ВЛИЯНИЕ НА СИНДРОМА НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ВЪРХУ СЪРДЕЧНОСЪДОВИЯ РИСК

Дарко Симонов[1,3], Анелия Димитрова[1,2]

[1]Секция „Патофизиология“, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

[2]Катедра „Патофизиология“, Медицински университет – Плевен

[3]МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

EFFECTS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME ON CARDIOVASCULAR RISK

Darko Simonov[1,3], Anelia Dimitrova[1,2]

[1]Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

[2]Department of Pathophysiology, Medical University – Pleven

[3]MHAT „Heart and Brain“, Burgas

РЕЗЮМЕ

Обструктивната сънна апнея уврежда съня и здравето на около 2-4% от възрастното население. Протича с многократно повтарящи се дихателни паузи по време на сън, редуващи се със силно хъркане (11).

Повишеният брой събуждания води до непълноценен сън с прекомерна дневна сънливост, намалена работоспособност, нарушения в паметта, вниманието, концентрацията. Спирането на дишането поставя организма в условията на кислороден глад и повишен стрес. От това страдат всички органи и системи - на първо място сърдечносъдовата и ендокринната.

В периода януари 2017 – юни 2021 година нашият екип е диагностицирал синдром на обструктивна сънна апнея при 82-ма пациенти, използвайки полиграфско изследване в домашни условия. Пациентите бяха проследени чрез клиничен преглед, измерване на артериално налягане, електрокардиограма, ехокардиография, BMI, с цел оценка за наличие на сърдечносъдови усложнения (артериална хипертония, аритмии, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност).

Ключови думи: *обструктивната сънна апнея, полиграфско изследване, сърдечносъдови усложнения*

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea harms sleep and health in about 2–4% of the adult population. It progresses with repeated respiratory breaks during sleep, alternating with strong snoring.

An increased number of wakes leads to incomplete sleep with excessive daytime sleepiness, decreased working capacity, memory disorders, attention and concentration impairment. Breathing cessation puts the body in conditions of hypoxia and increased stress. Hypoxia damages all organs and systems, the cardiovascular and endocrine systems in particular.

In the period 01/2017–06/2021 our team has diagnosed obstructive sleep apnea syndrome in 82 patients using polygraph testing at home. Patients were followed by clinical examination, measurement of arterial pressure, electrocardiogram, echocardiography, and BMI in order to assess the presence of cardiovascular complications (arterial hypertension, arrhythmias, ischemic heart disease, heart failure).

Keywords: *obstructive sleep apnea, polygraph examination, cardiovascular complications*

ВЪВЕДЕНИЕ

Към дихателни нарушения по време на сън се включват хабитуалното хъркане, обструктивната сънна апнея, централната сънна апнея, синдромът на обструктивна сънна апнея (обструктивна сънна апнея, съпроводена с дневни симптоми), дишането на Чейн-Стоукс и синдромът на сънна хиповентилация.

Обструктивната сънна апнея уврежда съня и здравето на около 2-4% от възрастното население. Протича с многократно повтарящи се дихателни паузи по време на сън, редуващи се със силно хъркане (11).

Синдромът на обструктивна сънна апнея се характеризира с повтарящи се и продължаващи повече от 10 секунди прекъсвания (апнеи) или намаляване (хипопнея) на дихателния поток с над 50% за повече от 10 секунди по време на сън и десатурация ≥ 4%, дължащи се на обструкция на горните дихателни пътища (12). Обезитетът и мъжкият пол се явяват най-силните рискови фактори за обструктивна сънна апнея (13). Повишеният брой събуждания води до непълноценен сън с прекомерна дневна сънливост, намалена работоспособност, нарушения в паметта, вниманието, концентрацията. Спирането на дишането поставя организма в условията на кислороден глад и повишен стрес. От това страдат всички органи и системи - на първо място сърдечносъдовата и ендокринната.

