с подавлением реакций активации в ответ на нарушения дыхания во время сна [54]. Аналогичный эффект дают различные транквилизаторы, гипнотики, опиоиды и препараты, используемые при проведении наркоза. Поэтому необходим адекватный контроль при использовании данных средств, особенно у пациентов с тяжелым ОАС.

Эпидемиология

При оценке распространенности ОАС большое значение имеют критерии определения респираторных событий, показатели их частоты и другие проявления, из которых чаще всего учитывают избыточную дневную сонливость. В классическом Висконсинском популяционном исследовании с проведением полисомнографии (ПСГ) лицам в возрасте 30–60 лет ИАГ ≥ 5 соб./ч был выявлен у 9% женщин и 24% мужчин, ИАГ ≥ 15 — у 4% женщин и 9% мужчин, а с учетом дневной сонливости и ИАГ ≥ 5 был диагностирован СОАС у 2% женщин и 4% мужчин [55]. Учитывая спорные вопросы верификации сонливости, вероятно, что заболевание может оставаться не выявленным у многих пациентов. Тем не менее популяционные исследования в большинстве стран показывают, что ОАС в сочетании с дневной сонливостью отмечается у 3–7% мужчин и у 2–5% женщин [56].

Учитывая взаимосвязь ОАС с ожирением, следует полагать, что ранние исследования недооценивают распространенность ОАС в настоящее время. Исследователи Висконсинской когорты опубликовали обновленные данные, согласно которым среди взрослых лиц в возрасте 30–70 лет ~ 13% мужчин и 6% женщин имеют ИАГ ≥ 15 и 14% мужчин и 5% женщин — ИАГ ≥ 5 в сочетании с дневной сонливостью [57].

Эпидемиологические исследования показывают, что ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Этому могут способствовать половые различия в распределении жира, в анатомии ВДП и их коллаптоидности, а также защитный эффект женских половых гормонов, что подтверждается увеличением распространенности ОАС у женщин в ~ 3 раза после менопаузы [58, 59].

Отмечены некоторые этнические различия в распространенности ОАС. Так, ОАС чаще развивается у афроамериканцев моложе 25 лет [60] и старше 65 лет [61]. В нескольких исследованиях показано, что, несмотря на меньшую распространенность ожирения, возникновение ОАС у азиатов аналогично белому населению [62, 63]. Это объясняют особенностью краниофациальных структур этой группы населения.

Распространенность ОАС у взрослых лиц увеличивается с возрастом. Новые исследования в Висконсинской когорте показали, что ИАГ ≥ 15 выявляется у 10% мужчин в возрасте 30–49 лет и у 17% мужчин в возрасте 50–70 лет. Для женщин данные показатели составили 3 и 9% соответственно [57]. Вместе с тем различны мнения экспертов о последствиях ОАС и подходах к терапии у пожилых лиц [64, 65].

При обработке данных, полученных в 17 исследованиях из 16 стран, с использованием в качестве диагностического критерия ИАГ ≥ 5 соб./ч среди лиц в возрасте 30–69 лет ОАС выявлен у 936 млн чел., при этом 425 млн чел. имели ОАС средней и тяжелой степени. Количество лиц с ОАС было максимальным в Китае, далее следовали США, Бразилия и Индия, при этом в некоторых странах распространенность ОАС превышала 50% [66]. Чтобы предупредить негативные воздействия ОАС на здоровье людей и достичь рациональной экономической составляющей, необходимы эффективная диагностика и адекватная терапия.

Клинические проявления

Наиболее характерными жалобами пациентов с ОАС при обращении к специалисту являются интенсивный храп и остановки дыхания во время сна, о которых их информирует обеспокоенный партнер по сну, а также повышенная дневная сонливость, нарушающая желаемый ритм дневной активности. Поскольку заболевание развивается постепенно и все патогномичные явления происходят во время сна, пациенты вынуждены адаптироваться к данным условиям и не осознают степень вреда, наносимого

их здоровью. Обратиться к специалисту чаще всего мотивируют партнеры по сну, близкие или друзья. Информация, полученная от этих лиц, крайне полезна при сборе сомнологического анамнеза.

Храп — один из наиболее частых симптомов ОАС, наблюдающийся у 70–95% пациентов [67]. Несмотря на высокую чувствительность (80%) храпа в диагностике ОАС, отмечена его низкая специфичность (50%) [68]. Отличительными особенностями храпа при ОАС являются интенсивность, регулярность, прерывистость и независимость от положения тела. Часто храп бывает настолько громким, что заставляет супругов спать в разных комнатах, мешает членам семьи и создает проблемы в путешествии поездом и при проживании в одном гостиничном номере. Храп более характерен для лиц мужского пола, но после 50 лет его частота существенно нарастает среди женщин вследствие менопаузы и сопутствующих гормональных изменений [69]. При исследовании 1643 пациентов с постоянным храпом была выявлена статистически значимая корреляция между тяжестью ОАС и интенсивностью храпа [70]. Вследствие травматического воздействия храпа и сопутствующей воспалительной реакции возникают болезненность в глотке и скопление слизи, вынуждающее пациента «прочистить горло» при пробуждении. Такие проявления становятся поводом для обращения к врачу-оториноларингологу.

Остановки дыхания во время сна могут пугать партнеров по сну, которые нередко пытаются разбудить пациента и потому часто страдают инсомнией. Нередко сами пациенты просыпаются по ночам с ощущение удушья и паники. Поскольку обструктивные нарушения дыхания имеют тенденцию к усилению в период сна с быстрыми движениями глаз (*rapid eye movement sleep* — REM), такие пробуждения имеют контекст сновидений с опасностью для жизни: «душат», «тону», «умираю».

Шумные, интенсивные вдохи с проявлениями удушья по ночам, отмечаемые окружающими, обусловлены кратковременными активациями мозга при завершении обструктивных нарушений дыхания и адаптивной попыткой человека компенсировать гипоксемию. Пациенты редко осознают данные явления, поскольку пробуждение неполное и кратковременное. При анализе 6 исследований, в которых оценивалась точность клинических симптомов ОАС, подобные признаки имели низкую чувствительность (52%), но высокую специфичность (84%) [68].

При ОАС вследствие дыхания открытым ртом возникают сухость во рту при пробуждении и желание выпить воды. Никтурия с подъемом в туалет ≥ 2 раз за ночь также является частым симптомом у пациентов с ОАС, однако не включена в рекомендации по диагностике данного заболевания [71], поскольку частыми ее причинами являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы и гиперактивный мочевого пузыря. Возникновение никтурии при ОАС связывают с гипоксемией

[72] и повышенным уровнем натрийуретического пептида вследствие гемодинамических изменений в период обструктивных нарушений дыхания [73]. Никтурия является важным симптомом при первичном осмотре женщин, так как у них проявления ОАС зачастую атипичны [74].

Для пациентов с ОАС характерна повышенная ночная потливость — преимущественно головы и шеи. Этот признак ассоциирован с молодым возрастом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией (АГ) и симптомами инсомнии, причем частота возникновения потливости снижается при лечении ОАС [75]. Во время сна также отмечается повышенная двигательная активность, обусловленная активацией мозга при восстановлении дыхания. При тяжелом ОАС данные движения могут быть очень активными, и пациенты буквально «гуляют по кровати» в период сна.

Инсомния с частыми повторными пробуждениями, ассоциированными с обструктивными нарушениями дыхания во время сна, чаще отмечается у лиц женского пола; такого рода жалобы предъявляют 29,2% пациентов с ОАС [76, 77]. Утренние головные боли, выявляемые у 18% лиц с ОАС [78], характеризуются как возникающее ≥ 15 дней в месяц, имеющие билатеральную локализацию и давящий характер, не сопровождающиеся тошнотой, фотофобией и разрешающиеся в течение 4 ч [79]. Факторы риска подобных проявлений включают женский пол и головные боли в анамнезе, при этом у 90% пациентов ОАС они полностью разрешаются на фоне дыхания с положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — CPAP) [80]. Патогенез утренних головных болей не изучен. Их связывают с гипоксемией, нарушением сна, АГ. У пациентов с ОАС и высокой степенью ожирения утренние головные боли могут быть обусловлены гиповентиляцией.

В ряде исследований показана взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ОАС [81, 82]. В одной из работ ГЭРБ была выявлена у 12,9% пациентов с ОАС, но не коррелировала с тяжестью ОАС, и ночные рефлюксы ассоциировались с ожирением [83]. Возникновение гастроэзофагеального рефлюкса при ОАС происходит вследствие снижения внутригрудного давления, и использование CPAP оказывает позитивное лечебное действие [84, 85]. Факторами риска возникновения ГЭРБ при ОАС являются женский пол, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа и курение [86]. Метаанализ подтверждает статистически значимую взаимосвязь ГЭРБ и ОАС и дает основание полагать, что ГЭРБ может иметь важное значение в патофизиологии ОАС [87].

Избыточная дневная сонливость, определяемая как склонность заснуть в нежелательных ситуациях в часы нормального бодрствования, — кардинальный дневной симптом ОАС [88]. Избыточная дневная сонливость может развиваться постепенно и не восприниматься пациентом. Пациенты чаще жалуются

на утомляемость, усталость и снижение энергичности, чем на ощущение сонливости (57, 61, 62 и 47% соответственно). Когда просят выбрать наиболее подходящее описание состояния, то большинство пациентов из всех вариантов выбирают снижение энергичности (40%), а сонливость отмечают только ~ 22%. Данные симптомы ассоциированы с женским полом и слабо зависимы от объективной оценки сонливости и тяжести ОАС [89]. Избыточная дневная сонливость не только негативно влияет на пациента, но также нарушает семейные, рабочие и социальные взаимоотношения, снижает когнитивные функции, рабочую производительность, способность к обучению, приводит к автодорожным происшествиям и снижению качества жизни [90–93]. Избыточная дневная сонливость также сопровождается депрессией, поведенческими нарушениями и возрастающим риском пристрастия к алкоголю и наркотическим субстанциям у подростков [94, 95]. Этот симптом ассоциирован с повышенным риском госпитализации, визитов к врачам [96] и сердечно-сосудистых заболеваний [97]. Факторы, связанные с избыточной дневной сонливостью у пациентов ОАС, включают частоту респираторных событий во время REM-сна [98], пол [89], молодой возраст [99], индекс массы тела (ИМТ) [100] и сопутствующие заболевания [101–103].

В крупном мультицентровом исследовании с участием 34 684 пациентов было выявлено, что депрес-

сия ассоциируется с повышенным уровнем избыточной дневной сонливости, а фибрилляция предсердий и АГ — с пониженным уровнем. Избыточная дневная сонливость значительно более зависима от индекса десатурации, чем от тяжести ОАС, оцениваемого по ИАГ, а влияние возраста зависит от пола пациентов [104]. Патогенез развития избыточной дневной сонливости связывают с хронической интермиттирующей гипоксией и фрагментацией сна, которые приводят к оксидативному повреждению нейронов и мозговых коммуникаций, включающих норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию в зонах поддержания бодрствования. Нейровизуализационные исследования показывают изменения белого и серого вещества мозга у пациентов ОАС с избыточной дневной сонливостью. Остаточная дневная сонливость сохраняется у ряда пациентов на фоне эффективной CPAP-терапии [105, 106]. Для измерения дневной сонливости используются опросники и объективные тесты. Наиболее часто используемым и простым опросником является Эпвортская шкала сонливости (*Epworth sleepiness scale* – ESS) [107]. ESS – одностраничная анкета, в которой респонденту задаются вопросы о вероятности задремать или уснуть в 8 ситуациях, предполагающих малую подвижность (рис. 2).

Каждый ответ оценивается от 0 до 3, сумма может составить от 0 до 24 баллов. Результат > 10 баллов

ЭПВОРТСКАЯ ШКАЛА СОНЛИВОСТИ

Ф. И. О. _____
Дата _____ г.
Возраст _____ лет

Как часто Вас начинает клонить ко сну или Вы засыпаете в нижеуказанных ситуациях? Постарайтесь не путать желание уснуть с ощущением усталости. Все ситуации должны рассматриваться в контексте Вашего обычного стиля жизни в последнее время и отражать Ваше наиболее типичное поведение. Для оценки каждой ситуации выберите наиболее подходящие для Вас значения (0, 1, 2, 3 балла) из следующей шкалы:

- 0 = никогда нет сонливости.**
1 = низкая вероятность сонливости и сна.
2 = умеренная вероятность сонливости и сна.
3 = высокая вероятность сонливости и сна

Ситуации	Вероятность сонливости
Сидите и читаете	
Смотрите телевизор	
Сидите и физически неактивны (например, в театре, на собрании, лекции)	
Едете в течение часа без перерыва пассажиром в машине	
Прилегли отдохнуть после полудня, если позволяют обстоятельства	
Сидите и разговариваете с кем-либо	
Спокойно сидите после обеда без приема алкоголя	
При вождении автомобиля, если пришлось остановиться на несколько минут в потоке машин	

Спасибо за содействие!

Рис. 2. Эпвортская шкала сонливости

расценивается как избыточная дневная сонливость. На официальном сайте ESS представлена следующая классификация обсчета анкеты: 0–5 баллов – низкая нормальная дневная сонливость; 6–10 баллов – высокая нормальная дневная сонливость; 11–12 баллов – легкая повышенная дневная сонливость; 13–15 баллов – умеренная повышенная дневная сонливость; 16–24 баллов – тяжелая повышенная дневная сонливость. Основные преимущества ESS – простота, быстрое заполнение и высокая воспроизводимость [108]. Недостатки данной шкалы включают плохую корреляцию с тяжестью ОАС, обычные ошибки в самооценке сонливости и, возможно, ложные данные, поэтому всегда полезно учитывать ответы партнера по сну [109]. Клинические исследования показывают, что ESS надежно отражает эффект проводимой терапии, оказываемый на уровень избыточной дневной сонливости [110]. Однако ESS не рекомендована для диагностики ОАС вследствие низкой чувствительности (66% при ИАГ ≥ 5 соб./ч) [111]. Объективная оценка сонливости проводится посредством Теста множественной латентности ко сну (*multiple sleep latency test* – MSLT). MSLT проводится в лаборатории сна с оценкой времени засыпания в серии структурированных по времени попыток уснуть с соблюдением всех аспектов протокола данного исследования [112].

При ОАС часто отмечается эректильная дисфункция. В одном из исследований она была выявлена у 64,52% пациентов с ОАС и у 73,02% – с тяжелым ОАС. При этом терапия с использованием ротовых аппликаторов давала положительный эффект [113]. Частота эректильной дисфункции нарастает при тяжелом ОАС, и проведение длительной CPAP-терапии с хорошим комплаенсом может, по крайней мере частично, способствовать восстановлению [114]. Полагают, что частые гипоксические явления во время сна являются независимым фактором риска развития эректильной дисфункции. Каскад сосудистых и воспалительных событий, активируемый интермиттирующей гипоксемией, ведет к снижению уровня циркулирующего оксида азота (NO), к васку-

лярной эндотелиальной дисфункции и высвобождению свободных радикалов. Современные данные показывают, что ОАС может быть фактором риска развития эректильной дисфункции, однако базисные исследования, касающиеся механизмов патогенеза, ограничены [115].

Диагностика

В диагностике ОАС можно выделить 2 аспекта: скрининговые методы и объективный анализ респираторных расстройств во время сна. Скрининговые методы включают анкетирование и ночную компьютерную пульсоксиметрию, методы объективной диагностики – ночное кардиореспираторное мониторирование, оценку периферического артериального тонуса (*peripheral arterial tone* – PAT) и ПСГ.

Анкетирование

В настоящее время наиболее активно используются в исследованиях анкета STOP-BANG (табл. 1) и Берлинский опросник (рис. 3). STOP-Bang – аббревиатура, образованная начальными буквами английских слов: S – *snoring* (храп), T – *tired* (усталость), O – *observed* (наблюдение [остановки дыхания]), P – *pressure* (давление), B – *body mass index* (ИМТ), A – *age* (возраст), N – *neck* (окружность шеи), G – *gender* (пол). Высокому риску ОАС по данной шкале соответствуют 5–8 утвердительных ответов, среднему риску – 3–4, низкому – 0–2. Берлинский опросник близок STOP-Bang по содержанию и позволяет уточнить ряд категорий.

В метаанализе 108 исследований, включающих 47 989 лиц, сравнивали эффективность Берлинского опросника и шкалы STOP-Bang при различных степенях тяжести ОАС. При легкой степени ОАС чувствительность Берлинского опросника составила 76%, STOP-BANG – 88%, специфичность – 59 и 42% соответственно. При ОАС средней тяжести отмечались показатели чувствительности и специфичности 77 и 90%, 44 и 36%, при ОАС тяжелой степени – 84 и 93%, 38 и 35% для Берлинского опросника и STOP-BANG соответственно. Можно сделать вывод, что

Таблица 1. Шкала STOP-BANG

STOP		
Громко ли Вы храпите (громче, чем говорите, или настолько громко, чтобы Вас можно было услышать за закрытой дверью)?	Да	Нет
Часто ли Вы чувствуете дневную усталость и сонливость?	Да	Нет
Кто-нибудь говорил Вам, что наблюдал у Вас остановки дыхания во сне?	Да	Нет
У Вас повышается артериальное давление или же Вы принимаете лекарства от гипертонии?	Да	Нет
BANG		
ИМТ > 35 кг/м ²	Да	Нет
Возраст > 50 лет	Да	Нет
Объем шеи > 40 см	Да	Нет
Пол: мужской	Да	Нет

БЕРЛИНСКИЙ ОПРОСНИК

Пожалуйста, заполните следующие пункты:
 рост _____ возраст _____
 вес _____ пол _____

1. Вы храпите?
 Да.
 Нет.
 Не знаю.

Если Вы храпите...

2. Ваш храп:
 слегка громче, чем дыхание.
 по громкости напоминает разговорную речь.
 громче разговорной речи.
 очень громкий и слышен из соседней комнаты.

3. Как часто Вы храпите?
 Почти каждый день.
 3–4 раза в неделю.
 1–2 раза в неделю.
 1–2 раза в месяц.
 Никогда или почти никогда.

4. Ваш храп когда-либо мешал другим людям?
 Да.
 Нет.

5. Кто-либо замечал, что Вы прекращаете дышать во сне?
 Почти каждый день.
 3–4 раза в неделю.
 1–2 раза в неделю.
 1–2 раза в месяц.
 Никогда или почти никогда.

6. Как часто Вы ощущаете усталость, утомленность после сна?
 Почти каждый день.
 3–4 раза в неделю.
 1–2 раза в неделю.
 1–2 раза в месяц.
 Никогда или почти никогда.

7. В период бодрствования Вы чувствуете усталость, утомленность, снижение энергичности?
 Почти каждый день.
 3–4 раза в неделю.
 1–2 раза в неделю.
 1–2 раза в месяц.
 Никогда или почти никогда.

