

Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск, Россия

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

## Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является наиболее распространенным типом апноэ сна. СОАГС обусловлен обструкцией верхних дыхательных путей. Это состояние характеризуется повторяющимися паузами в дыхании во время сна, несмотря на усилия дыхательных мышц, и, как правило, связано с уменьшением насыщения крови кислородом. В обзоре представлены данные литературы о промежуточных фенотипах СОАГС, в развитии которых, вероятно, имеет место генетический компонент. Указано, что изучение генетической основы различных фенотипов СОАГС поможет лучшему пониманию вклада генетических факторов в развитие заболевания. Описаны гены, отвечающие за предрасположенность к развитию четырех основных фенотипов СОАГС. Охарактеризованы два основных подхода к проведению молекулярно-генетического исследования при СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Учитывая широкую распространенность и социальное значение СОАГС, необходимо проводить его своевременную профилактику и диагностику. Адекватное лечение СОАГС и его последствий способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы.

**Ключевые слова:** сон; апноэ; гипопноэ; обструктивное апноэ сна; фенотип; генотип; генетика.

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер; [nataliashnayder@gmail.com](mailto:nataliashnayder@gmail.com)

**Для ссылки:** Шнайдер НА, Петрова ММ, Демко ИВ, Алексеева ОВ. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):81–86.

### *Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*

*Shnayder N.A., Petrova M.M., Demko I.V., Alekseeva O.V.*

*Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia*

*1, Partisan Zhelenyak St., Krasnoyarsk 660022*

Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the most common type of sleep apnea. OSAHS is due to upper airway obstruction. This condition is characterized by repetitive pauses in breathing during sleep despite the efforts of the respiratory muscles and it is generally associated with decreased blood oxygen saturation. The review presents the data available in the literature on the intermediate phenotypes of OSAHS, in the development of which there may be a genetic component. It is stated that a study of the genetic basis for various OSAHS phenotypes will give a better insight into the contribution of genetic factors to the development of the disease. The review describes the genes responsible for a predisposition to the development of four major phenotypes of OSAHS. It characterizes two basic approaches to a molecular genetic study in OSAHS; these are a genetic association analysis and a linkage analysis. Taking into account the wide prevalence and social importance of OSAHS, the latter should be timely prevented and diagnosed. The adequate treatment of OSAHS and its consequences is able not only to reduce the risk of fatal complications of the disease, but also to completely eliminate its symptoms.

**Keywords:** sleep; apnea; hypopnea; obstructive sleep apnea; phenotype; genotype; genetics.

**Contact:** Natalia Alekseevna Shnayder; [nataliashnayder@gmail.com](mailto:nataliashnayder@gmail.com)

**For reference:** Shnayder NA, Petrova MM, Demko IV, Alekseeva OV. Intermediate phenotypes of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):81–86.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-81-86>

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) — это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющегося частичного или полного прекращения дыхания во время сна, достаточно продолжительного, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и дневной сонливости [1]. СОАГС является распространенной патологией и регистрируется в любом возрасте. СОАГС страдает 5–7% населения мира в возрасте старше 30 лет, при этом СОАГС тяжелой степени подвержены около 1–2% популяции [2, 3]. В Российской Федерации распространенность СОАГС составляет от 10% у женщин до 30% у мужчин [4]. В целом распростра-

ненность СОАГС в популяции — от 1 до 13%, при этом цифры сильно разнятся в зависимости от страны, группы населения и возраста. По данным ВОЗ, СОАГС регистрируется в средней возрастной группе у 4% мужчин и 2% женщин, что близко к распространенности сахарного диабета и вдвое превышает частоту тяжелой бронхиальной астмы [5]. Выделяют три степени тяжести СОАГС по таким критериям, как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и возраст [6–8]. За прошедшие десятилетия медицина сна достигла значительного прогресса не только в понимании патофизиологических основ нарушения дыхания во сне, но и в лечении этих расстройств [5], однако вопросы генетики СОАГС далеки от разрешения [9].