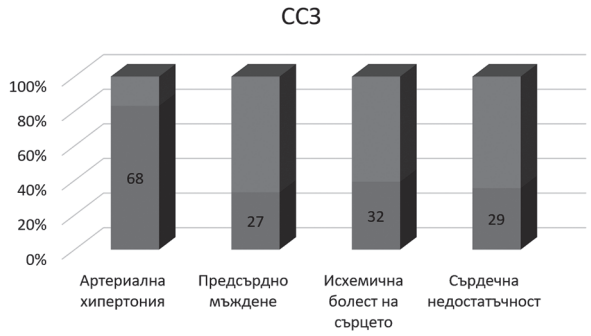
Патофизиология на синдрома на обструктивна сънна апнея

При епизодите на чести обструкции на горните дихателни пътища по време на сън се наблюдава хипоксия и повтаряща се промяна в интраторакалното налягане (14). Отрицателното интраторакално налягане води до покачване на следнатоварването и до нарушаване на релаксацията на лявата камера. Контрактилитетът намалява, което води до обемно натоварване както в систола, така и в диастола. Самата хипоксия също води до нарушение в енергийните процеси в кардиомиоцитите и до понижаване на контрактилитета. Вследствие на това се активира симпатиковата нервна система, което повишава сърдечната честота и периферната вазоконстрикция, като допълнително се увеличава преднатоварването на лявата камера (15).

При пациентите със синдрома на обструктивна сънна апнея сърдечната регулация по време на сън претърпява тежки флуктуации, което може да повиши риска от внезапна смърт. Обструктивните апнеични епизоди водят до понижение на кислородната сатурация и до системна хипоксемия, а при някои хора кислородната десатурация може да има повишена продължителност и да се понижи под нива, технически достъпни за измерване. Има доказателства, че тези повтарящи се епизоди на кислородна десатурация са свързани директно с камерната ектопия при пациенти с ОСА и могат да представляват директен дисритмичен механизъм, свързващ ОСА с внезапната смърт.

Вегетативни нарушения - пациентите със синдром на обструктивна сънна апнея се характеризират с дисфункция на вегетативната сърдечносъдова регулация както през нощта, така и през деня. Те са с висока симпатикусова активност при събуждане и повишено артериално налягане и симпатикусов тонус по време на сън. По време на епизодите на апнея настъпва повишение на еферентната симпатикова нервна активност. Това повишение на симпатиковата активност се дължи основно на хеморефлекторна стимулация, дължаща се на понижение на парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв, и хиперкапния по време на епизода на апнея и представлява един от основните фактори, отговорни за повишението на артериалното налягане и сърдечната честота, която съпровожда възстановяването на вентилацията след всеки апноичен епизод. Хипоксичният и хиперкапничният рефлекс, активирани от апноичния епизод, водят до повишение на симпатиковата активност и циклични промени в парасимпатиковата сърдечна модулация чрез централни вегетативни механизми. Доказателство за това е повишението на норадреналиновото плазмено ниво и мускулната симпатикова активност в будно състояние и по време на сън, а така също и повишението на вариабилитета на сърдечната честота. Повторяемостта на епизодите на сънна апнея и асоциираната хипоксемия за продължителен период от време активира хронично симпатиковата нервна система чрез активация на хеморефлекса и е асоциирана с атенюиране на сърдечносъдовите рефлекси с аферентни влакна, произлизащи от барорецепторите и белодробните рецептори. Чувствителността на барорефлекторния контрол на сърцето е понижена при обструктивна сънна апнея, нарушение, което е резултат от хеморефлекторната активация чрез интермитентна хипоксия и води до остро и хронично повишение на артериалното налягане и сърдечната честота, наблюдавано при пациенти с обструктивна сънна апнея. Степента на редукция на барорефлекторната чувствителност при обструктивна сънна апнея се подобрява при хронична терапия

със CPAP. Степента на вегетативното нарушение по време на сън може да окаже влияние и върху дневните симптоми и се смята за маркер на повишената сънливост през деня. При болните с обструктивна сънна апнея е установено наличие на повишена сърдечна честота, намален вариабилитет на сърдечната честота и повишен вариабилитет на артериалното налягане в сравнение с контроли. Отклоненията в сърдечносъдовия вариабилитет се свързват с повишен сърдечносъдов риск при обструктивна сънна апнея (11).



Фиг. 1. Сърдечносъдови заболявания при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система - съществуват ограничени данни за корелацията на обструктивната сънна апнея с активността на различни маркери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, изведени от проучвания с малки популации. Смята се, че обструктивната сънна апнея може да повиши алдостероновата секреция и това е вероятен механизъм на резистентната хипертония. Алдостеронът подпомага регулирането на циркулиращия кръвен обем и калиевата концентрация чрез обратна връзка на ниво на кора на надбъбрека. Проучванията показват, че хората с наднормено тегло имат по-високи нива на алдостерон в сравнение с лица с нормално тегло. Предполага се, че затлъстяването води до повишаване на нивата на алдостерон, което предразполага хората с наднормено тегло към резистентна хипертония (11).