8. Вы когда-либо дремали или засыпали при вождении автомобиля?
 Да.
 Нет.

Если да, то как часто это происходило?
 Почти каждый день.
 3–4 раза в неделю.
 1–2 раза в неделю.
 1–2 раза в месяц.
 Никогда или почти никогда.

9. У Вас повышенное артериальное давление?
 Да.
 Нет.
 Не знаю.

10. Ваш ИМТ > 30?
 Да.
 Нет.

Ф. И. О. _____
 Адрес _____

Обсчет категорий
 Категория 1 положительна, если даны ≥ 2 позитивных ответа на вопросы 1–5.
 Категория 2 положительна, если даны ≥ 2 позитивных ответа на вопросы 6–8.
 Категория 3 положительна, если даны ≥ 2 позитивных ответа на вопросы 9–10.

Результат: если ≥ 2 категории позитивны, то имеется высокая вероятность наличия апноэ сна.

Рис. 3. Берлинский опросник

в диагностике ОАС опросник STOP-BANG — более чувствительный. Следует отметить, что чувствительность и специфичность статистически значимо зависят от возраста, пола, ИМТ, масштаба исследования и популяции, наличия сопутствующих заболеваний, способа диагностики и рисков смещения [116].

Ночная компьютерная пульсоксиметрия

Ночная пульсоксиметрия фиксирует изменения насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови (SaO_2) и пульса, ассоциированные с обструктивными нарушениями дыхания (рис. 4), которые на протяжении всей регистрации имеют достаточно характерный паттерн циклических интермиттирующих колебаний (рис. 5).

Следует понимать, что выраженность данных изменений будет зависеть от веса пациента, длитель-

ности и частоты расстройств дыхания, положения тела и ряда других причин, не фиксируемых при данном методе. Вместе с тем в исследованиях показана статистически значимая корреляция индекса десатурации и ИАГ [117]. Ночная пульсоксиметрия достаточно эффективна в диагностике тяжелого ОАС [118]. Комбинация индекса десатурации с падением SaO_2 на $\geq 3\%$ с частотой > 12 раз в час при наличии высокой предтестовой вероятности ОАС (≥ 3 положительных ответов в STOP-BANG или ≥ 2 категорий в Берлинском опроснике) подтверждает наличие ОАС с ИАГ ≥ 5 в $\sim 70\%$ случаев [119]. При специальной мультипараметрической обработке данных ночной пульсоксиметрии точность диагностики ОАС у взрослых превышает 90% [120]. В течение последних 10–15 лет при пульсоксиметрии с высоким разрешением разрабатываются новые подходы анализа

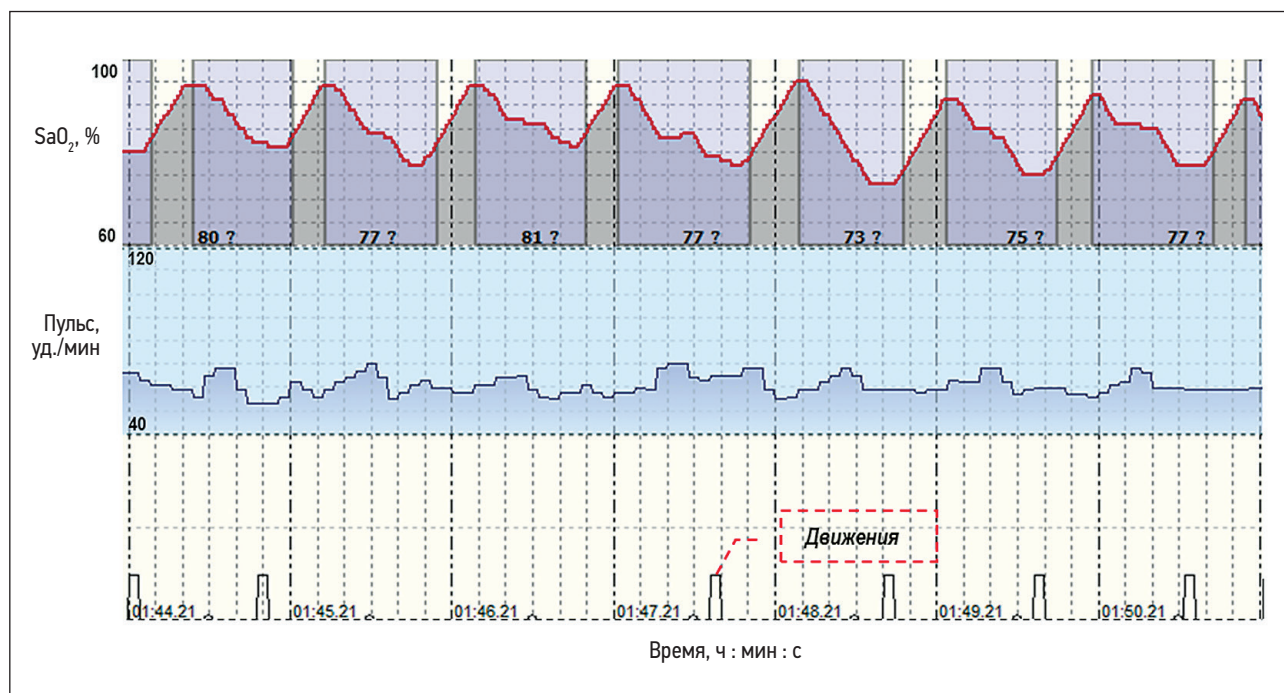


Рис. 4. Фрагмент записи пульсоксиметрии пациента с обструктивным апноэ сна
Примечание: SaO₂ – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови.

паттернов, характерных для ОАС. Их применение, возможно, улучшит пульсоксиметрическую диагностику ОАС и будет способствовать выявлению новых показателей для предсказания кардиоваскулярных осложнений [121]. Американская академия медицины сна и интернациональный консенсус не рекомендует использовать ночную пульсоксиметрию для диагностики ОАС [71, 122]. Однако другие медицинские ассоциации включают ночную пульсоксиметрию в свои диагностические стратегии и описывают ее как полезный ресурс для решения вопроса о проведении CPAP-терапии [123–125].

Кардиореспираторное мониторирование

Задачи кардиореспираторного мониторирования – регистрации и анализ таких показателей, как ороназальный поток дыхания, грудное и брюшное дыхательное усилие, положение тела и данные пульсоксиметрии (SaO₂ и частота сердечных сокращений [ЧСС]). Анализ этих данных позволяет определять тип нарушения дыхания и степень их тяжести, зависимость респираторных расстройств в период сна от положения тела и уровень гипоксемии (рис. 6).

Данные диагностические исследования можно проводить без контроля медицинского персонала как в условиях стационара, так и амбулаторно, поэтому используется термин «исследования сна на дому». Все датчики (рис. 7) после небольшого обучения или письменных рекомендаций пациент может наложить самостоятельно, поэтому современная терминология «тесты на дому» означает возможность проведения данных исследований в амбулаторных условиях и отражает стремление удешевить и расширить объем диагностических потребностей.

Вместе с этим отмечается тенденция к увеличению каналов регистрации. Производители систем предлагают модули, которые позволяют регистрировать каналы ЭЭГ, электрокардиографии (ЭКГ) и электромиографии, постепенно приближая портативные кардиореспираторные системы к стандартной ПСГ. При этом улучшается автоматическая компьютерная обработка данных, появляются возможности звуковой регистрации храпа, что важно при общении с пациентом, и отмечаются косвенные физиологические признаки реакций ЭЭГ-активации, указывающие на фрагментацию сна. В настоящее время альтернативой для ночного кардиореспираторного исследования является ПСГ в случае тяжелых кардиоваскулярных заболеваний, возможных нейромышечных заболеваний, гиповентиляции, приема опиоидов и хронической инсомнии [71].

РАТ-технология

РАТ (регистрация периферического артериального тонуса) – интересная технология, которая позволяет дифференцировать стадии сна, оценивая изменения кровотока в дистальной зоне пальца кисти в сочетании с данными пульсоксиметрии, и при наличии соответствующих датчиков – регистрировать дыхание. Данная технология для большинства пользователей является «слепой» системой, поскольку алгоритм анализа сна очень специфичен и пользователи используют автоматический анализ данных. Метаанализ 17 исследований при совместном проведении ПСГ показал существенное различие в оценке ИАГ и классификации степени тяжести ОАС при использовании РАТ-систем [126].

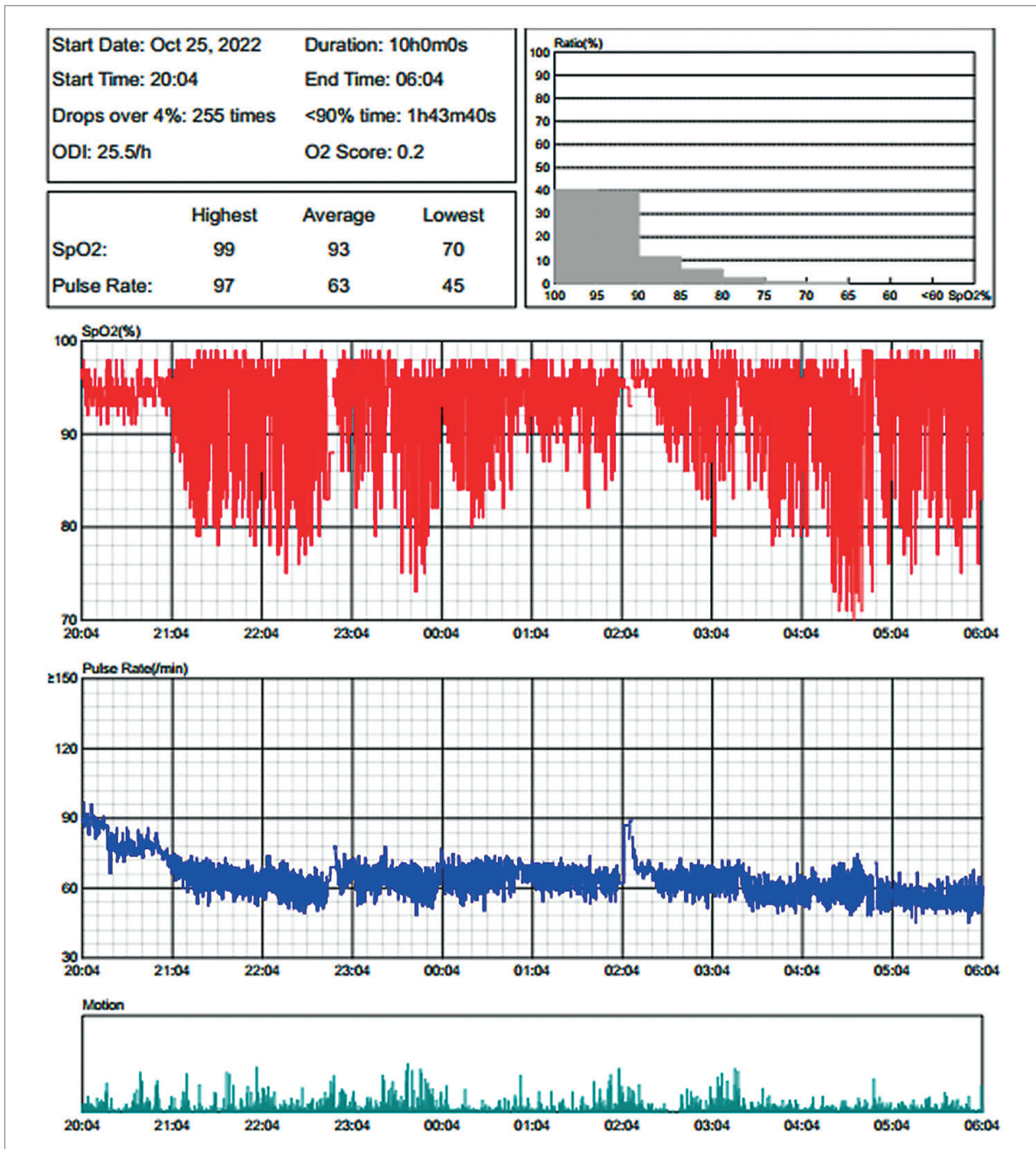


Рис. 5. Ночная пульсоксиметрия при тяжелом обструктивном апноэ сна

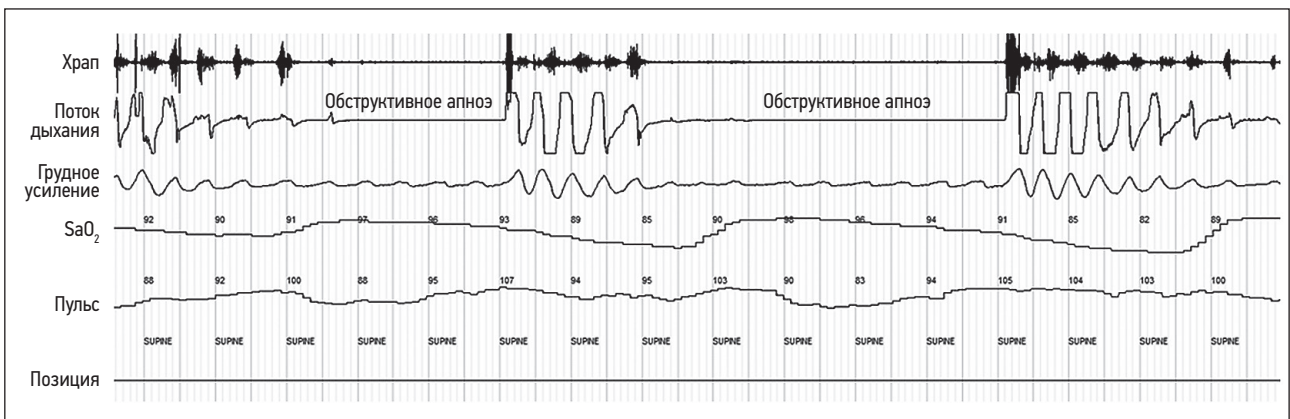


Рис. 6. Ночное кардиореспираторное мониторирование при обструктивном апноэ сна; 2-минутный фрагмент

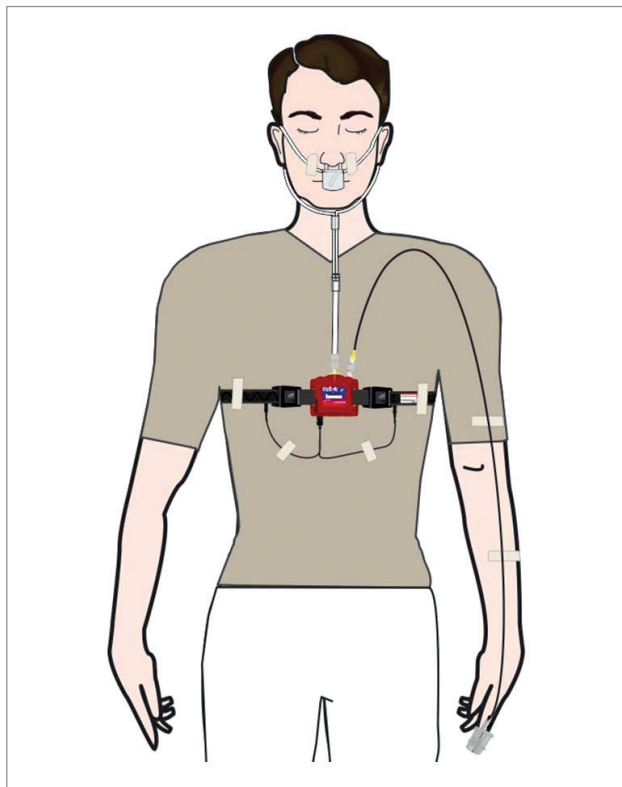


Рис. 7. Размещение датчиков при ночном кардиореспираторном мониторинге

Полисомнография

ПСГ часто называют «золотым стандартом» диагностики ОАС. ПСГ представляет метод одновременной регистрации процесса сна, дыхания, ЭКГ, положения в постели, мышечной активности, SaO_2 и синхронного видеонаблюдения. Для регистрации и анализа сна используются определенные ЭЭГ-отведения (центральные, окципитальные и фронтальные), электроокулограмма и подчелюстная мышечная активность. Поскольку сон оказывает большое влияние на регуляцию дыхания (см. главу 7 «Физиология дыхания во время сна» раздела 2 в томе 1 настоящего руководства), то при данном методическом подходе появляется возможность анализировать дыхание пациента в контексте процесса сна, а потому лучше понимать и верифицировать причинно-следственные связи. Для регистрации дыхания используют ороназальный поток дыхания, грудное и брюшное дыхательное усилие, храп, насыщение крови кислородом. ЭКГ отражает влияние расстройств дыхания во время сна на сердечный ритм. Положение в постели позволяет оценить влияние положения на спине на дыхание. Мышечная активность *m. anterior tibialis* позволяет диагностировать периодические движения конечностей и связанные с ними респираторные артефакты. Синхронное видеонаблюдение крайне полезно для анализа ПСГ и работы с пациентом, который может видеть происходящие во время регистрации события, что обеспечивает его мотивированность к соответствующей терапии.

Технически за последние годы в ПСГ произошли значимые изменения. ПСГ-системы стали компьютеризированными, что облегчает процесс регистрации и анализа данных. Наметилась тенденция к использованию беспроводных коммуникаций, предпринимаются попытки создания надежных алгоритмов для автоматического анализа данных исследования. Стали использоваться более чувствительные и точные респираторные датчики: для анализа ороназального потока — датчики давления, а для респираторных дыхательных усилий — датчики индуктивной плетизмографии с возможностью их калибровки при смене положения тела. В настоящее время эксперты разрабатывают стандарты обсчета различных респираторных событий во время сна, постоянно обновляя их с учетом меняющихся технологий и подходов [127].

У взрослых лиц критерием обструктивного апноэ является зарегистрированное с помощью термистра падение амплитуды ороназального потока дыхания на $\geq 90\%$ от исходного уровня на протяжении ≥ 10 с в сочетании с сохраняющимися или нарастающими респираторными усилиями (рис. 8). Критерий обструктивного гипопноэ взрослых — снижение амплитуды сигнала датчика назального давления на $\geq 30\%$ от исходного в течение ≥ 10 с в сочетании с десатурацией на $\geq 3\%$ или реакцией ЭЭГ-активации (рис. 9, 10). Для регистрации ЭЭГ-активаций, обусловленных респираторными усилиями, необходимо нарастание респираторных усилий в течение ≥ 10 с или уплощение инспираторной фазы назального давления в сочетании с критериями обсчета реакций ЭЭГ-активации (рис. 11). При оценке данных критериев становится понятным, что регистрация процесса сна необходима, так как позволяет более физиологично оценивать соответствующие расстройства дыхания. Для опытного специалиста гистограмма при ПСГ представляет собой простую и крайне полезную информационную таблицу, которая дает возможность установить причинно-следственные связи и выбрать адекватную терапевтическую тактику (рис. 12).