*Гены, отвечающие за предрасположенность к развитию четырех основных фенотипов СОАГС [9]*

Фенотип	Ген-кандидат, кодирующий белок или фермент
Ожирение и СОАГС	<i>FTO</i> , ген рецептора 4 меланокортина, ген лептина, ген промеланокортина, ген меланоцист-стимулирующего гормона, ген нейрпептидазы Y, ген прогормон конвертазы, ген рецепто-ра нейротрофического фактора TrkB, ген инсулин-подобного фактора роста, ген глюкоки-назы, ген аденозиндезаминазы, ген фактора некроза опухоли $\alpha$ , ген глюкозорегулируемого протеина, белок Агути (ASIP), ген $\beta$ -адренорецептора, ген карбоксипептидазы E, ген рези-стина, ген грелина, ген адипонектина, ген транспортера ГАМК, ген НАДФ-Н-оксидазы
Челюстно-лицевая дисморфия и СОАГС	Гомеобоксные гены класса 1, ген рецептора гормона роста, ген эндотелина 1, ген коллагена 1-го и 2-го типов, ген ФНО $\alpha$
Нарушение вентиляционного контроля и СОАГС	<i>RET</i> -протоонкогены, <i>PHOX2B</i> , <i>HLA DQB1*0602</i> , <i>HOX 11L2</i> , <i>KROX 20</i> , ген рецептора тиро-зинкиназы, ген NGF, ген BDNF, ген GDNF, ген PDGF, ген нейротрофического фактора 4, ген eNOS, ген рецептора ацетилхолина, ген дофаминергического рецептора, ген субстан-ции P, ген глутаминтранспептидазы, ген эндотелина 1, ген эндотелина 3, ген лептина, <i>EN1</i> , <i>GSH2</i> , ген 5-HT2A
Нарушение циркадных ритмов сна и СОАГС	Ген орексина, ген ФНО $\alpha$ , ген лептина, ген рецептора меланокортина 4, ген аденозин диаминазы

**Примечание.** *FTO* — ген, ассоциированный с жировой массой; TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) — B-киназа тропомиозинового рецепто-ра; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; *PHOX2B* — Paired-like homeobox 2b; *HLA* (Human Leucocyte Antigens) — человеческий лейкоцитарный антиген; *RET* — rearranged during transfection; NGF — нейротрофический фактор роста; BDNF — мозговой нейротрофический фактор роста; GDNF — глия-производный нейротрофический фактор роста; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; eNOS — синтаза окиси азота; *EN1* — Homeobox protein engrailed-1 gene; *GSH2* — глутатион-синтаза 2; 5-HT2A — серотониновый рецептор 2A.

#### Промежуточный фенотип и определяющий его генотип

Появляется все больше доказательств того, что гене-тические факторы участвуют в развитии СОАГС. В ряде слу-чаев это патологическое состояние явно генетически детер-минировано. Взаимодействие генов, которые влияют на ожирение, черепно-лицевую морфологию, возникновение дыхательных расстройств, дневную сонливость, при «благо-приятных» внешних факторах может обусловить формиро-вание предрасположенности к СОАГС, в связи с чем СОАГС следует рассматривать как мультифакторное (полигенное) наследственное заболевание. В целом около 35–40% всех случаев СОАГС можно объяснить генетическими фактора-ми [10]. Так, ряд исследователей полагает, что при наличии в семье родственников первой степени родства, страдаю-щих СОАГС, риск развития этого заболевания у пробанда повышается более чем в 2 раза по сравнению со среднепо-пуляционным [11]. Зная вклад генетических факторов в раз-витие СОАГС, легче понять патогенез этого сложного забо-левания, которое может быть самостоятельной нозологией или частью более крупного синдрома, связанного с дыха-тельной, сердечно-сосудистой или эндокринной дисфунк-цией. Выявление генетических вариантов, которые могут увеличить риск появления СОАГС, должно привести к сни-жению заболеваемости, своевременной диагностике и лече-нию этого синдрома на ранних стадиях развития.