Пациенти с висок риск за обструктивна сънна апнея са с почти два пъти по-голяма вероятност за наличие на първичен хипералдостеронизъм (36% vs 19%, P<0.05) с ниска активност на ренина (1.2±1.8 ng/mL/hr vs 1.9±4.1 ng/ mL/hr) и значително по-голяма 24-часова алдостеронова екскреция с урината (13.6±9.6 μg vs 9.8±7.6 μg, P<0.05) в сравнение с пациенти с нисък риск, което предполага връзка между първичния хипералдостеронизъм и обструктивната сънна апнея (11).

Връзката между резистентна хипертония и обструктивна сънна апнея включва интермитентна хипоксия при апнея, водеща до увеличаване на производството на ендотелин, който причинява вазоконстрикция. Последвалата реперфузия връща ендотелиновото производство към нормалното и вазоконстрикцията намалява. Цикличните промени в нивата на ендотелина в резултат на хипоксията спомагат за развитието на резистентна хипертония. Разпространението на хипертонията при пациенти с обструктивна сънна апнея варира от 35 до 89% и се повлиява от тежестта на апнеята. Над 60% от пациентите с индекс на респираторно нарушение >30 страдат от хипертония. Около 40% от пациентите с хипертония имат и обструктивна сънна апнея. Няколко фактора повлияват зависимостта между артериалното налягане и обструктивната сънна апнея, включително възрастта и полът. Обструктивната сънна апнея е асоциирана с хипертонията по-силно при лица под 50-годишна възраст в сравнение с по-възрастни пациенти, което се потвърждава и от резултатите от популационни кръстосани и лонгитудинални проучвания (11).

Възпаление - индуцираната от апнеята циклична хипоксия и реоксигенация води до продукцията на реактивни кислородни радикали и оксидативен стрес, повишение на нивата на адхезионни молекули и освобождаване на цитокини, като тумор-некротичен фактор алфа и интерлевкин-8, което допълнително стимулира възпалителните процеси. Това води до повишение на сърдечносъдовия риск при пациентите с обструктивна сънна апнея, което потвърждава ролята на възпалението за развитието на атеросклерозата (11).

Ендотелна дисфункция - ендотелната дисфункция също е характеристика на пациентите с обструктивна сънна апнея, от проучвания изследващи кръвотока на предмишницата, дебелината интима-медия, каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна, броя на циркулиращите прогениторни ендотелни клетки и съдовия ендотелен растежен фактор. Ролята на ендотелната дисфункция е потвърдена в патогенезата на множество сърдечносъдови усложнения при обструктивна сънна апнея. Обструктивната сънна апнея е свързана с преходно намаляване на кислородната сатурация през нощта. Ендотелинът е мощен вазоконстриктор, освобождаващ се в отговор на хипоксията (11).

Влиянието на съня върху имунитета - сънят води до преразпределяне на белите кръвни клетки в тъканите, промяна в концентраци-

ите на различни видове цитокини (интерлевкини-1,2,4,6,10,12,TNF-алфа), простагландини (PGD2) и антитела (IgG, IgM, IgA), преформатиране на Т-клетъчния имунен отговор (формиране на Th1-имунитет) и т.н.(16). С тези свои качества той е физиологично важен както за формиране на адекватен отговор на организма при инфекции, така и за формиране на имунитет след ваксинация (17).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