Различиями в возможностях разных методов обусловлены диагностические подходы. Современные критерии ОАС представлены в табл. 2 [56].

Связь обструктивного апноэ сна с другими заболеваниями и состояниями

Кардиоваскулярные осложнения

Обструктивные нарушения дыхания во время сна сопровождаются избыточным отрицательным внутригрудным давлением, гипоксемией и реоксигенацией, гиперкапнией, активацией симпатической нервной системы, реакциями ЭЭГ-активации и нарушением процесса сна. Эти явления запускают каскад гемодинамических, автономных, биохимических, воспалительных и метаболических эффектов, которые могут вызывать острые и хронические кардиоваскулярные нарушения [128–129].

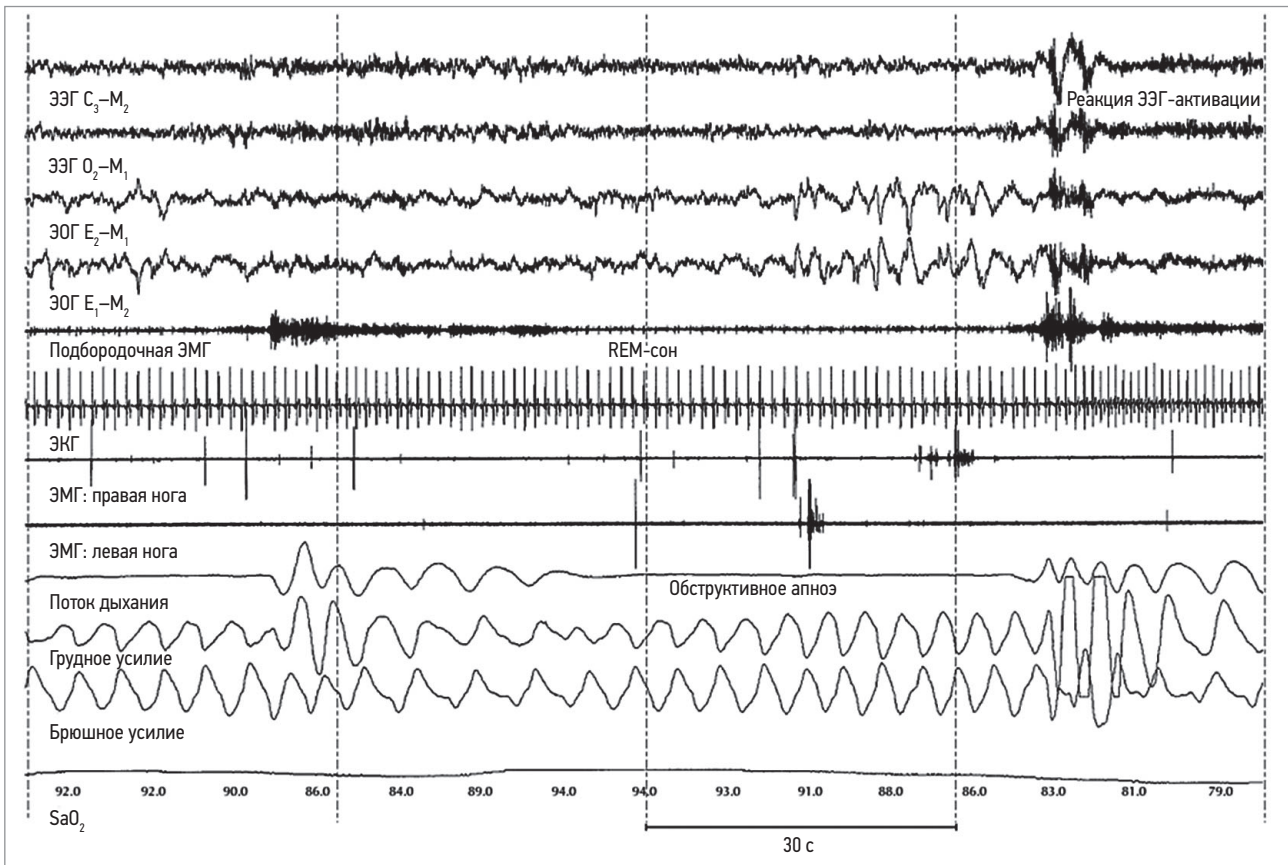


Рис. 8. Обструктивное апноэ во время REM-сна; 2-минутный фрагмент полисомнографии

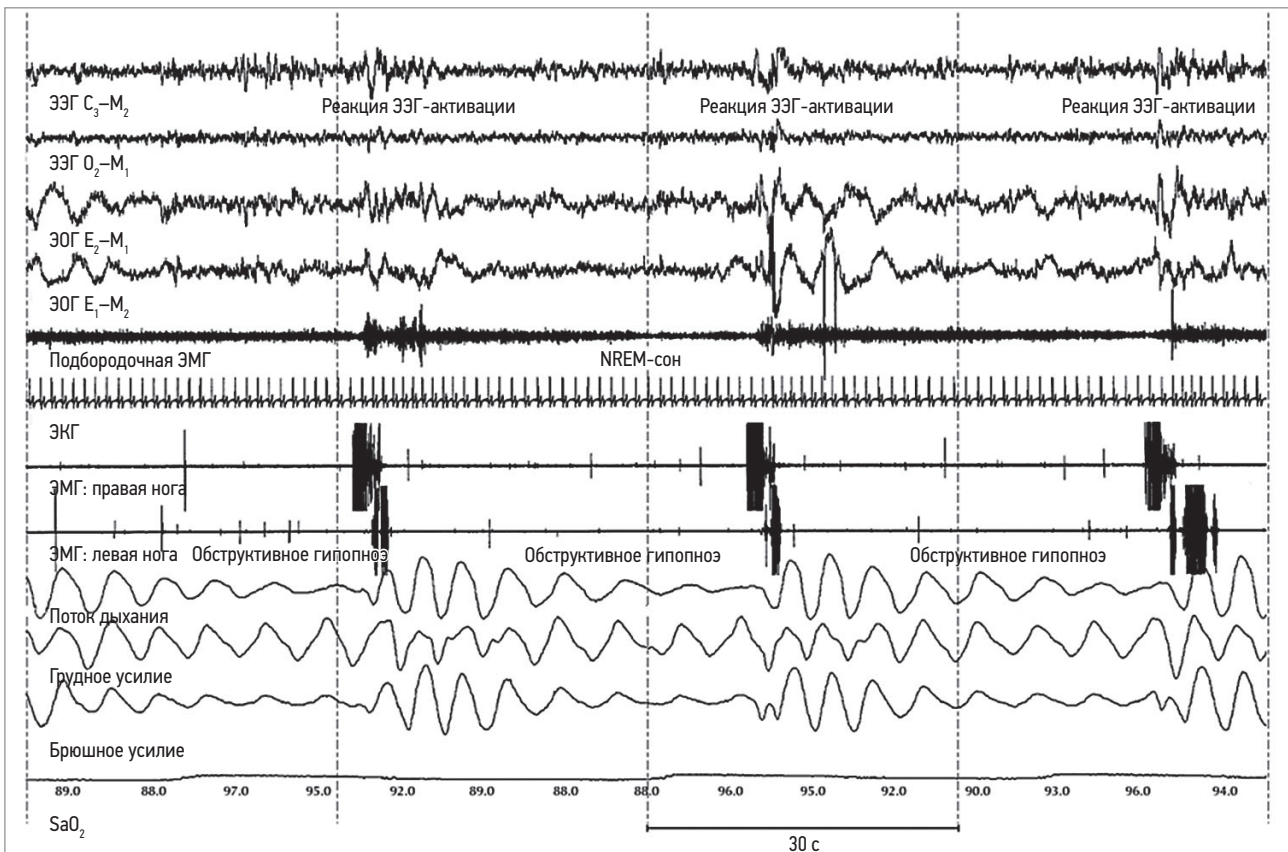


Рис. 9. Обструктивное гипопноэ во время NREM-сна в сочетании с десатурацией и реакциями ЭЭГ-активации, 2-минутный фрагмент полисомнографии

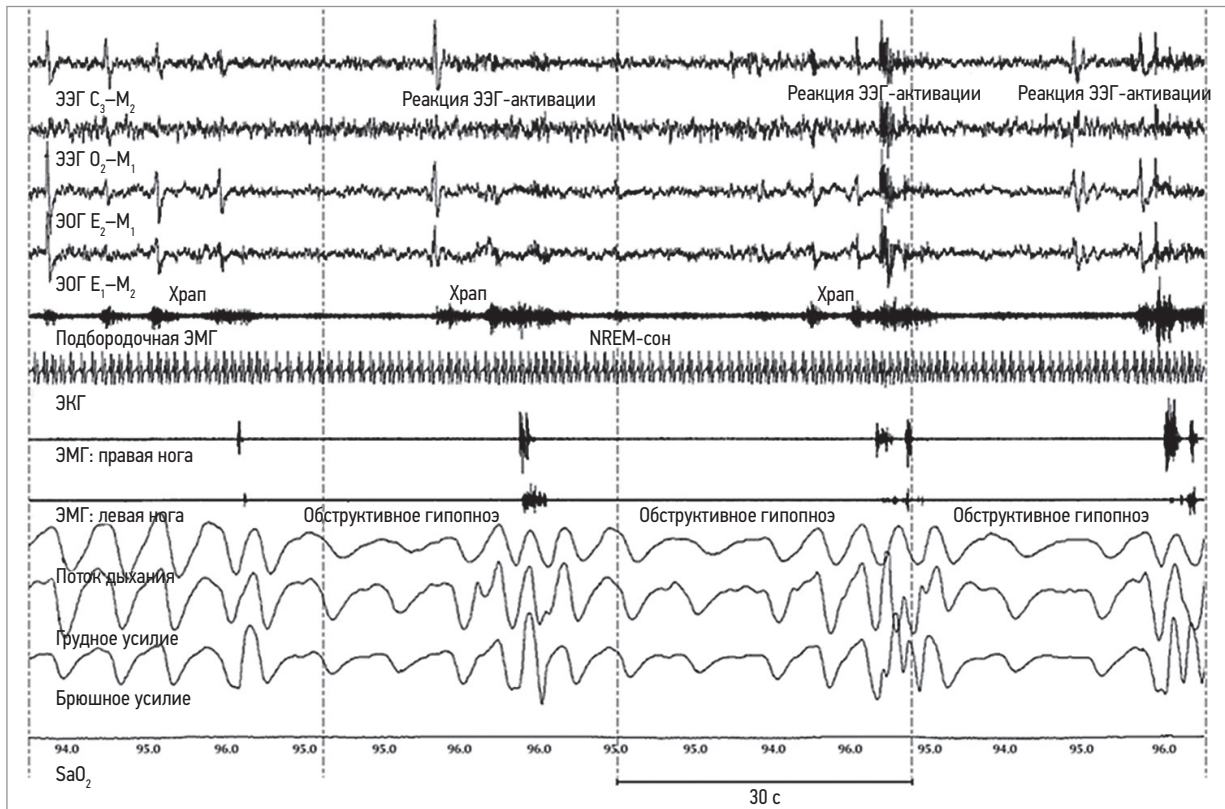


Рис. 10. Обструктивное гиппноэ во время NREM-сна в сочетании с реакциями ЭЭГ-активации без десатурации; 2-минутный фрагмент полисомнографии

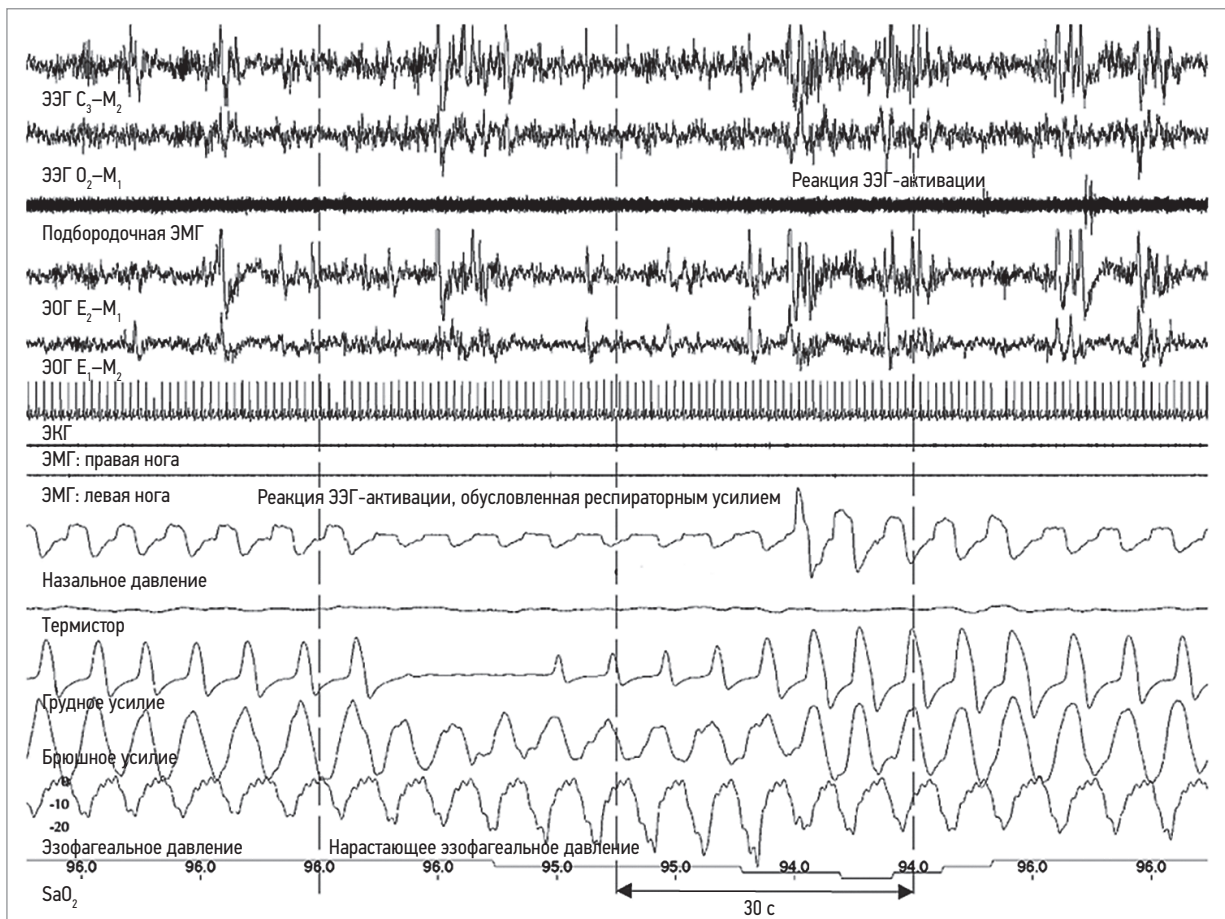


Рис. 11. Реакция ЭЭГ-активации, обусловленная респираторным усилием; 2-минутный фрагмент полисомнографии
Примечание: на обструкцию указывает уплощение кривой назального давления, наличие нарастающих усилий подтверждает регистрация эзофагеального давления.

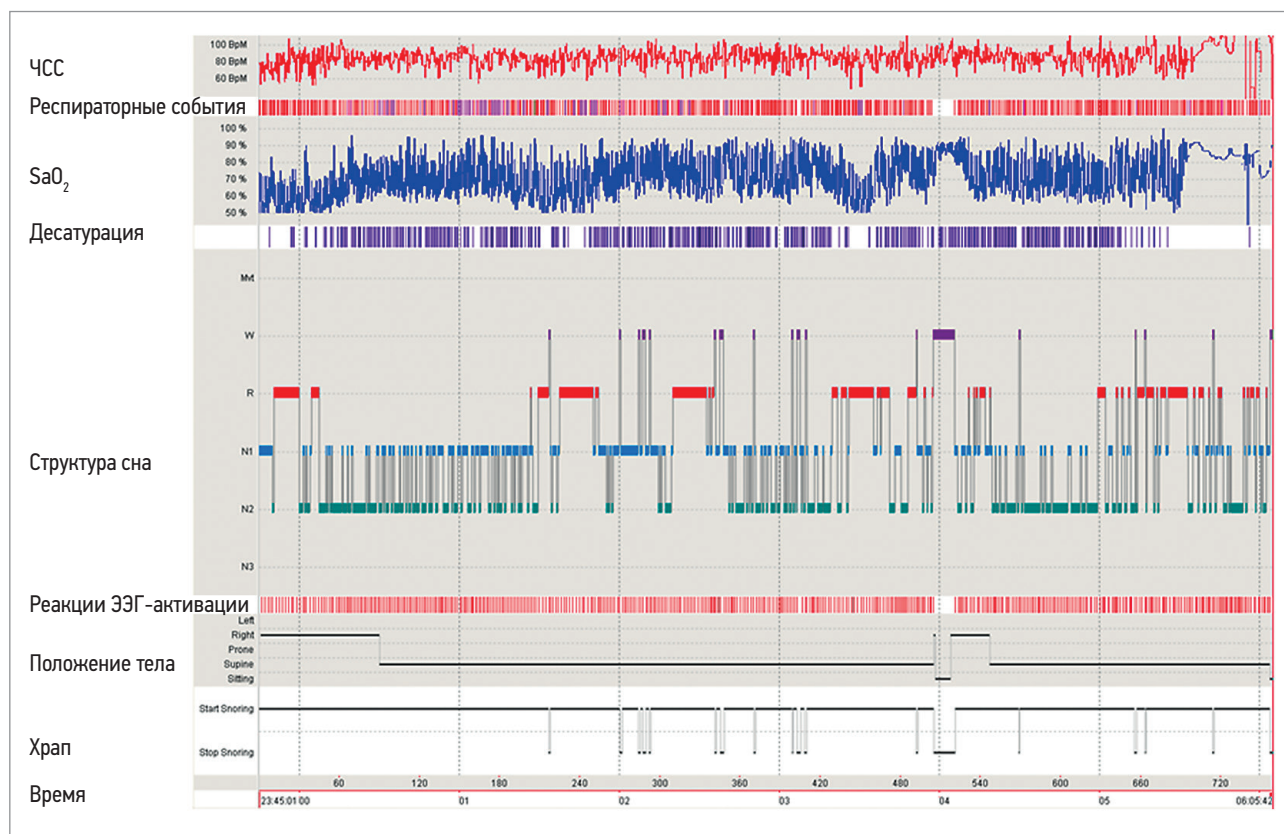


Рис. 12. Гистограмма сна; нарушение процесса сна – неустойчивый сон, увеличение поверхностного сна, отсутствие глубокого сна; значительное количество реакций ЭЭГ-активации, ассоциированных с респираторными событиями; постоянный храп, не зависящий от положения тела; тяжелая интермиттирующая десатурация