Увеличение генетического риска возникновения СОАГС может происходить по крайней мере по четырем про-межуточным путям патогенеза: 1) ожирение и метаболиче-ский синдром [10, 12]; 2) черепно-лицевая морфология [13]; 3) вентиляционный контроль и возникновение дыхательных расстройств [14]; 4) контроль сна и циркадных ритмов сон — бодрствование [15]. Идентификация генов, которые опреде-ляют эти четыре основных промежуточных фенотипа, очень важна, так как эти же гены могут быть решающими и в фор-

мировании СОАГС (см. таблицу) [9, 16]. Например, основ-ными причинами формирования СОАГС у детей являются аденонозиллярная гипертрофия, челюстно-лицевая дис-морфия и ожирение. Важную роль у детей и взрослых играет аллергический ринит, который рассматривается как самосто-ятельный фактор риска СОАГС у детей [17].

Существует два основных подхода к проведению мо-лекулярно-генетического исследования при СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Анализ ге-нетических ассоциаций (исследование однонуклеотидных полиморфизмов — ОНП) в генах-кандидатах является веду-щим подходом при изучении роли генетической составля-ющей в патогенезе мультифакторных заболеваний человека, при которых важнейшую роль в наследственной предраспо-ложенности играет совокупное действие комплекса генов, определяющих характер ключевых биохимических и имму-нологических процессов в организме (особенности метабо-лизма, характер иммунного ответа, эффективность энерге-тических реакций и т. д.). Выделение из общего «генетиче-ского фона» наиболее значимых генов-кандидатов, влияю-щих на вероятность развития СОАГС, и составляет сущ-ность анализа ассоциаций [18]. В исследованиях такого ти-па обычно сравнивают геномы группы людей с СОАГС с ге-номами контрольной группы, включающей сопоставимых по возрасту, полу и другим признакам здоровых доброволь-цев. Материалом для исследования являются образцы ДНК каждого участника. Выявляемые варианты геномов (точнее, совокупность аллелей), которые значимо чаще встречаются у пациентов с СОАГС, относят к связанным с болезнью. В отличие от методов, с помощью которых проверяют один или несколько конкретных участков генома, при полноге-номном поиске ассоциаций используется полная последо-вательность ДНК. Этот подход не выявляет мутаций, став-ших причиной СОАГС, а позволяет определить только бо-лее или менее значительную корреляцию с заболеванием

или другим признаком. Если при сравнении те или иные аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом СОАГС значимо чаще, чем у обследованных с другим фенотипом, есть основание полагать, что именно эти аллели ответственны за проявление данного фенотипа. Исследования мощности статистических тестов, применяемых для полногеномного поиска ассоциаций, показали, что такой анализ лучше, чем другие методы (например, исследование сцепления), подходит для обнаружения слабых генетических эффектов.

**Линкадный анализ** — метод генетического картирования, основанный на прослеживании косегрегации генов или генетических маркеров при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений. Анализ сцепления представляет собой проверку наблюдаемой картины сегрегации признаков и генетических маркеров в родословной на соответствие определенной модели наследования. При этом рассчитываются вероятности «за» и «против» сцепления в данной семье [11]. ОНП — наиболее распространенный тип полиморфизма в геноме человека, они позволяют точно выявить генетический маркер без предварительного знания гена-кандидата. Гены-кандидаты, ответственные за развитие СОАГС, в настоящее время находятся в процессе изучения (см. таблицу) [9].