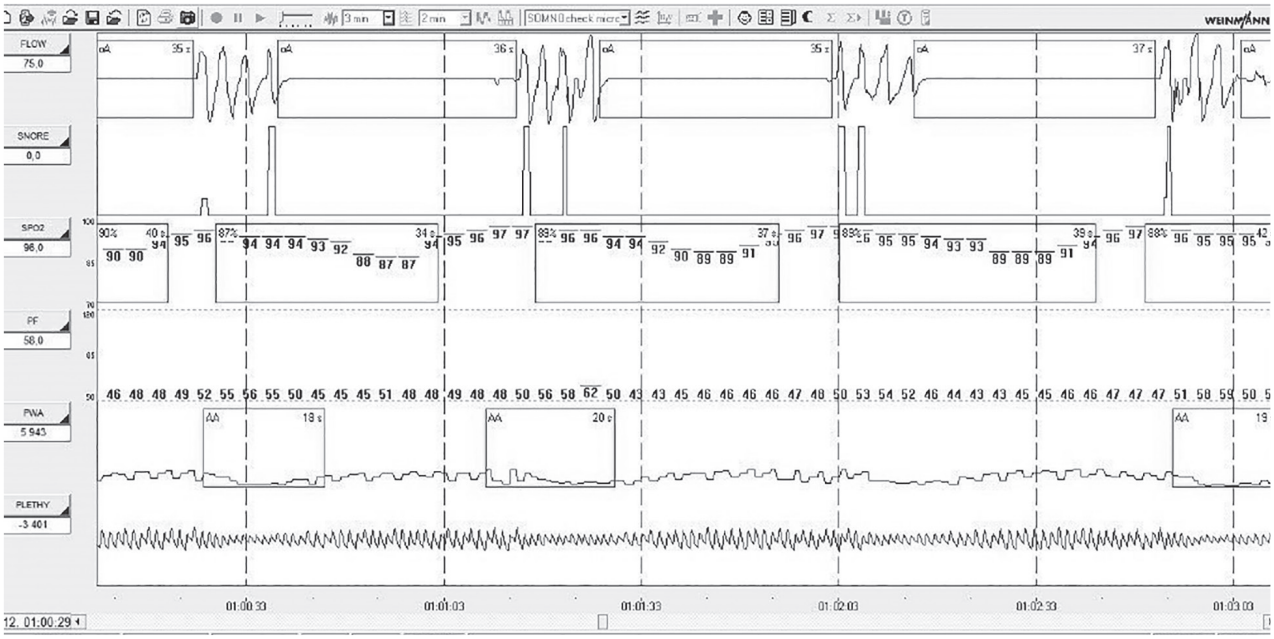
В периода януари 2017 – юни 2021 година нашият екип е диагностицирал синдром на обструктивна сънна апнея при 82-ма пациенти, използвайки полиграфско изследване в домашни условия. Пациентите бяха проследени чрез клиничен преглед, измерване на артериално налягане, електрокардиограма, ехокардиография, BMI, с цел оценка за наличие на сърдечносъдови усложнения (артериална хипертония, аритмии, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност). Всички пациенти бяха изследвани посредством SOMNO check Cardio – многоканално устройство, измерващо дихателен поток, хъркане, сатурация, пулсова честота, плетизмограма, анализ на пулсовата вълна (PWA).

Чрез устройството се изчисли:

- апнея-хипопнея индекс (AHI) - сумата от всички апнеи и хипопнеи за час запис;
- минимална и средна сатурация, десатурационен индекс, минимална, средна и максимална пулсова честота;
- определяне на индекса на сърдечносъдовия риск (Cardiac Risk Index, CRI) и представянето му под формата на радарна диаграма;
- автоматично разпознаване на абсолютна аритмия (предсърдно мъждене) и дишане тип Чейн-Стоукс;
- изчисляване на индекса на автономните микросъбуждания (Autonomic Arousal Index, AAI).

Полиграфията има голяма диагностична стойност, по-удобна е за пациента, значително по-евтина е, може да се извърши в домашни условия. Последното е от огромно значение, защото пациентът е много по-спокоен вкъщи и резултатите са много по-близки до реалните. Един от големите недостатъци на полисомнографското изследване е, че се извършва в специализирани лаборатории, където условията за сън са различни от тези в дома на пациента. Резултатите показват само моментното състояние за конкретната вечер, а това се абсолютизира като основен показател за определяне на степента на тежест на синдрома на обструктивна сънна апнея и оттам начинът на лечение (т.е. резултатите невинаги реално отразяват истинското състояние).

Всички пациенти бяха оценени чрез въпросник - Epworth sleeping scale (ESS)-скала за сънливост. Отразява склонността на пациента към задремване или заспиване по време на считани за монотонни ежедневни ситуации. Скалата дава оценка от 0 до 24. Резултати повече от 10 се смя-



Фиг. 2. Полиграфско изследване на пациент с ОСА

тат за патологични по отношение на прекомерната дневна сънливост.

Резултат:

- 0-8 т. – повишена дневна сънливост
- 9-10 т. – леко повишена сънливост
- Над 10 т. – изразена сънливост през деня. Рискът за сънна апнея е много висок!