Таблица 2. Диагностические критерии обструктивного апноэ сна

А. Наличие ≥ 1 из следующих критериев:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Жалобы пациента на сонливость, не восстанавливающий силы сон, утомляемость или симптомы инсомнии. 2. Пациент просыпается с ощущением отсутствия дыхания, нехватки воздуха или удушья. 3. Партнер по сну сообщает о наличии постоянного храпа и/или остановках дыхания во время сна. 4. У пациента диагностированы гипертоническая болезнь, расстройства настроения, когнитивные нарушения, ишемическая болезнь сердца, инсульт, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий или сахарный диабет 2-го типа
В. Полисомнография или тесты апноэ сна на дому показали:
≥ 5 преобладающих обструктивных респираторных событий (обструктивные или смешанные апноэ, гипопноэ и реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями) на каждый час сна при полисомнографии или на каждый час исследования при тестах апноэ сна на дому
С. Полисомнография или тесты апноэ сна на дому показали:
≥ 15 преобладающих обструктивных респираторных событий (обструктивные или смешанные апноэ, гипопноэ и реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями) на каждый час сна при полисомнографии или на каждый час исследования при тестах апноэ сна на дому
<i>Для диагностики необходимы критерии А + В или С</i>

Гемодинамика

Негативное инспираторное внутригрудное давление, возникающее при окклюзии глотки, приводит к увеличению трансмурального давления левого желудочка (ЛЖ) и, следовательно, к повышению постнагрузки [130]. Возрастающий венозный возврат увеличивает преднагрузку правого желудочка (ПЖ), а одновременная гипоксемическая легочная вазо-

констрикция ведет к нарастанию постнагрузки [131]. За счет растяжения ПЖ и смещения межжелудочковой перегородки влево во время диастолы нарушается наполнение ЛЖ [132] (рис. 13). Комбинация данных эффектов приводит к снижению ударного объема и сердечного выброса, особенно у пациентов с застойной СН [133–134]. Следует отметить, что повышенная нагрузка на миокард во время апноэ

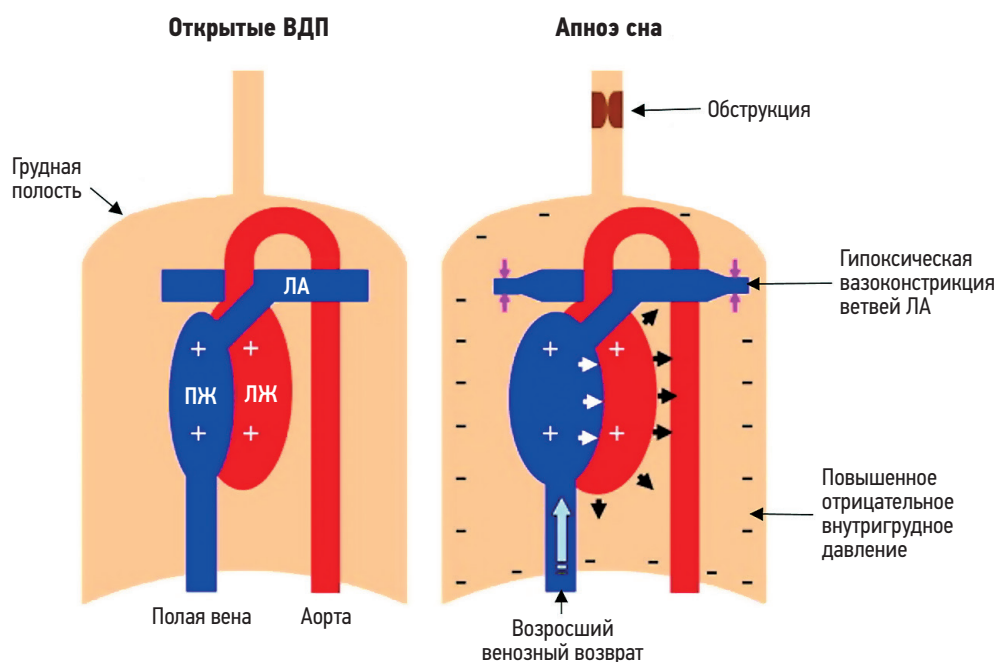


Рис. 13. Гемодинамические изменений при обструктивном апноэ сна (по Kasai T., Bradley T.D., 2011 [135])

Примечание: ВДП – верхние дыхательные пути; ЛА – легочная артерия; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек сердца.

возникает на фоне гипоксемии, что может способствовать развитию ремоделирования, гипертрофии и нарушения функции миокарда.

Автономные эффекты

При обструктивных нарушениях дыхания происходит активация симпатической нервной системы, что сопровождается резким повышением АД и ЧСС при открытии ДП [136]. Активация симпатической нервной системы обусловлена стимуляцией центральных и периферических хеморецепторов за счет гипоксемии и гиперкапнии [137], подавлением ингибирующего рефлекса с легочных рецепторов растяжения при апноэ [138], реакцией барорецепторов на снижение ударного объема и падение давления в начальный период апноэ. Реакция ЭЭГ-активации, возникающая при завершении апноэ, дополнительно усиливает симпатическую активность и уменьшает вагусное кардиальное действие, что приводит к скачку АД и ЧСС [139]. При этом данные изменения активности автономной нервной системы могут сохраняться и в период бодрствования [136, 140, 141].

Оксидативный, воспалительный и эндотелиальный эффекты

Интермиттирующая гипоксия и постапнойная реоксигенация вызывают оксидативный стресс, продукцию активных форм кислорода (АФК) и способствуют воспалению. АФК уменьшают уровень NO и поэтому снижают обусловленную эндотелием вазодилатацию, что может привести к развитию АГ [142]. У пациентов с ОАС были выявлены более низкий уровень концентрации NO в плазме и сни-

жение обусловленной эндотелием вазодилатации, при этом данные показатели повышались при проведении CPAP-терапии [143]. АФК также активируют нуклеарные транскрипционные факторы, включая нуклеарный фактор каппа-В (NF- κ B), стимулирующий продукцию медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)-6 и -8, С-реактивный белок, а также адгезивные молекулы (интрацеллюлярные и васкулярные клеточные адгезивные молекулы, селектин Е и CD15) [144]. Данные эффекты могут обуславливать повреждение эндотелия и атерогенез. У мышей воздействие интермиттирующей гипоксии в сочетании с высокохолестериновым питанием способствуют перекисному окислению липидов и вызывает аортальный атеросклероз, тогда как каждый из этих стимулов в отдельности не дает подобного эффекта [145]. Поэтому комбинация ОАС с гиперхолестеринемией может быть атерогенной. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с ОАС чаще отмечают ранние признаки атеросклероза, включая утолщение каротидного комплекса «интима–медиа», и значительно распространены «немые» инфаркты головного мозга [146–148]. Рандомизированные исследования, в которых изучалось уменьшение толщины каротидного комплекса «интима–медиа» на фоне лечения ОАС с помощью CPAP, подтверждают наличие причинно-следственной связи между ОАС и атеросклерозом [149]. В настоящее время растет объем данных, указывающих на то, что эти патофизиологические механизмы ОАС существенно влияют на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Артериальная гипертензия

Среди возможных кардиоваскулярных осложнений ОАС наиболее четко прослеживается связь с развитием АГ. Экспериментальные исследования в моделях на животных показали, что АГ во время бодрствования вызвана повторяющейся обструкцией ВДП [140] и интермиттирующей гипоксией в период сна [150]. Перекрестные исследования демонстрируют независимую связь ОАС с АГ с учетом ожирения [151–152], хотя результаты пролонгированных когортных исследований по развитию АГ у пациентов ОАС противоречивы [153–155]. В проспективном когортном исследовании было показано увеличение скорректированного риска развития АГ при наличии ОАС, при этом СРАР-терапия ассоциировалась со снижением риска АГ [156]. Исследования показывают дозозависимый эффект между легкими формами ОАС и риском АГ [157].

Метаанализ работ, в которых изучалось влияние СРАР-терапии при лечении ОАС на уровень АД, подтверждает снижение АД при таком лечении. В дневное время среднее снижение систолического АД составило 2,58 мм рт. ст., диастолического – 2,01 мм рт. ст., в ночное время – 4,09 и 1,85 мм рт. ст. соответственно. Статистически достоверное снижение АД наблюдалось в исследованиях, включающих более молодых и сонливых пациентов с достаточно тяжелым ОАС, отличающихся повышенной приверженностью терапии [158]. Хотя в индивидуальном случае указанные средние значения изменения АД клинически незначимы, в популяции они могут влиять на распространенность кардиоваскулярных заболеваний [159]. В нескольких исследованиях была показана высокая распространенность ОАС (50–70%) среди пациентов с рефрактерной АГ, при этом возраст > 50 лет, окружность шеи (≥ 43 см у мужчин, ≥ 41 см у женщин) и храп являлись значимыми предикторами наличия ОАС [160, 161]. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано существенное снижение АД при рефрактерной гипертензии с ОАС на фоне СРАР-терапии [162–163]. Тяжесть ОАС ассоциируется с повышением и колебаниями ночного АД, при этом СРАР-терапия снижает уровень ночного АД даже после 1-й ночи использования [164]. У пациентов с ОАС средней и тяжелой степени, без дневной сонливости и с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями или высоким риском их возникновения СРАР-терапия приводит к умеренному снижению АД (по данным суточного мониторинга) на протяжении 6–12 мес., особенно в ночные часы [165].

Аритмии

При ОАС возникают специфические патофизиологические изменения, усиливающие аритмогенную активность. Одной из возможных причин аритмий может быть автономная дисрегуляция, возникающая при ОАС и определяющая характер нарушений ритма. Интермиттирующая гипоксия может замедлять,

ускорять или не изменять ЧСС в соответствии с преобладанием парасимпатической, симпатической нервной системы или их относительно одинаковой активностью [166]. Другие факторы аритмогенности при ОАС, способствующие предсердным и желудочковым аритмиям, включают растяжение миокарда за счет механического воздействия [167], ишемию миокарда и активацию воспаления [168, 169]. Хотя эпидемиологические исследования не показали увеличение распространенности брадиаритмий при ОАС [170], гипоксия при апноэ может вызвать атриоventрикулярную блокаду и асистолию, которые купируются атропином или лечением ОАС [171–173].

В одном из исследований при проведении ПСГ не диагностированное ранее ОАС было выявлено у 59% пациентов с электрокардиостимулятором, имплантированным по поводу дилатационной кардиомиопатии, атриоventрикулярной блокады высокой степени и слабости синусового узла [174]. Эти результаты подтверждают значение ОАС в возникновении данных нарушений ритма. У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) была показана высокая распространенность ОАС [175]. Так, Исследование сердечного здоровья в период сна (*Sleep heart health study*) продемонстрировало 4-кратное увеличение распространенности ФП среди пациентов ОАС. У $1/3$ участников аритмия возникла во время сна [170]. ОАС ассоциируется с повышенным риском развития пароксизмальной формы ФП. При этом пароксизмы чаще возникают в период сна, подтверждая причинное значение ОАС в патогенезе ФП [176]. В когортном исследовании было обнаружено, что ОАС и степень его тяжести позволяют с высокой вероятностью спрогнозировать возникновение ФП в течение 5 лет [177]. Растяжение предсердий, нейрогуморальная активация и хронические сопутствующие факторы (АГ, метаболический синдром, ожирение) провоцируют прогрессирующее структурное ремоделирование миокарда предсердий у пациентов ОАС. Все эти факторы совместно с транзиторными электрофизиологическими изменениями, обусловленными апноэ, способствуют субстрату *re-entry* для ФП, создают комплексный и динамичный аритмогенный субстрат в предсердии во время сна. Кроме того, нелеченое ОАС снижает эффективность терапии ФП [178]. Пациенты ФП с сопутствующим ОАС хуже отвечают на лекарственную антиаритмическую терапию [179]. В проспективных исследованиях было показано, что при наличии ОАС чаще возникают рецидивы ФП после успешной кардиоверсии и катетерной абляции [180, 181]. Согласно результатам метаанализа наблюдательных исследований, включавшего данные 1 000 пациентов, после изоляции легочной вены (катетерная процедура по контролю ритма) риск возобновления ФП у пациентов с ОАС составляет 31% [182, 183].

Ишемическая болезнь сердца

Эпидемиологические исследования указывают на более высокую распространенность ОАС среди пациентов с коронарной болезнью, по сравнению

с общей популяцией. По разным данным, ОАС выявляют у 26–69% пациентов с ИБС [184–189]. ОАС – независимый фактор риска развития коронарных событий. Повторные гипоксемия и реоксигенация при ОАС могут провоцировать оксидативный стресс, системную воспалительную реакцию, атеросклероз коронарных сосудов и инфаркт миокарда. ОАС может способствовать коронарной кальцификации, нестабильности и повреждению атеросклеротических бляшек и ассоциируется с 2-кратным увеличением риска кардиоваскулярных событий и смерти [190]. Было показано, что тяжесть гипоксемии является главным фактором снижения сегмента ST во время сна и у пациентов с ОАС инфаркт миокарда наиболее часто возникает во время ночного отдыха [191]. У пациентов с инфарктом миокарда, подъемом сегмента ST и сопутствующим ОАС в течение последующих 18 мес. отмечается больше осложнений [187]. Однако влияние CPAP-терапии на снижение риска инфаркта миокарда остается противоречивым [192]. Вместе с тем после аортокоронарного шунтирования частота повторных госпитализаций по поводу СН у пациентов с ОАС в 2,4 раза выше, чем у лиц без ОАС [193].

Сердечная недостаточность

У 40–60% пациентов с СН выявляют центральные и обструктивные нарушения дыхания во время сна, которые сочетаются с негативными последствиями, при этом на долю ОАС приходится $\sim 1/3$ таких расстройств [194]. Многие исследования показывают одинаковую распространенность центральных и обструктивных форм расстройства дыхания во время сна. Однако метаанализ, включающий 2 570 пациентов с СН, сниженной фракцией выброса и средней или тяжелой степенью апноэ сна, показал, что центральные расстройства дыхания во время сна являются доминирующим фенотипом в > 70% случаев [195]. ОАС – независимый фактор риска прогрессирования симптоматики СН, госпитализаций и смертности, его наличие повышает риски развития СН [196]. Патофизиологические механизмы ОАС при СН включают: нейрогормональную активацию; повышенный оксидативный стресс и воспалительную реакцию; резкое повышение преднагрузки и постнагрузки на сердце, обусловленное значительными колебаниями внутригрудного давления и системной гипертензией [197]. Учитывая различную комбинацию центральных и обструктивных расстройств дыхания во время сна при СН, четкие критерии проведения CPAP-терапии отсутствуют. Метаанализ пациентов с ОАС не показал значимого влияния CPAP на фракцию выброса ЛЖ или частоту госпитализаций [198]. В 2017 г. кардиологическими обществами США рекомендовано рассматривать CPAP-терапию как возможную рациональную стратегию для улучшения качества сна и преодоления дневной сонливости при кардиоваскулярных заболеваниях с наличием ОАС [199].

Цереброваскулярные нарушения

По данным метаанализа, распространенность ОАС в постинсультном периоде составила 71% [200]. ОАС является независимым фактором риска не только инсульта [201], повышая вероятность последнего в ~ 2 раза [202], но и повторного инсульта [203], смертности и негативных функциональных и когнитивных исходов [204]. Взаимосвязь ОАС и инсульта определяется АГ и другими традиционными факторами риска сосудистого поражения, а также гиперкоагуляцией, оксидативным стрессом, системной воспалительной реакцией, парадоксальной эмболизацией и церебральной гемодинамикой [197]. CPAP-терапия после инсульта может быть проблемной в плане комплаенса, однако показывает позитивные результаты в том, что касается выздоровления и предупреждения рецидивов [205].

Легочная гипертензия

ОАС выявляют у 70–80% пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) по данным катетеризации правых отделов сердца [206]. Основным фактором развития ЛГ и нарушения функции ПЖ является общее время с $\text{SaO}_2 < 90\%$ [207, 208]. Полагают, что ЛГ при ОАС обусловлена гипоксической артериальной вазоконстрикцией, в развитии которой участвуют NO, эндотелин, ангиопэтин-1, серотонин и NADPH-оксидаза [209]. У пациентов с ЛГ и ОАС отмечается повышенная гипоксемическая легочная васкулярная реактивность, которая снижается на фоне CPAP-терапии [210]. Хроническая гипоксемия может активизировать воспалительные процессы, способствовать сосудистому ремоделированию и в конечном итоге, привести к необратимому повышению резистентности легочных сосудов и нарушению функции ПЖ. Обычно при отсутствии других кардиопульмональных заболеваний при ОАС отмечается легкая ЛГ со средним уровнем давления 25–30 мм рт. ст., редко превышающим 35 мм рт. ст. [209]. У пациентов с тяжелой ЛГ, обусловленной другой причиной, сопутствующее ОАС может ухудшить течение заболевания и повысить смертность. Наблюдательные исследования показывают умеренное снижение давления в легочной артерии на фоне CPAP-терапии при ОАС [210].

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных о негативном влиянии ОАС на сердечно-сосудистую систему с возможностью развития различных заболеваний. Анализ данных Мультиэтнического исследования атеросклероза (*Multi-ethnic study of atherosclerosis – MESA*) показал, что здоровый сон является критерием кардиоваскулярного здоровья у пожилых людей [211]. Таким образом, здоровый сон, подразумевающий отсутствие СОАС и адекватную продолжительность, был добавлен к выделенным ранее критериям здоровья сердечно-сосудистой системы (рис. 14).



Рис. 14. Основные критерии кардиологического здоровья

Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром

Растет объем данных, указывающих на то, что ОАС, независимо от ожирения, является фактором риска развития инсулинорезистентности, гипергликемии и СД 2-го типа [212, 213]. Распространенность инсулинорезистентности и/или гипергликемии среди пациентов ОАС варьируется от 20 до 67%, что существенно превышает аналогичный уровень в общей популяции [213, 214]. Математический анализ показал высокий риск ОАС у 42,2% пациентов с СД 2-го типа и только у 13,7% лиц без диабета ($p < 0,001$). Независимыми факторами риска ОАС в данном исследовании были возраст, окружность шеи и талии, наличие осложнений диабета. Авторы рекомендовали скринирование пациентов с СД 2-го типа на предмет ОАС для своевременной и адекватной терапии [215]. Метаанализ показал взаимосвязь метаболического синдрома и ОАС [216, 217]. В крупном национальном корейском популяционном исследовании было выявлено, что метаболический синдром с учетом сопутствующих факторов статистически значимо ассоциирован с ОАС. При этом мужской пол, увеличенная окружность талии и повышенный уровень триглицеридов – важные факторы риска ОАС [218]. Многочисленные исследования предполагают, что ночная десатурация, возникающая в период апноэ, вызывает негативные метаболические эффекты вследствие симпатической стимуляции [219].