#### **Промежуточный фенотип «ожирение и СОАГС»**

Одним из факторов риска СОАГС у взрослых и детей является ожирение [19]. У взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $>29 \text{ кг/м}^2$  (ожирение  $\geq \text{I}$  степени) вероятность наличия СОАГС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [20]. Более 60% пациентов с ожирением III степени (ИМТ  $>40 \text{ кг/м}^2$ ) страдают тяжелой формой СОАГС [21]. При этом ведущая роль принадлежит отложению жира в области глотки, поэтому окружность шеи является одним из значимых факторов риска развития СОАГС [22]. L.J. Palmer и соавт. [10] при скрининге генома пациентов с целью выявления ассоциаций между ожирением и СОАГС показали роль нескольких генов-кандидатов на хромосомах 1p, 2p, 19p, связанных с высоким ИАГ. На хромосомах 2q, 7q и 12q установлено наличие локусов, ассоциированных с высоким ИМТ. Однако после поправки на ИМТ только гены-кандидаты локусов на хромосомах 2p и 19p оказались ассоциированными с ИАГ. В то же время в исследованиях генома в афроамериканских родословных выявлен только один ген на хромосоме 8q, связанный с ИАГ, после корректировки на ИМТ [10]. В целом развитие нарушений дыхания во сне при ожирении может определяться множеством факторов, основными из которых являются анатомическое сужение верхних дыхательных путей из-за отложения жира в латеральных глоточных карманах, изменение эластических свойств стенок глотки в результате жировой инфильтрации. Весомый вклад вносят также изменения костных и мягкотканых структур (увеличение окружности шеи, увеличенный гипотоничный язык, назальная обструкция и др.), которые повышают способность верхних дыхательных путей к коллапсу. Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения верхних дыхательных путей и возникновение эпизодов их обструкции.

#### **Промежуточный фенотип «челюстно-лицевая дисморфия и СОАГС»**

У трети людей вариабельность объема мягких тканей верхних дыхательных путей, включая язык и латеральные стенки глотки, генетически детерминирована и наследуется по вертикали. Несколько исследователей предположили, что характерные особенности челюстно-лицевой морфологии у представителей различных расовых и этнических групп могут способствовать увеличению распространенности и степени тяжести СОАГС в этих группах. Результаты энцефалометрических измерений у жителей Азии и Европы, страдающих СОАГС, показали, что параметры мягких тканей у азиатских мужчин сопоставимы с параметрами мягких тканей у европейцев, в то время как костные структуры, в том числе верхняя и нижняя челюсти, значительно отличаются: азиатские мужчины имеют укороченное основание черепа и более острый угол основания черепа [23]. Кроме того, у жителей Азии меньше щитоподбородочное расстояние, более крутая тироментальная плоскость, чем у европейцев со схожими параметрами ИМТ и окружности шеи [24]. Морфология черепно-лицевой анатомии в патогенезе СОАГС у азиатов по сравнению с другими расовыми группами является более сильным фактором риска по сравнению с ожирением [25]. Особенности строения костей черепа наследуются от родителей. Многочисленные исследования показали тенденцию к более высокой частоте СОАГС в семьях с отягощенным анамнезом по данному заболеванию. Риск развития СОАГС был тем выше, чем больше родственников страдали СОАГС. Наследственный фактор имеет место в 30–35% всех случаев СОАГС. При этом черепно-лицевая дисморфия, включающая особенности строения твердых и мягких тканей носоглотки и ротоглотки, носовую обструкцию, представляет собой один из механизмов влияния генетики на СОАГС [26–28]. К другим известным факторам риска относятся повышенное сопротивление в области носа (хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки), оро- или гипогаринкса. При некоторых наследственных (моногенных и хромосомных) болезнях риск СОАГС выше, чем в среднем в популяции: например, высокая частота СОАГС у детей с мукополисахаридозами [29]. Встречаемость СОАГС у детей с синдромом Дауна составляет 70%. Врожденные пороки развития (ВПР) нижней и верхней челюстей включают как минимум 50 синдромов, многие из которых связаны с респираторными нарушениями и обструкцией верхних дыхательных путей. Исследования различных хромосомных синдромов и генетических мутаций при мультифакторных ВПР показали роль генов семейства фактора роста фибробластов (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*), а также генов *TGFBR1*, *TGFBR2*, *MSX1*, *MSX2*, *PTCH*, *SHH*. Дальнейшее изучение роли этих генов может способствовать выяснению роли краниофациального дисморфизма в генезе СОАГС. К структурным особенностям черепно-лицевой морфологии, которые были описаны у пациентов с СОАГС, относятся: значительно меньшие размеры и более острый угол основания черепа, укорочение щитоподбородочного расстояния, макроглоссия (крупный язык), лимфоидная гипертрофия, увеличение нижней части лица, ретрогнатия (смещение нижней челюсти назад) и микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти). Наследование челюстно-лицевой дисморфии, вероятно, объясняет некоторые случаи семейной агрегации СОАГС [30]. Кроме того, в патогенезе СОАГС

может иметь место и генетическая предрасположенность к функциональной дискоординации между сокращениями дилаторных мышц глотки и мышц диафрагмы.