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В изследваната популация синдромът на обструктивна сънна апнея се среща много по-често при мъжете, в сравнение с жените. От 82-ма пациенти с доказан синдром на обструктивна сънна апнея 71 са мъже и 11 - жени (фиг. 1).

При пациентите с новооткрита сънна апнея положителен резултат за наличие на прекомерна дневна сънливост (ESS≥10) се установи при 64 (78%) души. При изследване на пациентите с новооткрита сънна апнея се установи среден AHI 43±29 (фиг. 2).

Голяма част от пациентите се оказаха полиморбидни по отношение на сърдечносъдовите заболявания, като 68 от тях са с артериална хипертония, 27 с предсърдно мъждене, 32-ма с исхемична болест на сърцето, 29 със сърдечна недостатъчност (фиг. 1).

Връзката между обструктивната сънна апнея и хипертонията е добре документирана, особено що се касае до нощната хипертония. Обструктивна сънна апнея може да бъде отговорна за голяма част от случаите на повишаване на артериалното налягане или за липса на намаляването му през нощта.



Фиг. 3. Разпределение на пациентите по пол

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиничните данни потвърждават зависимостта между синдрома на обструктивна сънна апнея и сърдечносъдовите заболявания.

Нощните епизоди на обструктивна сънна апнея се съпровождат от остри промени в сърдечносъдовите параметри. Тези остри ефекти включват промени на артериалното налягане и сърдечната честота в резултат на алтерниращите епизоди на обструктивна апнея и хипоксия по време на сън. Обструктивната сънна апнея има и дългосрочни последствия. Нелекуваната сънна апнея повишава риска за пътнотранспортни инциденти и влошава качеството на живот, понижава настроението и когнитивните функции, но се счита и за допълнителен и независим рисков фактор за сърдечносъдова болест. При пациенти с рефрактерна на лечение хипертония трябва да се има предвид асоциацията между хипертонията и обструктивната сънна апнея. Полиграфското изследване е добра възможност за доказването на синдрома на обструктивна сънна апнея. В контрола на резистентната хипертония при пациенти с обструктивна сънна апнея освен стандартната комбинирана антихипертензивна терапия трябва да се има предвид необходимостта от CPAP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein, L. J., D. Kristo, P. J. Strollo et al.Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2009;5(3),263-276.
2. Young, T., M. Palta, J.Dempsey, J. Skatrud, S.Weber, S. Badr. The occurrence of sleep-disordered breathing among middleaged adults. New England Journal of Medicine. 1993;328(17),1230-1235.
3. Young, T., P. E. Peppard, D. J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspec- tive. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165 (9),1217-1239.
4. Duran, J., S. Esnaola, R. Rubio, A. Iztueta. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a populationbased sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 I),685-689.
5. Young, T., L. Finn, P. E. Peppard et al.Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8),1071-1078.
6. Somers, V. K., D. P.White, R. Amin et al.Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Associa- tion/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement fromthe American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on

Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(8),686-717.

7. Young, T., L. Evans, L. Finn, M. Palta .Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syn- drome in middle-aged men and women. Sleep. 1997;№20(9),705-706.
8. Young, T., E. Shahar, F. J. Nieto et al.Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Archives of Internal Medicine. 2002; №162(8),893-900.
9. Gottlieb, D. J., G. Yenokyan, A. B. Newman et al.Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010; №122(4),352-360.
10. Redline, S., G. Yenokyan, D. J. Gottlieb et al.Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2010; №182(2), 269-277.
11. Георгиев Б. Обструктивна сънна апнея и сърдечносъдов риск. Наука клардиология 05/2013 224-237.
12. D'Andrea, A., Canora, A., Sperlongano, S. et al. Subclinical impairment of dynamic left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and preserved left ventricular ejection fraction. BMC Pulm Med 20, 76 (2020). https://doi.org/10.1186/s12890-020-1099-9.
13. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):569-576. doi:10.1016/j. jacc.2013.05.045.
14. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1429- 37. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00184-0.
15. 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.
16. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. Physiol Rev 99: 1325–1380, 2019. Published March 27,2019;
17. https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00010.2018.

Адрес за кореспонденция:
Дарко Симонов
Секция „Патофизиология"
Тракийски университет – Стара Загора
e-mail: darko_simonov@yahoo.com