Беременность

ОАС обычно ассоциировали с мужским полом и возрастом. Однако исследования показали, что это расстройство может возникать у беременных женщин [220, 221], которые, несмотря на относительно молодой возраст и пол, имеют повышенный риск ОАС за счет повышения веса тела и гормональных изменений, связанных с вынашиванием ребенка [222]. Полагают, что заложенность носа, сужение ВДП, увеличение языка и окружности шеи влияют на возникновение ОАС [223–226]. В популяционном австралийском исследовании с участием 636 227 пациентов ОАС статистически достоверно

ассоциировалось с гипертонией во время беременности, планируемым родовспоможением, преждевременными родами, 5-минутным индексом по шкале Апгар < 7 , поступлением в неонатальные интенсивные структурные подразделения, большим весом новорожденных, частотой кесарева сечения, перинатальной смертностью и малым весом новорожденных – т. е. с повышенным риском акушерских осложнений и интервенций [227]. При анализе данных 1 577 632 беременных в США распространенность ОАС составила 0,12%. Одновременно была выявлена статистически значимая связь ОАС с преэклампсией, эклампсией и гестационным диабетом после коррекции на все сопутствующие факторы, включая ожирение матери. Наличие ОАС также ассоциировалось с возрастающим в 2,5–3,5 раза риском таких осложнений, как кардиомиопатия, застойная СН и гистерэктомия. При этом у женщин с ОАС существенно увеличивалось время госпитализации и вероятность поступления в палаты интенсивной терапии [228]. Степень тяжести ОАС зависит от триместра беременности [229, 230], что, возможно, будет определять диагностическую и лечебную тактику.

Оперативные вмешательства

Согласно метаанализу 20 проспективных исследований, при наличии ОАС умеренные постоперационные осложнения встречались в 2 раза чаще. ОАС ассоциировалось с увеличением риска постоперационных кардиоваскулярных осложнений в 1,5 раза и респираторных осложнений в ~ 2 раза, а также рисками повторного поступления в стационар и отделение интенсивной терапии. Степень риска возрастала у пациентов с впервые диагностированным ОАС, что указывает на важность предоперационного скрининга [231]. В ретроспективном когортном исследовании было показано, что после кардиоваскулярных хирургических вмешательств у пациентов с ОАС увеличиваются срок пребывания в стационаре и частота повторных госпитализаций в течение 30 дней [232]. Диагностика ОАС и назначение CPAP-терапии сопровождается снижением риска постоперационных кардиоваскулярных осложнений [233].

COVID-19

Наличие высокого риска ОАС повышает вероятность COVID-19 и в 2 раза чаще приводит к госпитализации и лечению в палатах интенсивной терапии [234]. Характерными факторами риска плохого исхода COVID-19 являются пожилой возраст, ожирение, АГ и СД. ОАС возрастает у лиц этих групп и может способствовать плохому исходу, усиливая или вызывая эндотелиальную дисфункцию, воспаление, оксидативный стресс, микроаспирацию и повреждение легких [235–240]. Ретроспективный анализ медицинской базы данных Финляндии позволил выявить 5-кратный рост риска госпитализации у больных COVID-19 при наличии ОАС, что позволяет рассматривать ОАС как фактор риска тяжелого течения данной инфекции [241]. В одном из исследований была выявлена экстраординарно высокая частота ОАС среди пациентов с COVID-19: ОАС легкой степени тяжести – у 33,3%, средней – у 20,8%, тяжелой – у 16,7%. Полагают, что это может объяснять часто отмечаемый в постковидный период симптом утомляемости [242].

Анализ медицинских исследований дает основание полагать, что многие факторы риска ОАС и сопутствующие ему заболевания, включая ожирение, АГ и СД, ассоциированы с неблагоприятными исходами COVID-19 [243]. Мультицентровое французское исследование CORONADO (*Coronavirus Sars-Cov2 & diabetes outcomes study* – «Коронавирус SARS-CoV2 и диабет: исходы») показало, что при наличии ОАС риск смерти у пациентов с СД в течение 7 дней госпитализации возрастает в 2,65 раза [244]. В наблюдательном проспективном когортном исследовании взрослых пациентов на предмет постковидных нарушений через 4 мес. и 1 год было обнаружено, что у пациентов с ОАС повышен риск гликемических нарушений, повышен уровень IL-6, более выражены нейрокогнитивные нарушения и сохраняется пониженный уровень диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Кроме того, недиагностированный ОАС у пациентов, перенесших COVID-19, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов в период наблюдения [245].

Смертность при обструктивном апноэ сна

Эпидемиологические исследования подтверждают постоянную ассоциацию ОАС со сниженной выживаемостью. В классическом 18-летнем Висконсинском исследовании, где ОАС выявлялось посредством ПСГ, все случаи смертности с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела и другие факторы существенно возрастали с нарастанием тяжести ОАС. При тяжелом ОАС вероятность всех летальных исходов составила 3,8; кардиоваскулярной смертности – 5,2 [246]. Метаанализ 16 исследований ($n = 24\ 308$) показал, что тяжелые формы ОАС с ИАГ ≥ 30 связаны с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и других

причин [247]. С другой стороны, не было выявлено связи между легкими и умеренными формами ОАС и смертностью.

Метаанализ, выполненный экспертами Американской академии медицины сна, показал, что терапия с положительным давлением в ДП различных модальностей приводит к клинически значимому снижению тяжести заболевания, сонливости, АД, профилактике автодорожных происшествий и повышает качество жизни пациентов с ОАС [198]. Однако в крупных РКИ не показано снижение выживаемости при таком лечении [248]. Эти противоречия могут быть объяснены наличием сопутствующих факторов и предвзятостью в наблюдательных исследованиях, исключением пациентов с тяжелой ночной гипоксемией, более значимой динамикой в когортных исследованиях, по сравнению с клиническими с лимитированным периодом наблюдения (3–5 лет). В исследовании SHHS терапия положительным давлением ассоциировалась со снижением смертности на 42% среди пациентов с ОАС, но этот эффект отмечался при 6–7-летнем наблюдении [249]. Поэтому для оценки эффекта CPAP-терапии необходимы РКИ с длительным периодом наблюдения. Десятилетиями обсуждается взаимосвязь ОАС с онкозаболеваниями. Метаанализ с вовлечением 32,1 млн пациентов показал, что ОАС выявляется у 46% пациентов с раком, а наличие рака у пациентов с ОАС возрастает в 1,53 раза [250].

Лечение

Обструктивные нарушения дыхания во время сна негативно влияют на общее состояние здоровья, качество жизни и сопряжены с высокими рисками происшествий и аварий, обусловленных повышенной дневной сонливостью. Поэтому адекватная терапия ОАС является важной медицинской и социальной задачей. С учетом патогенеза, для лечения ОАС используются различные устройства, расширяющие и стабилизирующие ВДП, хирургические вмешательства, увеличивающие их просвет, контроль веса тела и другие виды лечения.

Положительное давление в верхних дыхательных путях

Первоначально для лечения тяжелых форм обструктивного апноэ сна применялась трахеостомия. В 1981 г. австралийский доктор и исследователь *Коллин Салливан (Colin Sullivan)* опубликовал статью об успешном лечении 5 пациентов ОАС с помощью положительного давления в ДП [251]. Сущность метода заключалась в создании за счет регулируемого назального потока воздуха «пневматической шины», которая расширяла ВДП, противодействуя их коллапсу. Данный метод оказался очень эффективным и востребованным в лечении ОАС, что привело к коммерческому производству данных приборов. Первоначально приборы создавали и поддерживали постоянное положительное давление в ДП во время

вдоха и выдоха. Данная технология получила название CPAP-терапия. «Золотым стандартом» для подбора необходимого уровня лечебного давления была ручная титрация CPAP под контролем ПСГ. Эффективное давление зависело от положения тела и стадии сна, поэтому был разработан алгоритм титрации CPAP с выбором минимального давления, позволяющего обеспечить нормальное дыхание в различных условиях [252]. В последующем данный уровень давления устанавливался в индивидуальном приборе, поэтому данная технология получила также название «фиксированное CPAP». Бесспорным преимуществом данного подхода был полный контроль дыхания с учетом сна, положения тела, индивидуальной реакции пациента и возможных проблем с респиратором. Большое количество исследований подтвердило клиническую эффективность CPAP-терапии и способствовали ее дальнейшему развитию, что выражалось в совершенствовании приборов и интерфейса. Пациентам, которым требовался высокий уровень CPAP, было трудно выдыхать, и это привело к появлению приборов с 2 уровнями положительного давления – на вдохе и на выдохе (*bi-level positive airway pressure* – BiPAP) [253]. Были разработаны алгоритмы титрации лечебного уровня BiPAP [252]. Впоследствии стало очевидно, что многим пациентам (тяжелое ожирение, легочные и нейромышечные заболевания) требуется вентиляционная поддержка [254], это стало основой развития неинвазивной вентиляции. В дальнейшем развитие CPAP было направлено на повышение комплаенса к терапии. Для улучшения комплаенса были внедрены технологии сброса давления в начале выдоха для его облегчения, на смену помпам пришли более тихие и миниатюрные турбины, что улучшило дизайн приборов, постоянно изменяется и совершенствуются интерфейс. Для оценки комплаенса в CPAP были интегрированы микропроцессоры, которые позволяют оценивать время проведения терапии, остаточные ИАГ и масочные утечки. Анализ данных показателей, особенно в начальный период лечения, позволяет скорректировать недостатки и улучшить долгосрочную приверженность к терапии [255], однако необходима стандартизация подходов [256].

Следующий этап развития данной технологии был направлен на облегчение процесса титрации и адаптации лечебного уровня давления к изменяющимся респираторным потребностям дыхания во время сна в зависимости от положения тела, фазы сна, степени усталости пациента, приема седативных препаратов и ряда других причин. В приборы были встроены датчики потока, которые мониторировали поток дыхания по принципу байпас, а микропроцессор обрабатывающий сигнал, контролировал уровень лечебного положительного давления. В последующем были добавлены технологии оценки храпа, верификации центральных и обструктивных апноэ алгоритм, которых был построен на краткосрочном повышении давления или эхолокации

звука турбины прибора. Так появились авто-CPAP и авто-BiPAP. Метаанализ показал, что CPAP и авто-CPAP одинаково эффективны в снижении индекса апноэ-гиппноэ, хотя на фоне CPAP минимальное SaO_2 было слегка слегка выше [257]. Два метаанализа выявили, что объективный комплаенс и снижение сонливости по Эпвортской шкале близки для авто-CPAP и стандартного CPAP, с небольшим, вероятно, клинически незначимым преимуществом авто-CPAP [257, 258]. Авто-CPAP различных производителей имеют различные, как правило, запатентованные алгоритмы обработки и воспроизведения данных. В стендовых испытаниях 11 коммерчески доступных авто-CPAP на модели респираторной системы с имитацией апноэ, гиппноэ и дыхания в период сна были выявлены большие различия в эффективности лечения и точности отчета между различными приборами [259]. Поэтому в клинической практике целесообразен периодический контроль эффективности авто-CPAP посредством пульсоксиметрии или ночного кардиореспираторного мониторинга.

Рабочей группой экспертов Американской академии медицины сна был проведен системный обзор исследований по использованию приборов положительного давления в лечении ОАС с учетом всех разновидностей данных аппаратов. Также был проведен метаанализ всех практических аспектов данной терапии. Данные показали, что терапия с использованием положительного давления сопровождается клинически значимым снижением тяжести ОАС, сонливости, уровня АД, дорожно-транспортных происшествий и улучшением качества жизни пациентов. Не было выявлено существенного различия между авто-CPAP, BiPAP и стандартным CPAP. Было показано клинически значимое улучшение комплаенса к данной терапии при правильном обучении, мотивировании, устранении неполадок, телемониторировании, выборе назальных масок вместо рото-носовых и использовании увлажнителя с подогревом [198].

Ротовые аппликаторы

Ротовые аппликаторы (РА) – это устройства, предназначенные для выдвижения и стабилизации нижней челюсти с целью увеличения просвета и снижения коллаптоидности ВДП во время сна и лечения первичного храпа и ОАС [260]. РА изготавливаются индивидуально с учетом всех анатомических особенностей пациента. Одновременно выпускаются унифицированные ротовые пластины, изготовленные из гибкого термподатливого материала, которые для адаптации необходимо нагреть в воде, правильно разместить на зубах и прижать. Безусловно, индивидуально изготавливаемые РА более комфортны и эффективны. РА могут быть титруемыми и нетитруемыми. Титруемые аппликаторы имеют специальный механизм, позволяющий регулировать степень протрузии нижней челюсти. Увеличение протрузии аналогично повышению давления при титрации iPAP.

Хотя CPAP-терапия остается наиболее часто применяемым и наиболее эффективным методом терапии ОАС [261], в последние годы РА используются все шире и развитие данной технологии показывает свою востребованность [262]. По сравнению с CPAP, РА менее эффективны в снижении ИАГ. Исходный ИАГ ≥ 30 и максимальный терапевтический уровень CPAP > 12 см вод. ст. ассоциируются с падением эффективности терапии с использованием РА [263]. В целом $\sim 1/3$ пациентов с устройствами, выдвигающими челюсть, показывает полное разрешение ОАС с ИАГ < 5 /час, $1/3$ — показывает снижение ИАГ на $\geq 50\%$, $1/3$ — незначительное улучшение тяжести ОАС [264]. РА удобно использовать в поездках, поскольку они менее громоздки и независимы от электропитания. Анализ литературы показывает, что РА показаны пациентам с ОАС легкой и средней степени тяжести, которые предпочитают их CPAP-терапии или у которых последняя оказалась неудачной [265].

В 2015 г. Американской академией медицины сна совместно с Американской академией дентальной медицины сна были изданы пересмотренные клинические практические рекомендации по лечению храпа и ОАС с помощью ротовых аппликаторов [266]. Для подготовки рекомендаций эксперты провели анализ публикаций в базах данных *PubMed* и *Embase*. Для ответа на большинство принципиальных вопросов использовались только РКИ.

Рекомендации по лечению по ОАС и храпа с помощью РА:

1. Назначать РА взрослым пациентам, обращающимся к сомнологу за лечением по поводу первичного храпа без ОАС. (Стандарт.)
2. При назначении РА взрослому пациенту с ОАС квалифицированному врачу-стоматологу рекомендуется использовать индивидуально изготавливаемый титруемый РА. (Рекомендация.)
3. Для взрослых пациентов с ОАС, не приверженных CPAP-терапии или предпочитающих альтернативную терапию, врачу-сомнологу рекомендуется рассмотреть назначение РА. (Стандарт.)
4. Квалифицированному врачу-стоматологу рекомендуется проводить осмотры взрослых пациентов ОАС, использующих РА, для контроля и снижения частоты возникновения дентальных побочных эффектов или нарушений окклюзии. (Рекомендация.)
5. Врачу-сомнологу рекомендуется проводить контрольные ночные исследования для улучшения или подтверждения эффективности лечения пациентов, использующих РА. (Рекомендация.)
6. Врачу-сомнологу и квалифицированному врачу-стоматологу следует инструктировать взрослых пациентов, проводящих терапию ОАС с помощью РА, регулярно приходить к ним на консультации. (Рекомендация.)

После 5 лет эффективность РА отмечается у 52% пациентов и составляет 25% при легкой степени тяжести ОАС, 52% — при средней, 63% — при тяжелой.

При этом 96,5% пациентов сообщают, что они готовы продолжать данную терапию [267].

Хирургическое лечение

Первым эффективным методом лечения ОАС в 1970—1980 гг. была трахеостомия, но в настоящее время вследствие осложнений или плохой переносимости пациента ее рекомендуют только когда исчерпаны все другие возможности [268]. В последующем для лечения ОАС были предложены и разработаны различные другие хирургические пособия, целью которых было уменьшить или ликвидировать анатомическую обструкцию ВДП на протяжении от носа до гифофаринкса. Процедура увулопалатофарингопластики (УПФП), которую первоначально использовали для лечения храпа, была модифицирована удалением избыточной слизистой боковой стенки глотки [269]. Позитивный эффект УПФП отмечался только у 41—66% пациентов и результаты могли ухудшаться с течением времени [270—272]. Причины этого — локальность действия УПФП без влияния на гифофарингиальные пути, носовую проходимость, а также послеоперационные контрактуры, которые могут изменять и сужать ВДП. Использование лазерной УПФП не привело к желаемым результатам. Хороший эффект при ОАС был отмечен у 27% пациентов, слабый позитивный эффект — у 34%, ухудшение после лечения — у 30% [273]. Лазерная УПФП не рекомендуется для лечения ОАС любой степени тяжести, тогда как радиочастотная абляция может рассматриваться при легком и среднетяжелом ОАС у пациентов, которые не хотят или неспособны использовать CPAP или ротовой аппликатор [268]. В последующем для лечения ОАС и увеличения просвета респираторных путей была использована передняя нижнечелюстная остеотомия с выдвижением *m. genioglossus* [274]. Следующим этапом выбора терапии была костная реконструкция с совместным выдвижением верхней и нижней челюсти, и многие исследования показывают ее позитивный эффект, особенно у пациентов с лицевыми аномалиями [275—277]. Учитывая, что язык — самая крупная и подвижная мышца глотки, для лечения ОАС была использована глоссэктомия. Исследования показывают, что при выборе данной терапии ОАС необходимо предусмотреть все возможные хирургические осложнения и нежелательные исходы, являющиеся поводом для новых хирургических вмешательств [278]. Все пациенты, которые подвергаются хирургическому лечению по поводу ОАС, после нормализации состояния должны проходить повторные объективные диагностические обследования для оценки эффективности данной терапии.

Снижение веса

Уменьшение веса ассоциируется со снижением ИАГ [30, 32]. Поэтому программы по организации правильного образа жизни и снижению веса должны всегда рассматриваться при лечении пациентов ОАС

с повышенным весом тела. Одновременно с этим снижение веса достаточно сложная задача, которая требует либо высокой мотивированности пациента, либо использования дополнительных методов. Показано, что комбинация фентермина и топирамата пролонгированного действия у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ОАС ведет к существенно большему снижению веса и ИАГ на 28-й нед. лечения с небольшим количеством побочных эффектов [279]. Бариатрическая хирургия при тяжелом ожирении может вызвать выраженное снижение веса и значительное улучшение ОАС [280]. При обращении к врачу по поводу бариатрической хирургии 29,6% пациентов имеют симптоматику ОАС. При этом после хирургического вмешательства ИАГ снижается с $31,8 \pm 20,4$ до $20,2 \pm 23,1$, что является статистически достоверным [281]. Вместе с тем бариатрическая хирургия не вызывает стабильного значимого позитивного эффекта. Поэтому в постоперационном периоде, по крайней мере, при тяжелом ОАС для оценки результатов показана ПСГ, но не опросники. Низкий комплаенс к CPAP-терапии у пациентов данной группы, возможно, обусловлен недостаточной их информированностью о целях и задачах терапии [282]. Метаанализ показывает, что бариатрическая хирургия эффективна в снижении веса и тяжести ОАС. Однако недостаточно эффективное ее влияние на нормализацию дыхания во время сна свидетельствует о том, что кроме ожирения важными факторами ОАС являются анатомические костно-челюстные изменения [283]. При проведении бариатрической хирургии все пациенты должны быть скринированы на предмет ОАС и гиповентиляции тучных лиц для снижения риска всех операционных осложнений, поскольку в последующем целесообразно применение CPAP или BiPAP [284].