#### **Промежуточный фенотип «нарушение вентилиационного контроля и СОАГС»**

Генетические детерминированные нарушения вентилиационного контроля, влияя на дыхание во время сна, могут предрасполагать к развитию СОАГС и способствовать коллапсу верхних дыхательных путей. Во время сна нарушение акта дыхания может возникнуть в результате снижения хемочувствительности рецепторов к гипоксии и гиперкапнии. Роль наследственных нарушений регуляции дыхания, влияющих на восприимчивость к СОАГС, доказана в ряде исследований. Так, Е. Bayadi и соавт. [31] сообщили о результатах анатомических и физиологических исследований, проведенных в трех поколениях семьи пробанда с СОАГС: у 9 из 10 членов семьи, не страдающих ожирением (ИМТ <29 кг/м<sup>2</sup>), выявлен СОАГС, который авторы объяснили нарушением вентилиационного контроля. Исследование на животной модели (ноккаунтные мыши) рассматриваемого промежуточного фенотипа СОАГС помогло идентифицировать гены-кандидаты, ассоциированные с изменением чувствительности хеморецепторов к гипоксии (*HIF1*, *5ht*), гены эндотелиальной дисфункции (*ECE1*, *NOS3*, *EDN3*) и гены-регуляторы (*Phox2b*, *BDNF*, *GDNF*, *RET*) [32, 33].

#### **Промежуточный фенотип «нарушение контроля за циркадными ритмами сна и СОАГС»**

Изменения уровня бодрствования (например, перевозбуждение, снижение внимания, проявления астенического синдрома), а также расстройства сна (его избыточность или недостаточность, нарушение качества) могут оказывать весьма существенное влияние на дыхание во сне. Так, генетически детерминированный недостаток нейромедиатора гипокретина (орексин) приводит к ухудшению нейротрансмиссии и как следствие — к нарушениям цикла сон — бодрствование, являющимся причиной развития нарколепсии, при которой коморбидным состоянием является СОАГС [34, 35]. Важным компонентом процесса нейротрансмиссии является рецептор гипокретина 2-го типа, кодируемый геном *Hcrtr2*. Мутация *G461A (Glu54Lys)* приводит к существенному снижению способности данного рецептора связывать орексин и, соответственно, к снижению его функциональности. Низкий уровень орексина в плазме был обнаружен также у пациентов с СОАГС. Содержание орексина коррелировало с тяжестью СОАГС [36].

Гены гистосовместимости (HLA) могут быть непосредственно вовлечены в патогенез СОАГС. Показана тесная связь между нарколепсией и мутацией гена *HLA-DR2*, наследующейся аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью (степенью проявлена гена в признаке), достигающей у родственников пробанда в первом поколении 30%. *HLA DQB1\*0602* можно рассматривать как генетический маркер нарколепсии с катаплексией, значимость которого коррелирует с чувствительностью дыхательного центра к гипоксии [37]. Т. Manzotte и соавт. [38] продемонстрировали, что этот ген ассоциирован с особенностями биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с СОАГС, что оказывает влияние на физиологию сна.

Серотонин (5-НТ) — нейромедиатор, занимающий исключительно важное место в нейробиологии и играющий центральную роль во многих физиологических процессах, таких как сон, пищевое поведение, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов, сердечно-сосудистая регуляция и сексуальное поведение. Серотонин имеет важное значение для проходимости верхних дыхательных путей во время сна, что связано с его выходом из мотонейронов и способствует коллапсу и обструкции верхних дыхательных путей. Синаптический серотонин инактивируется путем пресинаптического обратного захвата, который контролирует транспорт серотонина. М. Ylmaz и соавт. [39] предположили, что ОНП гена транспорта серотонина ассоциированы с возникновением СОАГС, особенно у пациентов мужского пола. Несколько исследований показали, что ОНП гена *5-HT2A*, кодирующего серотониновые рецепторы, значительно отличаются у больных с СОАГС и здоровых по частоте гетерозиготного носительства ОНП (*-1438 G/A*), при этом частота носительства минорного гомозиготного генотипа (*-1438 A/A*) статистически значимо выше у пациентов с СОАГС [40].

#### **Другие промежуточные фенотипы СОАГС**

Помимо рассмотренных промежуточных фенотипов СОАГС, в настоящее время внимание ученых и клиницистов привлекают и другие фенотипы, среди которых приоритетное значение имеют: 1) сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия) и СОАГС; 2) воспаление и СОАГС. Сосудистый эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, секретируя вазодилаторы, оксид азота и простациклин (PGI<sub>2</sub>), а также вазоконстриктор эндотелин. Накоплено достаточно доказательств того, что СОАГС тесно связан с сердечно-сосудистой заболеваемостью, независимой от ожирения. Наличие эндотелиальной дисфункции в настоящее время рассматривается в качестве раннего маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний. Биодоступность оксида азота зависит от фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Проведенные исследования показали, что ОНП гена *eNOS296* ассоциированы с возникновением СОАГС, но не с его тяжестью [32]. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что развитие СОАГС ассоциировано с воспалением. ФНОα является одним из наиболее важных воспалительных цитокинов. Полиморфизм *308G>A* гена *TNF-α*, в частности гомозиготное и гетерозиготное носительство нуклеотида А (аденин) в позиции 308 гена *TNF-α*, достоверно ассоциировано с СОАГС. При этом, уровень ФНОα в сыворотке крови не зависит от наличия ожирения, но коррелирует с ИАГ сна и дневной гиперсомнией у пациентов с СОАГС. Гомозиготное носительство аллеля 308А гена *TNF-α* в значительной степени связано с диагнозом СОАГС [41]. Различные генетические варианты гена *IL-6*, кодирующего провоспалительный цитокин интерлейкин 6, особенно носительство высоко продуцирующего аллеля С, могут способствовать развитию СОАГС даже у пациентов без избытка массы тела [42, 43].

#### **Заключение**

Результаты молекулярно-генетических исследований отражают гендерную и этническую неоднородность СОАГС, что объясняется различиями экологических воздействий, влиянием генетических детерминант СОАГС и ожирения, а также иными факторами, нуждающимися в изучении. За



последние десятилетия накоплены новые знания о СОАГС как у детей, так и у взрослых. Последствия нарушений дыхания во сне могут быть разрушительными и не должны недооцениваться. Снижение кислородной сатурации, вызываемое нарушением дыхания во сне, приводит к изменениям всех систем организма. Необходима настороженность в отношении СОАГС, особенно при отягощенном семейном анамнезе, поэтому столь важно выявление промежуточных фенотипов СОАГС, носительства мутаций в локусах генов-