Фармакологическая терапия ОАС

В основе патогенеза ОАС лежит несоответствие просвета ВДП к активности дилаторных мышц. Поэтому стратегии по реактивации дилаторных мышц ВДП во время сна – целевая задача фармакотерапии при СОАС [285–291]. В исследованиях на животных было показано, что «гормон любви» окситоцин, продуцируемый гипоталамусом, может активировать респираторные нейроны в продолговатом мозге и усиливать активность дилаторных фарингеальных мышц (*genioglossus muscle*) и диафрагмы [292]. В первоначальном нерандомизированном исследовании 8 пациентов с ОАС средней степени тяжести назначение интраназального окситоцина (40 IU) перед сном сопровождалось статистически значимым снижением индекса гипопноэ (на 10%), продолжительности апноэ и гипопноэ и реакций ЭЭГ-активации; данные изменения были обусловлены респираторными событиями [293]. В двойном слепом перекрестном РКИ 19 пациентов ОАС при интраназальном назначении 40 IU окситоцина перед сном в первые 2 ч было выявлено статистически зна-

чимое снижение продолжительности обструктивных респираторных событий на ~ 2 с и надир сатурации на 2% [294]. Изучение механизма действия интраназального окситоцина на мышцах выявило, что окситоцин стимулирует респираторно-зависимую активность мышц языка, вероятно действуя на центральные гипоглоссальные мотонейроны, которые обеспечивают выдвигание языка и открытие ВДП. Этот механизм способствует восстановлению просвета ВДП при ОАС [295]. В одномесечном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что комбинация центрального симпатомиметика (атомоксетина) в дозе 40–80 мг в сочетании с блокатором м-холинорецепторов (ксибутином) в дозе 5 мг достаточно хорошо переносится с типичным профилем побочных эффектов, характерных для каждого из этих препаратов и ассоциируется со снижением ИАГ на ~ 50% [296]. В двойном слепом, плацебо контролируемом, перекрестном исследовании, включающем 16 пациентов ОАС по данным ПСГ был сопоставлен эффект 4 мг ребоксетина, плацебо и 4 мг ребоксетина + 5 мг оксибутина. Результаты показали, что отдельно используемый ребоксетин снижает уровень ИАГ на 5,4/ч и индекс десатурации на 4% в среднем ч. Добавления к лечению оксибутина не приводит к статистически значимым изменениям [297]. 17 октября 2022 г. фармацевтическая компания *Apnimed*, сфокусированная на разработке оральных препаратов для лечения ОАС, опубликовала на своем официальном сайте информацию, что в ходе фазы II клинического исследования MARIPOSA получены позитивные результаты относительно эффективности и безопасности препарата AD109 при месячном применении у пациентов ОАС. Препарат AD109 представляет комбинацию атомоксетина и ароксипутунина. При использовании ингредиентов в соотношении 75/5 мг медианный уровень ИАГ снизился с 20,5 до 10,8 соб./ч, при соотношении 75/2,5 мг с 19,4 до 9,5 соб./ч. В перспективе рассматривается регистрация и внедрение данного препарата в программу лечения ОАС. Идеология лекарственной терапии ОАС безусловно импонирует многим пациентам и врачам, но на сегодняшний день она далека от совершенства и во многом уступает CPAP терапии.

Другие способы терапии

Снижение активности мышц дилаторов глотки во время сна способствует ее коллапсу у пациентов ОАС [298]. Поэтому стимуляция данных мышц во время сна стабилизирует просвет ВДП. В 2014 г. в США был сертифицирован для клинического применения электрический стимулятор этих мышц фирмы *Inspire Medical Systems*. Стимулятор состоит из трех компонентов: стимулирующего электрода, соединенного с дистальными ветвями подъязычного нерва, датчика давления, расположенного в 4-м или 5-м межреберье, реагирующего на дыхание и имплантированного подкожно подключичного пульсо-

вого генератора. В 3-летнем мультицентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 116 пациентов ОАС со среднетяжелым и тяжелым ОАС и индексом массы тела ≤ 32 кг/м², под контролем ПСГ было показано устойчивое улучшение респираторных показателей и качества жизни пациентов с редкими побочными явлениями [299]. Стимуляция подъязычного нерва дает положительный эффект в лечении ОАС в > 80% случаев, при этом пациенты хорошо переносят терапию и показывают высокий комплаенс [300].

В 2013 г. для лечения ОАС в США был предложен прибор *Winx (ApniCure)*, создающий отрицательное давление в полости рта, которое притягивает язычок и мягкое небо к корню языка, стабилизируя их и увеличивая просвет ВДП. Устройство фиксировалось во рту посредством индивидуально изготавливаемой ротовой вкладки, которая тонкой трубкой соединялась с вакуумной помпой и резервуаром для слюны. Устройство не получило широкого распространения, в частности из-за дискомфорта применения, и данные по оценке его эффективности недостаточны. В последующем была разработана технология постоянного отрицательного наружного давления (*continuous negative external pressure* – cNEP). Система cNEP состоит из мягкого силиконового воротничка, который крепится на переднюю поверхность шеи и соединен мягкой трубкой с регулируемой вакуумной помпой. Отрицательное давление в воротничке смещает мягкие ткани, препятствуя фарингеальному коллапсу ВДП. Поскольку нет контакта с лицевой частью и потоков воздуха, то облегчается адаптация пациентов к данной терапии. В группе из 15 пациентов со средним ИАГ 43,9 соб./ч выраженный позитивный эффект с полной нормализацией ИАГ и значимым его снижением (ИАГ < 50% исходного и < 15 соб./ч) был выявлен у 87% пациентов [301].

В течение нескольких лет для лечения ОАС используются назальные устройства (*Provent*) для создания положительного экспираторного давления. На период сна устройства фиксируются над входе каждого носового отверстия. Устройство имеет фиксированное экспираторное сопротивление (50 см вод. ст. / л / с). Инспираторное сопротивление устройства довольно низкое. Данное устройство может быть эффективным при легком и среднетяжелом ОАС [302] и неэффективно при тяжелом ОАС [303]. Метаанализ показал, что данные устройства снижают ИАГ на 53,2% и индекс десатурации на 41,5% [304].

Для лечения ОАС различными производителями предлагаются различные приспособления, вытягивающие и удерживающие язык, однако они малоэффективны, пациенты плохо их переносят и отказываются продолжать лечение.

Имеется ограниченное количество краткосрочных данных о позитивном влиянии специальных физических упражнений на ОАС легкой и средней степени тяжести, при этом для поддержания эффекта упражнения должны проводиться постоянно [305].

С учетом фенотипирования ОАС для лечения с целью стабилизации процессов регуляции дыхания могут быть использованы низкочастотный кислород или седативные препараты (см. главу 7 «Физиология дыхания во время сна» раздела 2 в томе 1 настоящего руководства). Однако в настоящее время данные подходы имеют ограниченное практическое значение в терапии ОАС и должны контролироваться специалистами.

Другие консервативные меры по контролю ОАС включают отказ от приема перед сном алкоголя и/или седативных препаратов, расслабляющих мышцы и замедляющих ответные реакции, и позиционную терапию. У 50% пациентов выявляется существенное ухудшение ОАС в положении на спине [39]. Для таких пациентов может быть эффективна позиционная терапия с использованием теннисных мячиков, вшитых в верхнюю часть на спинке пижамы, специальные позиционные ремни, «горбатые» ночные рубашки и гаджеты, фиксирующие положение тела и подающие индивидуально подобранный вибрационный сигнал. Однако эти приспособления могут оказаться неэффективными и дискомфортными для пациента, что ведет к низкому долгосрочному комплаенсу [305].

Заключение

Обструктивные нарушения дыхания во время сна широко распространены в общей популяции взрослого населения и ассоциируются с высоким риском развития гипертензии, аритмий, СН, ЛГ и значительным повышением смертности, в первую очередь за счет кардиоваскулярной патологии. ОАС часто проявляется повышенной дневной сонливостью и сочетается с ростом дорожно-транспортных происшествий, нередко с летальным исходом. Поэтому своевременная диагностика и лечение данных состояний является важной медицинской и государственной задачей. Одновременно в большинстве случаев ОАС оказывается за рамками внимания медицинской структуры, страховых компаний и практикующих врачей. В настоящее время доступны эффективные способы лечения ОАС, среди которых основным является терапия постоянным положительным давлением в ДП. Врачам важно понимать последствия ОАС как для пациента, так и для общества в целом, корректно мотивировать пациентов к проведению адекватной терапии и контролировать ее эффективность.

Литература

1. Ahmed M.M., Schwab R.J. Upper airway imaging in obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12(6): 397–401. doi:10.1097/01.mcp.0000245706.77064.51.
2. Yucel A., Unlu M., Haktanir A., Acar M. et al. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 2624–2629.

3. Lowe A.A., Fleetham J.A., Adachi S., Ryan C.F. et al. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 1995; 107(6): 589–595. doi: 10.1016/s0889-5406(95)70101-x.
4. Schwab R.J., Pasirstein M., Pierson R., Mackley A. et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(5): 522–530. doi.org/10.1164/rccm.200208-866OC.
5. Malhotra A., Huang Y., Fogel R.B., Pillar G. et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(10): 1388–1395. doi: 10.1164/rccm.2112072.
6. Heinzer R.C., Stanchina M.L., Malhotra A., Jordan A.S., et al: Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in sleep apnoea patients. *Thorax* 2006; 61(5): 435–439. doi:10.1136/thx.2005.052084.
7. Tagaito Y., Isono S., Remmers J.E., Tanaka A., et al: Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J. Appl. Physiol.* 2007; 103(4): 1379–1385. doi: 10.1152/jap-physiol.00026.2007.
8. Schwartz A.R., Smith P.L., Wise R.A., Gold A.R., et al: Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64(2): 535–542. doi: 10.1152/jappl.1988.64.2.535.
9. Smith P.L., Wise R.A., Gold A.R., Schwartz A.R. et al: Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64(2): 789–795. doi: 10.1152/jappl.1988.64.2.789.
10. Patil S.P., Schneider H., Marx J.J., Gladmon E., et al: Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102(2): 547–556. doi:10.1152/jap-physiol.00282.2006.
11. McGinley B.M., Schwartz A.R., Schneider H., Kirkness J.P., et al: Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105(1):197–205. doi: 10.1152/jap-physiol.01214.2007.
12. Carrera M., Barbé F., Sauleda J., Tomás M. et al. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(6): 1960–1966. doi: 10.1164/ajrcm.159.6.9809052.
13. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 147(2-3): 263–272. doi: 10.1016/j.resp.2005.06.012.
14. Boyd J.H., Petrof B.J., Hamid Q., Fraser R., et al. Upper Airway Muscle Inflammation and Denervation Changes in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(5): 541–546. doi: 10.1164/rccm.200308-1100OC.
15. Ramchandren S., Gruis K.L., Chervin R.D., Lisa-beth L.D., et al. Hypoglossal nerve conduction findings in obstructive sleep apnea. *Muscle Nerve.* 2010; 42(2): 257–261. doi: 10.1002/mus.21690.
16. Eckert D.J., Saboisky J.P., Jordan A.S., Malhotra A. Upper airway myopathy is not important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2007; 3(6): 570–573.
17. Kimoff R.J. Upper airway myopathy is important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2007; 3(6): 567–569.
18. Bergeron C., Kimoff J., Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6): 1393–1396. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.008.
19. Kimoff R.J., Hamid Q., Divangahi M. et al. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(1): 89–97. doi: 10.1183/09031936.00048610.
20. Gaudette E., Kimoff R.J. Pathophysiology of OSA. *Eur. Respir. Monogr.* 2010; 50: 31–50. doi: 10.1183/1025448x.erm5010.
21. Kiely J.L., Nolan P., McNicholas W.T. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004; 59(1): 50–55.
22. Hildebrandt W., Gunga H.C., Herrmann J. et al. Enhanced slow caudad fluid shifts in orthostatic intolerance after 24-h bed-rest. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1994; 69(1): 61–70. doi: 10.1007/BF00867929.
23. Baccelli G., Pacenti P., Terrani S. et al. Scintigraphic recording of blood volume shifts. *J. Nucl. Med.* 1995; 36(11): 2022–31.
24. Chiu K-L., Ryan C.M., Shiota S. et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(12): 1378–1383. doi: 10.1164/rccm.200607-927OC.
25. Su M-C., Chiu K-L., Ruttanaumpawan P. et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 161(3): 306–312. doi: 10.1016/j.resp.2008.03.004.
26. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J. Physiol.* 2013; 591(5): 1179–1193. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159.
27. Redolfi S., Yumino D., Ruttanaumpawan P. et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(3): 241–246. doi: 10.1164/rccm.200807-1076OC.
28. Redolfi S., Arnulf I., Pottier M. et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(9):1062–1066. doi: 10.1164/rccm.201102-0350OC.
29. Wellman A., Malhotra A., Jordan A.S. et al. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 162(2): 144–151. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.019.

30. Young T., Peppard P.E., Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99(4): 1592–1599. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005.
31. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23): 3015–3021. doi: 10.1001/jama.284.23.3015.
32. Newman A.B., Foster G., Givelber R. et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(20): 2408–2413. doi: 10.1001/archinte.165.20.2408.
33. Mehra R., Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(5): 1096–1102. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.002.
34. Spier S., Rivlin J., Rowe R.D., Egan T. Sleep in Pierre Robin syndrome. *Chest.* 1986; 90(5): 711–715. doi: 10.1378/chest.90.5.711.
35. Payne R.J., Hier M.P., Kost K.M. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea among patients with head and neck cancer. *J. Otolaryngol.* 2005; 34(5): 304–311. doi: 10.2310/7070.2005.34502.
36. Hochban W., Ehlenz K., Conradt R., Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(1): 196–202. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a33.x.
37. Celik D., Duyar S.S., Aksu F. et al. *Pak. J. Med. Sci.* 2021; 37(4): 1161–1165. doi: 10.12669/pjms.37.4.4229.
38. Oksenberg A., Silverberg D.S. The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Med. Rev.* 1998; 2(3): 139–162. doi: 10.1016/s1087-0792(98)90018-1.
39. Mador M.J., Kufel T.J., Magalang U.J. et al. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005; 128(4): 2130–2137. doi: 10.1378/chest.128.4.2130.
40. Redline S., Tishler P.V. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med. Rev.* 2000; 4(6): 583–602. doi: 10.1053/smr.2000.0120.
41. Riha R.L. Genetic aspects of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome – is there a common link with obesity? *Respiration.* 2009; 78(1): 5–17. doi: 10.1159/000221903.
42. Parish J.M. Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest* 2013; 143(5): 1489–1499. doi: 10.1378/chest.12-1219.
43. Patel S.R., Larkin E.K., Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int. J. Obes. (Lond)* 2008; 32(5): 795–800. doi: 10.1038/sj.ijo.0803803.
44. Riha R.L., Gislason T., Diefenbach K. The phenotype and genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(3): 646–655. doi: 10.1183/09031936.00151008.
45. Grunstein R.R., Sullivan C.E. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am. J. Med.* 1988; 85(6): 775–779. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80020-2.
46. Attal P., Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(2): 483–495. doi: 10.1210/jc.2009-1912.
47. Grunstein R.R., Ho K.Y., Sullivan C.E. Sleep apnea in acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115(7): 527–532. doi: 10.7326/0003-4819-115-7-527.
48. Hochban W., Ehlenz K., Conradt R., Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(1): 196–202. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a33.x.
49. Tasali E., Van Cauter E., Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome and obstructive sleep apnea. *Sleep. Med. Clin.* 2008; 3(1): 37–46. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.11.001.
50. Stradling J.R., Crosby J.H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46(2): 85–90. doi: 10.1136/thx.46.2.85.
51. Franklin K.A., Gislason T., Omenaas E. et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170(7): 799–803. doi: 10.1164/rccm.200404-474OC.
52. Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S. et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(19): 2219–2224.
53. Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U., Lind B.K. et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154(1): 50–59. doi: 10.1093/aje/154.1.50.
54. Vecchio L.M., Grace K.P., Liu H. et al. State-dependent vs. central motor effects of ethanol on breathing. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108(2): 387–400. doi: 10.1152/jappphysiol.00797.2009.
55. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(17): 1230–1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704.
56. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014. 53–68.
57. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006–1014. doi: 10.1093/aje/kws342.
58. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M., Ten Have T. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(3 Pt 1): 608–613. doi: 10.1164/ajrcm.163.3.9911064.
59. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(9): 1181–1185. doi: 10.1164/rccm.200209-1055OC.
60. Redline S., Tishler P.V., Hans M.G. et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155(1): 186–192. doi: 10.1164/ajrcm.155.1.9001310.

61. Ancoli-Israel S., Klauber M.R., Stepnowsky C. et al: Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152(6 Pt 1): 1946–1949. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520760.
62. Ip M.S., Lam B., Laufer I.J. et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119(1): 62–69. doi: 10.1378/chest.119.1.62.
63. Mirrakhimov A.E., Sooronbaev T., Mirrakhimov E.M. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 10. doi: 10.1186/1471-2466-13-10.
64. Launois S.H., Pepin J-L., Levy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med. Rev.* 2007; 11(2): 87–97. doi: 10.1016/j.smrv.2006.08.005.
65. Martinez-Garcia M-A., Campos-Rodriguez F., Catalan-Serra P. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(9): 909–916. doi: 10.1164/rccm.201203-0448OC.
66. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(8): 687–698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
67. Whyte K.F., Allen M.B., Jeffrey A.A. et al. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q. J. Med.* 1989; 72(267): 659–666.
68. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013; 310(7): 731–41. doi: 10.1001/jama.2013.276185.
69. Chuang L-P., Lin S-W., Lee L-A., Li H-Yet al. The gender difference of snore distribution and increased tendency to snore in women with menopausal syndrome: a general population study. *Sleep Breath.* 2017; 21: 543–547. doi: 10.1007/s11325-016-1447-4.
70. Maimon N., Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 6 (5): 475–478.
71. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13(3): 479–504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
72. Witthaus M.W., Nipa F., Yang J-H. et al. Bladder oxidative stress in sleep apnea contributes to detrusor instability and nocturia. *J. Urol.* 2015; 193(5): 1692–1699. doi: 10.1016/j.juro.2014.11.055.
73. Mackay T.W., Fitzpatrick M.F., Freestone S. et al. Atrial natriuretic peptide levels in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 1994; 49(9): 920–921. doi: 10.1136/thx.49.9.920.
74. Doyle-McClam M., Shahid M.H., Sethi J.M., Koo P. Nocturia in women with obstructive sleep apnea. *Am. J. Lifestyle Med.* 2021; 15(3): 260–268. doi: 10.1177/1559827618782657.
75. Arnardottir E. S, Janson C., Bjornsdottir E. et al. Nocturnal sweating was related to younger age, cardiovascular disease, hypertension, sleepiness and insomnia symptoms. *BMJ Open* 2013; 3: e002795. doi:10.1136/bmjopen-2013-002795.
76. Subramanian S., Guntupalli B., Murugan T. et al. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011; 15(4): 711–715. doi: 10.1007/s11325-010-0426-4.
77. Cho Y.W., Kim K.T., Moon H-J. et al. Comorbid insomnia with obstructive sleep apnea: clinical characteristics and risk factors. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14(3): 409–417. doi: 10.5664/jcsm.6988.
78. Russell M.B., Kristiansen H.A., Kværner, K.J. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia.* 2014; 34(10): 752–755. doi: 10.1177/0333102414538551.
79. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 140–141.
80. Goksan B., Gunduz A., Karadeniz D. et al. Morning headache in sleep apnoea: Clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia.* 2009; 29(6): 635–641. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01781.x.
81. Shepherd K.L., James A.L., Musk A.W. et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res.* 2011; 20 (1 Pt 2): 241–249. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.
82. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014; 63(6): 871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
83. Kang H.H., Lim C-H., Oh J.H. et al. The influence of gastroesophageal reflux disease on daytime sleepiness and depressive symptom in patients with obstructive sleep apnea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 27(2): 215–222. doi.org/10.5056/jnm20071.
84. Kerr P., Shoenut J.P., Millar T. et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1992; 101(6):1539–1544. doi: 10.1378/chest.101.6.1539.
85. Zanation A.M., Senior B.A. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med. Rev.* 2005; 9(6): 453–458. doi: 10.1016/j.smrv.2005.05.003.
86. Mahfouz R., Barchuk A., Obeidat A.E. et al. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in inpatient settings: a nationwide study. *Cureus.* 2022; 14(3): e22810. doi: 10.7759/cureus.22810.
87. Wu Z-H., Yang X-P., Niu X. et al. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019; 23(2): 389–397. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.

88. Engleman H.M., Douglas N.J. Sleep. 4: sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004; 59(7): 618–622. doi: 10.1136/thx.2003.015867.
89. Chervin R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000; 118(2): 372–379. doi: 10.1378/chest.118.2.372.
90. Medic G., Wille M., Hemels M.E. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat. Sci. Sleep* 2017; 9: 151–161. doi: 10.2147/NSS.S134864.
91. Garbarino S. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: implications for driving licenses. *Sleep Breath*. 2020; 24(1): 37–47. doi: 10.1007/s11325-019-01903-6.
92. Kayaba M, Matsushita T, Enomoto M. et al. Impact of sleep problems on daytime function in school life: a cross-sectional study involving Japanese university students. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 371. doi: 10.1186/s12889-020-08483-1.
93. Waldman L.T., Parthasarathy S., Villa K.F., Bron M. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: a qualitative study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2020; 18(1): 128. doi: 10.1186/s12955-020-01382-4.
94. Shochat T., Cohen-Zion M., Tzischinsky O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: a systematic review. *Sleep Med. Rev*. 2014; 18(1): 75–87. doi: 10.1016/j.smrv.2013.03.005.
95. Owens J.A., Babcock D., Weiss M. Evaluation and treatment of children and adolescents with excessive daytime sleepiness. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2020; 59(4-5): 340–51.
96. Ronksley P.E., Hemmelgarn B.R., Heitman S.J., Flemons W.W. et al. Excessive daytime sleepiness is associated with increased health care utilization among patients referred for assessment of OSA. *Sleep*. 2011; 34(3): 363–70. doi: 10.1093/sleep/34.3.363.
97. Mazzotti D.R., Keenan B.T., Lim D.C., Gottlieb D.J. et al. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes. *Am. J Respir. Crit. Care Med*. 2019; 200(4): 493–506. doi: 10.1164/rccm.201808-1509OC.
98. Gabrylska A., Bialasiewicz P. Association between excessive daytime sleepiness, REM phenotype and severity of obstructive sleep apnea. *Sci. Rep*. 2020; 10(1): 34. doi: 10.1038/s41598-019-56478-9.
99. Budhiraya R., Kushida C.A., Nicols D.A., Walsh J.K. et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur. Respir. J*. 2017; 50(5): 1700348. doi: 10.1183/13993003.00348-2017.
100. Stater G., Pengo M.F., Kosky C., Sreier J. Obesity as an independent predictor of subjective excessive daytime sleepiness. *Respir. Med*. 2013; 107(2): 305–309. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.013.
101. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H-M. et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90(8): 4510–4515. doi: 10.1210/jc.2005-0035.
102. Kapur V.K., Baldwin C.M., Resnick H.E. et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005; 28(4): 472–477. doi: 10.1093/sleep/28.4.472.
103. Martynowicz H., Skomro R., Gac P. et al. The influence of hypertension on daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2017; 11(5): 295–302. doi: 10.1016/j.jash.2017.03.004.
104. Ulander M., Hedner J., Stillberg G. et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Results from the nationwide SESAR cohort including 34,684 patients. *J. Sleep Res*. 2022; 31(6): e13690. doi: 10.1111/jsr.13690.
105. Lal C., Weaver T.E., Bae C.J., Strohl K.P. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Mechanisms and clinical management. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2021; 18(5): 757–768. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-696FR.
106. Mehra R., Heinzer R., Castillo P. Current management of residual excessive daytime sleepiness due to obstructive sleep apnea: insights for optimizing patient outcomes. *Neurol. Ther*. 2021; 10(2): 651–672. doi: 10.1007/s40120-021-00289-6.
107. Johns M W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540–545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
108. 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. *Sleep*. 1999; 22(5): 667–689.
109. Kingshott R.N., Sime P.J., Engleman H.M., Douglas N.J. Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax*. 1995; 50(9): 994–995. doi: 10.1136/thx.50.9.994.
110. Rosenberg R., Babson K., Menno D. et al. Test-retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. *J. Sleep Res*. 2022; 31(2): e13476. doi: 10.1111/jsr.13476.
111. Rosenthal L.D., Dolan D.C. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2008; 96(5): 429–31. doi: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf.
112. Krahn L.E., Arand D.L., Avidan A.Y. et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med*. 2021; 17(12): 2489–2498. doi: 10.5664/jcsm.9620.
113. Feng C., Yang Y., Chen L., Guo R. et al. Prevalence and characteristics of erectile dysfunction in obstructive sleep apnea patients. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 812974. doi: 10.3389/fendo.2022.812974.
114. Schulz R., Bischof F., Galetke W. et al. CPAP therapy improves erectile function in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2019; 53: 189–94. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.018.

115. Gu Y., Wu C.J., Qin F., Yuan J. Erectile dysfunction and obstructive sleep apnea: a review. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 766639. doi: 10.3389/fpsy.2022.766639.
116. Chiu H-Y., Chen P-Y., Chuang L-P. et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2017; 36: 57–70. doi: 10.1016/j.smr.2016.10.004.
117. Dumitrache-Rujinski S., Calcaianu G., Dragos Zaharia D. et al. Role of overnight pulse-oximetry in recognition of obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese and non obese patients. *Maedica (Bucur)*. 2013; 8(3): 237–242.
118. Hang L-W., Wang H-L., Chen J-H. et al. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med.* 2015; 20: 15–24. doi: 10.1186/s12890-015-0017-z.
119. Borsini E., Nigro C.A. Proposal of a diagnostic algorithm based on the use of pulse oximetry in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2022; 17: 1–10. doi: 10.1007/s11325-022-02757-1.
120. Nigro C. A., Castaño G., Bledel I. et al. A novel, simple, and accurate pulse oximetry indicator for screening adult obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2022; 26(3): 1125–1134. doi: 10.1007/s11325-021-02439-4.
121. Terrill P.I. A review of approaches for analysing obstructive sleep apnoea-related patterns in pulse oximetry data. *Respirology*. 2020; 25(5): 475–485. doi: 10.1111/resp.13635.
122. Mediano O., Mangado N.G., Montserrat J.M. et al. International consensus document on obstructive sleep apnea. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58(1): 52–68. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.017.
123. Fleetham J., Ayas Nю, Bradley D. et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can. Respir. J.* 2011; 18(1): 25–47. doi: 10.1155/2011/506189.
124. Douglas J.A., Chai-Coetzer C.L., McEvoy D. et al. Guidelines for sleep studies in adults – a position statement of the Australasian Sleep Association. *Sleep Med.* 2017; 36(Suppl 1): S2–S22. doi: 10.1016/j.sleep.2017.03.019.
125. Nogueira F., Borsini E., Cambursano H. et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño: Actualización 2019: Sección Sueño, Oxigenoterapia y Tratamientos Crónicos Domiciliarios. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Rev. Am. Med. Respir.* 2019; 19(1): 59–90.
126. Iftikhar I. H., Finch C.E., Shah A.S. et al. A meta-analysis of diagnostic test performance of peripheral arterialtonometry studies. *J. Clin. Sleep Med.* 2022; 18(4): 1093–1102. doi: 10.5664/jcsm.9808.
127. Troester M.M., Quan S.F., Berry R.B. et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 3.0. Copyright 2023 American Academy of Sleep Medicine, 2510 North Frontage Road, Darien, IL 6 0561, U.S.A.
128. Kato M., Adachi T., Koshino Y., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ. J.* 2009; 73(8): 1363–1370. doi: 10.1253/circj.cj-09-0364.
129. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373(9657): 82–93. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
130. Bradley T.D., Hall M.J., Ando S., Floras J.S. Hemodynamic effect of simulated apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001; 119(6): 1827–1835. doi: 10.1378/chest.119.6.1827.
131. Stoohs R., Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72(2): 583–589. doi: 10.1152/jappl.1992.72.2.583.
132. Brinker J.A., Weiss J.L., Lappe D.L. et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980; 61(3): 626–633. doi: 10.1161/01.cir.61.3.626.
133. Tolle F.A., Judy W.V., Yu P.L., Markand O.N. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983; 55(6): 1718–1724. doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1718.
134. Parker J.D., Brooks D., Kozar L.F. et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(6): 1888–1896. doi: 10.1164/ajrcm.160.6.9807074.
135. Kasai T., Bradley T.D. Obstructive sleep apnea and heart failure pathophysiologic and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(2): 119–127. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.627.
136. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 1995; 96(4): 1897–1904. doi: 10.1172/JCI118235.
137. Somers V.K., Mark A.L., Zavala D.C., Abboud F.M. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67(5): 2101–2106. doi: 10.1152/jappl.1989.67.5.2101.
138. Somers V.K., Mark A.L., Zavala D.C., Abboud F.M. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67(5): 2095–2100. doi: 10.1152/jappl.1989.67.5.2095.
139. Horner R.L., Brooks D., Kozar L.F. et al. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79(1): 151–162. doi: 10.1152/jappl.1995.79.1.151.
140. Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F. et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99(1): 106–109. doi: 10.1172/JCI119120.
141. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S., Morgan B.J. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic

- activation in humans. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91(4): 1555–1562. doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1555.
142. Carlson J.T., Rangemark C., Hedner J.A. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J. Hypertens.* 1996; 14(5): 577–584. doi: 10.1097/00004872-199605000-00006.
143. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(1): 156–178. doi: 10.1183/09031936.00027406.
144. Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5): 1195–1205. doi: 10.1183/09031936.00111208.
145. Savransky V., Nanayakkara A., Li J. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(12): 1290–1297. doi: 10.1164/rccm.200612-1771OC.
146. Minoguchi K., Yokoe T., Tazaki T. et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(5): 625–630. doi: 10.1164/rccm.200412-1652OC.
147. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(5): 613–618. doi: 10.1164/rccm.200503-340OC.
148. Minoguchi K., Yokoe T., Tazaki T. et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(6): 612–617. doi: 10.1164/rccm.200608-1141OC.
149. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. 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(7): 706–712. doi: 10.1164/rccm.200703-500OC.
150. Fletcher E.C. Invited review: physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90(4): 1600–1605. doi: 10.1152/jappl.2001.90.4.1600.
151. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disorder breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283(14):1829–1836. doi: 10.1001/jama.283.14.1829.
152. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M. et al: Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(15): 2289–2295. doi: 10.1001/archinte.160.15.2289.
153. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(19): 1378–1384. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
154. O'Connor G.T., Caffo B., Newman A.B. et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179(12): 1159–1164. doi: 10.1164/rccm.200712-1809OC.
155. Cano-Pumarega I., Duran-Cantolla J., Aizpuru F. et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Victoria Sleep Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(11): 1299–1304. doi: 10.1164/rccm.201101-0130OC.
156. Marin J.M., Agusti A., Villar I. et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307(20): 2169–2176. doi: 10.1001/jama.2012.3418.
157. Bouloukaki I., Grote L., McNicholas W.T. et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J. Clin. Sleep Med.* 2020; 16(6): 889–898. doi: 10.5664/jcsm.8354.
158. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A. et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8(5): 587–596, 2012. doi: 10.5664/jcsm.2170.
159. Cook N.R., Cohen J., Hebert P.R. et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155(7): 701–709.
160. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011; 58(5): 811–817. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.179788.
161. Navarro-Soriano C., Martínez-García M-A., Torres G. et al. Long-term effect of CPAP treatment on cardiovascular events in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Data from the HIPARCO-2 study doi: 10.1161/hypertensionaha.111.179788. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)* 2021; 57(3): 165–171. doi: 10.1016/j.arbres.2019.
162. Martinez-Garcia M-A., Capote F., Campos-Rodriguez F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(22): 2407–2415. doi: 10.1001/jama.2013.281250.
163. Pedrosa R.P., Drager L.F., de Paula L.K.G. et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest.* 2013; 144(5): 1487–1494. doi: 10.1378/chest.13-0085.
164. Picard F., Panagiotidou P., Tammen A-B. et al. Nocturnal blood pressure and nocturnal blood pressure fluctuations: the effect of short-term CPAP therapy and their association with the severity of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2022; 18(2): 361–371. doi: 10.5664/jcsm.9564.
165. Zhao Y.Y., Wang R., Gleason K.J. et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on ambulatory blood pressures in high-risk sleep apnea patients: a randomized controlled trial. *J. Clin. Sleep Med.* 2022; 18(8): 1899–1907. doi: 10.5664/jcsm.10012.
166. Leung R.S.T. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog. Car-*

- diovasc. Dis. 2009; 51(4): 324–338. doi: 10.1016/j.pcad.2008.06.002.
167. Franz M.R., Cima R., Wang D. et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*. 1992; 86(3): 968–978. doi: 10.1161/01.cir.86.3.968.
168. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–3010. doi: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
169. Sinno H., Derakhchan K., Libersan D. et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 2003; 107(14): 1930–1936. doi: 10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03.
170. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E. et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173(8): 910–916. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
171. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am. J. Med*. 1997; 63(3): 348–358. doi: 10.1016/0002-9343(77)90272-8.
172. Grimm W., Hoffmann J., Menz V. et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol*. 1996; 1310–1314. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00197-x.
173. Becker H., Brandenburg U., Peter J.H., Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151(1): 215–218.
174. Garrigue S., Pépin J-L., Defaye P. et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007; 115(3): 1703–1709. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706.
175. Stevenson I.H., Teichtahl H., Cunningham D. et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur. Heart J*. 2008; 29(13): 1662–1669. doi: 10.1093/eurheartj/ehn214.
176. Lin C-H., Timofeeva M., O'Brien T., Lyons O.D. Obstructive sleep apnea and nocturnal attacks of paroxysmal atrial fibrillation. *J. Clin. Sleep Med*. 2022; 18(5): 1279–1286.
177. Kendzerska T., Gershon A.S., Atzema C. et al. Sleep apnea increases the risk of new hospitalized atrial fibrillation: a historical cohort study. *Chest*. 2018; 154(6): 1330–1339. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1075.
178. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R. et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(6): 532–540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095.
179. Monahan K., Brewster J., Wang L. et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110(3): 369–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
180. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A. et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107(20): 2589–2594. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
181. Bavishi A.A., Kaplan R.M., Peigh G. et al. Patient characteristics as predictors of recurrence of atrial fibrillation following cryoballoon ablation. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2019; 42(6): 694–704. doi: 10.1111/pace.13669.
182. Shukla A., Aizer A., Holmes D. et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC. Clin. Electrophysiol*. 2015; 1(1–2): 41–51. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.014.
183. Youssef I., Kamran H., Yacoub M. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Sleep Disord. Ther*. 2018; 7(1): 282. doi: 10.4172/2167-0277.1000282.
184. Konecny T., Sert Kuniyoshi F.H., Orban M. et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *JACC*. 2010; 56(9): 742–743. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.032.
185. Sanner B.M., Konermann M., Doberauer C. et al. Sleep-disordered breathing in patients referred for angina evaluation – association with left ventricular dysfunction. *Clin. Cardiol*. 2001; 24(2): 146–150. doi: 10.1002/clc.4960240209.2001.
186. Lee C-H., Khoo S-M., Tai B-C. et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009; 135(6): 1488–1495. doi: 10.1378/chest.08-2336.
187. Lee C., Khoo S., Chan M. Y. et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J. Clin. Sleep Med*. 2011; 7(6): 616–621. doi: 10.5664/jcsm.1464.
188. Areias V., Romero J., Cunha K. et al. Sleep apnea-hypopnea syndrome and acute coronary syndrome – an association not to forget. *Rev. Port. Pneumol*. 2012; 18(1): 22–28. doi: 10.1016/j.rppneu.2011.07.004.
189. Garcia-Rio F., Alonso-Fernández A., Armada E. et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Intern. J. Cardiol*. 2013; 168(2): 1328–1335. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.015.
190. Shah N.A., Yaggi H.K., Concato J., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010; 14(2): 131–136. doi: 10.1007/s11325-009-0298-7.
191. Mooe T., Franklin K.A., Wiklund U. et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000; 117(6): 1597–1602. doi: 10.1378/chest.117.6.1597.
192. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized con-

- trolled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(5): 613–620. doi: 10.1164/rccm.201601-0088OC.
193. Teo Y.H., Tam W.T., Koo C-Y. et al. Sleep apnea and recurrent heart failure hospitalizations after coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Sleep Med.* 2021; 17(12): 2399–2407. doi: 10.5664/jcsm.9442.
194. Oldenburg O., Lamp B., Faber L. et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 251–257. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003.
195. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(7): 841–858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
196. Holt A., Bjerre J., Zareini B. et al. Sleep apnea, the risk of developing heart failure, and potential benefits of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(13): e008684. doi: 10.1161/JAHA.118.008684.
197. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 144(3): e56–e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988.
198. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15(2): 301–334. doi: 10.5664/jcsm.7638.
199. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
200. Seiler A., Camilo M., Korostovtseva L. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology.* 2019; 92(7): e648–e654. doi: 10.1212/WNL.0000000000006904.
201. Loke Y.K., Brown J.W., Kwok C.S. et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012; 5(5): 720–728. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.
202. McDermott M., Brown D.L. Sleep apnea and stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2020; 33(1): 4–9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000781.
203. Brown D.L., Shafie-Khorassani F., Kim S. et al. Sleep-disordered breathing is associated with recurrent ischemic stroke. *Stroke.* 2019; 50(3): 571–576. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023807.
204. Lisabeth L.D., Sánchez B.N., Lim D. et al. Sleep-disordered breathing and poststroke outcomes. *Ann. Neurol.* 2019; 86(2): 241–250. doi: 10.1002/ana.25515.
205. Brill A.K., Horvath T., Seiler A. et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials. *Neurology.* 2018; 90(14): e1222–e1230. doi: 10.1212/WNL.0000000000005262
206. Jilwan F.N., Escourrou P., Garcia G. et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013; 143(1): 47–55. doi: 10.1378/chest.11-3124.
207. Huang Z., Duan A., Hu M. et al. Implication of prolonged nocturnal hypoxemia and obstructive sleep apnea for pulmonary hemodynamics in patients being evaluated for pulmonary hypertension: a retrospective study. *J. Clin. Sleep Med.* 2023; 19(2): 213–223. doi: 10.5664/jcsm.10286.
208. Samhoury B., Venkatasaburamini M., Mar H.P.Y. et al. Pulmonary artery hemodynamics are associated with duration of nocturnal desaturation but not apnea-hypopnea index. *J. Clin. Sleep Med.* 2020; 16(8): 1231–1239. doi: 10.5664/jcsm.8468.
209. Kholdani C., Fares W.H., Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm. Circ.* 2015; 5(2): 220–227. doi: 10.1086/679995.
210. Sajkov D., Wang T., Saunders N.A. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(2): 152–158. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2010092.
211. Makarem N., Castro-Diehl C., St-Onge M-P. et al. Redefining cardiovascular health to include sleep: prospective association with cardiovascular disease in MESA sleep study. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11(21): e025252. doi: 10.1161/JAHA.122.025252.
212. Tasali E., Ip M.S.M. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5(2): 207–217. doi: 10.1513/pats.200708-139MG.
213. Pamidi S., Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front. Neurol.* 2012; 3: 126. doi: 10.3389/fneur.2012.00126.
214. Pamidi S., Wroblewski K., Broussard J. et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care.* 2012; 35(11): 2384–89. doi: 10.2337/dc12-0841.
215. Wondie A., Taderegew M.M., Girma B. et al. Obstructive sleep apnea risk and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients at wolkite university specialized hospital, Wolkite, Southern Ethiopia, 2021. A comparative cross-sectional study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14(1): 157. doi: 10.1186/s13098-022-00931-9.
216. Qian Y., Xu H., Wang Y. et al. Obstructive sleep apnea predicts risk of metabolic syndrome independently of obesity: a meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12(5): 1077–1087. doi: 10.5114/aoms.2016.61914.
217. Xu S., Wan Y., Xu M. et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 105. doi: 10.1186/s12890-015-0102-3.

218. Kim D.H., Kim B., Han K., Soo Kim W. The relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: a nationwide population-based study. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 8751. doi: 10.1038/s41598-021-88233-4.
219. Kareem O., Tanvir M., Bader G.N. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep and Vigilance* 2022; 6: 85–99. doi: 10.1007/s41782-022-00204-5.
220. Pamidi S., Pinto L.M., Marc I., Benedetti A. et al. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(1): 52.e1–52.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.033.
221. Ding X.X., Wu Y.L., Xu S.J., Zhand S.E. et al. A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes. *Sleep Breath* 2014; 18(4): 703–713. doi: 10.1007/s11325-014-0946-4.
222. Edwards N., Middleton P.G., Blyton D.M., Sullivan C.E. Sleep disordered breathing and pregnancy. *Thorax.* 2002; 57(6): 555–558. doi: 10.1136/thorax.57.6.555.
223. Hegewald M.J., Crapo R.O. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin. Chest Med. Clin. Chest Med.* 2011; 32(1): 1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.001.
224. Izcı B., Riha R.L., Martin S.E. et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(2): 137–140. doi: 10.1164/rccm.200206-590OC.
225. Pilkington S., Carli F., Dakin M.J. et al. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br. J. Anaesth.* 1995; 74(6): 638–42. doi: 10.1093/bja/74.6.638.
226. Pien G.W., Fife D., Pack A.I. et al. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005; 28(10): 1299–1305. doi: 10.1093/sleep/28.10.1299.
227. Bin Y.S., Peter A., Cistulli P.A., Ford J.B. Population-based study of sleep apnea in pregnancy and maternal and infant outcomes. *J. Clin. Sleep Med.* 2016; 12(6): 871–877. doi: 10.5664/jcsm.5890.
228. Bourjeily G., Danilack V.A., Bublitz M.H. et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Med.* 2017; 38: 50–57. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.035.
229. Sanapo L., Goldman D., Bourjeily G. Obstructive sleep apnea in pregnancy: 1 sleep study may not be enough in high-risk women. *J. Clin. Sleep Med.* 2021; 17(9): 1953–1956. doi: 10.5664/jcsm.9340.
230. Johns E.C., Hill E.A., Williams S. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in pregnant women with class III obesity: a prospective cohort study. *J. Clin. Sleep Med.* 2022; 18(2): 423–432. doi: 10.5664/jcsm.9578.
231. Pivetta B., Sun Y., Nagappa M. et al. Postoperative outcomes in surgical patients with obstructive sleep apnoea diagnosed by sleep studies: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2022; 77(7): 818–828. doi: 10.1111/anae.15718.
232. Gali B., Glasgow A.E., Greason K.L. et al. Postoperative outcomes of patients with obstructive sleep apnea undergoing cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110(4): 1324–1332. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.082.
233. Mutter T. C., Chateau D., Moffatt M. et al. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology.* 2014; 121(4): 707–18. doi: 10.1097/ALN.0000000000000407.
234. Chung F., Waseem R., Pham C. et al. The association between high risk of sleep apnea, comorbidities, and risk of COVID-19: a population-based international harmonized study. Participants at high risk of OSA had increased odds of having COVID-19 and were two times more likely to be hospitalized or treated in ICU. *Sleep Breath.* 2021; 25(2): 849–860. doi: 10.1007/s11325-021-02373-5.
235. Peppard P.E., Hagen E.W. The last 25 years of obstructive sleep apnea epidemiology-and the next 25? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197(3): 310–312. doi: 10.1164/rccm.201708-1614PP.
236. Bironneau V., Tamisier R., Trzepizur W. et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2020; 52: 101309. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101309.
237. Jelic S., Padeletti M., Kawut S.M. et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008; 117(17): 2270–2278. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512.
238. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med. Rev.* 2015; 20: 27–45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003.
239. Chiner E., Llombart M., Valls J. et al. Association between obstructive sleep apnea and community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0152749. doi: 10.1371/journal.pone.0152749.
240. Kim J.S., Podolanczuk A.J., Borker P. et al. Obstructive sleep apnea and subclinical interstitial lung disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(12): 1786–1795. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-091OC.
241. Strausz S., Kiiskinen T., Broberg M. et al. Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8(1): e000845. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000845.
242. Schwarzl G., Hayden M., Limbach M. The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in patients recovering from COVID-19. *ERJ Open Research.* 2021; 7: 24. doi: 10.1183/23120541.sleepandbreathing-2021.24.
243. Miller M.A., Cappuccio F.P. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med. Rev.* 2021; 55: 101382. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101382.
244. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. CORONADO Investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63(8): 1500–1515. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
245. Labarca G., Mario Henríquez-Beltrán M., Liliána Lamperti L. et al. Impact of obstructive sleep apnea

- (OSA) in Covid-19 survivors, symptoms changes between 4-months and 1 year after the Covid-19 infection. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 884218. doi: 10.3389/fmed.2022.884218.
246. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31(8): 1071–1078.
247. Xie C., Zhu R., Tian Y., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
248. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(10): 919–931. doi: 10.1056/NEJMoa1606599.
249. Lisan Q., Van Sloten T., Vidal P.M. et al. Association of positive airway pressure prescription with mortality in patients with obesity and severe obstructive sleep apnea: the Sleep Heart Health Study. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 145(6): 509–515. doi: 10.1001/jamaoto.2019.0281.
250. Cao Y., Ning P., Li Q., Wu S. Cancer and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(10): e28930. doi: 10.1097/MD.00000000000028930.
251. Sullivan C.E., Berthon-Jones M., Issa F.G. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1(8225): 862–865. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92140-1.
252. Kushida C.A., Chediak A., Berry R.B. et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2008; 4(2): 157–171.
253. Sanders M.H., Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest*. 1990; 98(2): 317–324. doi: 10.1378/chest.98.2.317.
254. Kushida C.A., Littner M.R., Hirshkowitz M. et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006; 29(3): 375–380. doi: 10.1093/sleep/29.3.375.
255. Budhiraja R., Parthasarathy S., Drake C.L. et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep*. 2007; 30(3): 320–324.
256. Schwab R.J., Badr S.M., Epstein L.J. et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(5): 613–620. doi: 10.1164/rccm.201307-1282ST.
257. Ip S., D'Ambrosio C., Patel K., Obadan N. et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst. Rev.* 1:20. doi: 10.1186/2046-4053-1-20.
258. Smith I., Lasserson T.J. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD003531. doi: 10.1002/14651858.CD003531.
259. Zhu K., Roisman G., Aouf S., Escourrou P. All APAPs are not equivalent for the treatment of sleep disordered breathing: a bench evaluation of eleven commercially available devices. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11(7): 725–734. doi: 10.5664/jcsm.4844.
260. Scherr S.C., Dort C.L., Almeida F.R. et al. Definition of an effective oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring: a report of the American Academy of Dental Sleep Medicine. *J. Dent. Sleep Med.* 2014; 1(1): 39–50. doi: 10.15331/jdsm.3738.
261. Dieltjens M., Vanderveken O.M. Oral appliances in obstructive sleep apnea. *Healthcare (Basel)*. 2019; 7(4): 141. doi: 10.3390/healthcare7040141.
262. Phillips C.L., Grunstein R.R., Darendeliler M.A. et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(8): 879–887. doi: 10.1164/rccm.201212-2223OC.
263. Storesund A., Johansson A., Bjorvatn B., Lehmann S. Oral appliance treatment outcome can be predicted by continuous positive airway pressure in moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2018; 22(2): 385–392. doi: 10.1007/s11325-017-1578-2.
264. Sutherland K., Takaya H., Qian J. et al. Oral appliance treatment response and polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11: 861–868. doi: 10.5664/jcsm.4934.
265. Annapurna K., Suganya S., Vasanth R., Kumar P.R. Prosthodontic approach to treat obstructive sleep apnea. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2014; 4(4): 481–486. doi: 10.4103/2141-9248.139275.
266. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G. et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11(7): 773–827. doi: 10.5664/jcsm.4858.
267. Vecchierini M-F., Attali V., Collet J-M. et al. Mandibular advancement device use in obstructive sleep apnea: ORCADES study 5-year follow-up data. *J. Clin. Sleep Med.* 2021; 17(8): 1695–1705. doi: 10.5664/jcsm.9308.
268. Aurora R.N., Casey K.R., Kristo D. et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010; 33(10): 1408–1413. doi: 10.1093/sleep/33.10.1408.
269. Fujita S., Conway W., Zorick F., Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981; 89(6): 923–934. doi: 10.1177/019459988108900609.
270. Simmons F.B., Guilleminault C., Silvestri R. Snoring, and some obstructive sleep apnea, can be cured by oropharyngeal surgery. *Arch. Oto-*

- laryngol. 1983; 109(8): 503–507. doi:10.1001/archotol.1983.00800220009003.
271. Simmons F.B., Guilleminault C., Miles L.E. The palatopharyngoplasty operation for snoring and sleep apnea: an interim report. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1984; 92(4): 375–380. doi: 10.1177/019459988409200401.
272. Katsantonis G.P., Schweitzer P.K., Branham G.H. et al. Management of obstructive sleep apnea: comparison of various treatment modalities. *Laryngoscope.* 1988; 98(3): 304–309. doi: 10.1288/00005537-198803000-00013.
273. Ryan C.F., Love L.L. Unpredictable results after laser assisted uvuloplasty in the treatment of obstructive sleep apnea. *Thorax.* 2000; 55(5): 399–404. doi: 10.1136/thorax.55.5.399.
274. Riley R.W., Guilleminault C., Powell N.B., Derman S. Mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: a case report. *Sleep.* 1984; 7(1): 79–82. doi: 10.1093/sleep/7.1.79.
275. Riley R.W., Powell N.B., Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic airway reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1993; 51(7): 742–747. doi: 10.1016/s0278-2391(10)80412-4.
276. Pracharktam N., Nelson S., Hans M.G. et al. Cephalometric assessment in obstructive sleep apnea. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 1996; 109(4): 410–419. doi: 10.1016/s0889-5406(96)70123-3.
277. Li K.K., Riley R.W., Powell N.B. et al. Overview of phase II surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78(11): 851, 854–857.
278. Elbassiouny A.M.M.E. Tongue base reduction surgery in snoring and obstructive sleep apnea: is it difficult decision? *Ann. Clin. Otolaryngol.* 2022; 7(1): 1–6.
279. Winslow D.H., Bowden C.H., DiDonato K.P., McCullough P.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep.* 2012; 35(11): 1529–1539. doi: 10.5665/sleep.2204.
280. Pannain S., Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep-disordered breathing, and metabolism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24(5): b745-61. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.007.
281. Priyadarshini P., Singh V.P., Aggarwal S. et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea–hypopnea syndrome in morbidly obese patients. *J. Minim. Access Surg.* 2017; 13(4): 291–295. doi: 10.4103/jmas.JMAS_5_17.
282. Nastątek P., Polok K., Celejewska-Wójcik N. et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea severity and continuous positive airway pressure therapy compliance—prospective observational study. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 5003. doi: 10.1038/s41598-021-84570-6.
283. Oweidat K. Al., Toubasi A.A., Abu Tawileh R.B. et al. Bariatric surgery and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2023. doi: 10.1007/s11325-023-02840-1.
284. de Raaff C.A.L., de Vries N., van Wagenveld B.A. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines summary and update. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018; 31(1): 104–109. doi: 10.1097/ACO.0000000000000542.
285. Eckert D.J., White D.P., Jordan A.S. et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(8): 996–1004. doi: 10.1164/rccm.201303-0448OC.
286. Taranto-Montemurro L., Messineo L., Sands S.A. et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199(10): 1267–1276. doi: 10.1164/rccm.201808-1493OC.
287. Horner R.L., Grace K.P., Wellman A. A resource of potential drug targets and strategic decision-making for obstructive sleep apnoea pharmacotherapy. *Respirology.* 2017; 22(5): 861–873. doi: 10.1111/resp.13079.
288. Aishah A., Eckert D.J. Phenotypic approach to pharmacotherapy in the management of obstructive sleep apnoea. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2019; 25(6): 594–601. doi: 10.1097/MCP.0000000000000628.
289. Lim R., Messineo L., Grunstein R.R. et al. The noradrenergic agent reboxetine plus the antimuscarinic hyoscine butylbromide reduces sleep apnoea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover trial. *J. Physiol.* 2021; 599(17): 4183–4195. doi: 10.1113/JP281912.
290. Osman A.M., Mukherjee S, Atree T.J. et al. Topical potassium channel blockage improves pharyngeal collapsibility: a translational, placebo-controlled trial. *Chest.* 2023; 163(4): 953–965. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.024.7.
291. Pepin J-L., Eastwood P., Eckert D.J. Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(6): 2101788. doi: 10.1183/13993003.01788-2021.
292. Mack S.O., Wu M., Kc P., Haxhiu M.A. Stimulation of the hypothalamic paraventricular nucleus modulates cardiorespiratory responses via oxytocinergic innervation of neurons in pre-Botzinger complex. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102(1): 189–199. doi: 10.1152/jappphysiol.00522.2006.
293. Jain V., Marbach J., Kimbro S. et al. Benefits of oxytocin administration in obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017; 313(5): L825–L833. doi: 10.1152/ajplung.00206.2017.
294. Jain V., Kimbro S., Kowalik G. et al. Intranasal oxytocin increases respiratory rate and reduces obstructive event duration and oxygen desaturation in obstructive sleep apnea patients: a randomized double blinded placebo controlled study. *Sleep Med.* 2020; 74: 242–247. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.034.
295. Dergacheva O., Polotsky V.Y., Mendelowitz D. Oxytocin mediated excitation of hypoglossal motoneurons: implications for treating obstructive sleep apnea. *Sleep* 2023; 46 (4): 1-14. doi: 10.1093/sleep/zsad009.

296. Aishah A., Loffler K.A., Toson B. et al. One month dosing of atomoxetine plus oxybutynin in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20(4): 584–595. doi: 10.1513/AnnalsATS.202206-492OC.
297. Aintree T.J., Aishah A., Loffler K.A. et al. The norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine alone reduces obstructive sleep apnea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *J. Clin. Sleep Med.* 2023; 19(1): 85–96. doi: 10.5664/jcsm.10256.
298. White D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(11): 1363–1370. doi: 10.1164/rccm.200412-1631SO.
299. Woodson B.T., Soose R.J., Gillespie M.B., Strohl K.P. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: the STAR trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016; 154(1): 181–188. doi: 10.1177/0194599815616618.
300. Yu J.L., Thaler E.A. Hypoglossal Nerve (Cranial Nerve XII) Stimulation. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2020; 53(1): 157–169. doi: 10.1016/j.otc.2019.09.010.
301. Kram J. A., Woitke R.V., Klein K.B., Rose R.M. Evaluation of continuous negative external pressure (cNEP) for the treatment of obstructive sleep apnea: a pilot study. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13(8): 1009–1012. doi: 10.5664/jcsm.6710.
302. Berry R.B., Kryger M.H., Massie C.A. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011; 34(4): 479–485. doi: 10.1093/sleep/34.4.479.
303. Rossi V.A., Winter B., Rahman N.M. et al. The effects of Provent on moderate to severe obstructive sleep apnoea during continuous positive airway pressure therapy withdrawal: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2013; 68(9): 854–859. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203508.
304. Riaz M., Certal V., Nigam G. et al. Nasal expiratory positive airway pressure devices (Provent) for OSA: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Disord.* 2015; 2015: 734798. doi: 10.1155/2015/734798.
305. Randerath W.J., Verbraecken J., Andreas S. et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(5): 1000–1028. doi: 10.1183/09031936.00099710.

Информация об авторе

Белов Александр Михайлович — д. м. н., профессор, зав. кабинетом сомнологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ»; тел.: (499) 333-30-00; e-mail: belovalex@gmail.com