кандидатов, ответственных за предрасположенность к его развитию. Задача врача совместно со специалистом по нарушениям сна — назначить соответствующее лечение. Учитывая широкую распространенность и социальное значение СОАГС, особое значение приобретают его своевременная профилактика и диагностика. Адекватное лечение СОАГС и его последствий способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы, проявляющиеся как в ночное, так и в дневное время.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Dec;150(6 Pt 1):1738-45.
2. Lindberg E, Elmasyr A, Gislason T, et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):2024-7.
3. Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol*. 1997 Apr;26(2):381-6.
4. Ротарь ОП, Свиричев ЮВ, Звартау НЭ и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. 2004;2(1):91-4. [Rotar' OP, Sviryayev YuV, Zvartau NE i dr. The prevalence of sleep apnea/hypopnea in sleep among patients with cardiovascular disease. *Byulleten' nauchno-issledovatel'skogo instituta kardiologii im. V.A. Almazova*. 2004;2(1):91-4. (In Russ.)]
5. Тардов МВ. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. Русский медицинский журнал. 2011;19(6):415-9. [Tardov M. Snoring and obstructive sleep apnea. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(6):415-9. (In Russ.)]
6. Chan J, Edman JC, Koltal PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician*. 2004 Mar 1;69(5):1147-54.
7. Вейн АМ, Елигулашвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне. Москва: Эйдос Медиа; 2002. 310 с. [Vein AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. *Sindrom apnoe vo sne* [Apnea syndrome in sleep]. Moscow: Eidos Media; 2002. 310 p.]
8. Шнайдер НА, Алексеева ОВ, Строчкая ИГ и др. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и эпилепсии у детей (пилотное исследование). Справочник врача общей практики. 2015;(10):35-40. [Shnaider NA, Alekseeva OV, Strotskaya IG, et al. Comorbidity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and epilepsy in children (a pilot study). *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2015;(10):35-40. (In Russ.)]
9. Шнайдер НА, Демко ИВ, Алексеева ОВ и др. Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Проблемы женского здоровья. 2015;10(2):55-64. [Shnaider NA, Demko IV, Alekseeva OV, et al. Phenotypical and genetic risk factors of obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015;10(2):55-64. (In Russ.)]
10. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):340-50. Epub 2002 Dec 23.
11. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15;166(6):833-8.
12. Щербакоева МЮ, Порядина ГИ, Ковалева ЕА. Проблема ожирения в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(7):74-82. [Shcherbakova MYu, Poryadina GI, Kovaleva EA. The problem of childhood obesity. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010;(7):74-82. (In Russ.)]
13. Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001 Jun;2(6):458-68.
14. Колядич ЖВ, Макарина-Кибак ЛЭ, Пашкевич СГ и др. Медуллярные хемочувствительные структуры и симптоматика синдрома обструктивного апноэ сна. Оториноларингология Восточная Европа. 2013;1(10):62-73. [Kolyadich ZhV, Makarina-Kibak LE, Pashkevich SG, et al. Medullary homosensitive structures and symptoms of obstructive sleep apnea. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*. 2013;1(10):62-73. (In Russ.)]
15. Кельмансон ИА. Экологические и клинко-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование у детей и подростков. Биосфера. 2015;7(1):131-145. [Kel'manson IA. Environmental, clinical and biological aspects of circadian rhythms disorders in children and adolescents. *Biosfera*. 2015;7(1):131-145. (In Russ.)]
16. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):688-91.
17. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Sep;32(3):222-7.
18. Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):936-50. Epub 2001 Sep 14.
19. Полуэктов МГ. Синдром обструктивного апноэ во сне: современные представления и роль. Ожирение и метаболизм. 2005;(1):2-7. [Poluektov MG. Obstructive sleep apnea: modern concepts and role. *Ozhirenie i metabolism*. 2005;(1):2-7. (In Russ.)]
20. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):736-40.
21. Бузунов РВ, Ерошина ВА. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа. Терапевтический архив. 2004;76(3):59-62. [Buzunov RV, Eroshina VA. Dependence of severity of obstructive sleep apnoea syndrome on body mass gain in patients after emergence of snoring symptom. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;76(3):59-62. (In Russ.)]
22. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):869-94.
23. Li KK, Kushida C, Powell NB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000 Oct;110(10 Pt 1):1689-93.
24. Li KK, Powell NB, Kushida C, et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 1999 Dec;109(12):1937-40.
25. Liu Y, Lowe AA, Zeng X, et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000 Apr;117(4):479-85.
26. Решетников СВ, Решетникова ОВ, Решетников ВН. Носовая обструкция и насыщение крови кислородом у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Российская ринология. 2010;18(3):61. [Reshetnikov SV, Reshetnikova OV, Reshetnikov VN. Nasal obstruction and oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rossiiskaya rinologiya*. 2010;18(3):61. (In Russ.)]
27. Колядич ЖВ, Тишкевич ЕС,

- Головачева ОИ., Буценко ТН. Анатомические особенности орофарингеальной области как predisposing фактор синдрома обструктивного апноэ во сне. *Otorinolaringologia Vostochnaya Evropa*. 2014;4(17):8-12. [Kolyadich ZhV, Tishkevich ES, Golovacheva OI., Butsenko TN. The anatomical features of the oropharyngeal region as a predisposing factor for obstructive sleep apnea. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*. 2014;4(17):8-12. (in Russ.)].
28. Рогинский ВВ, Дубин СА, Комелягин ДЮ и др. Устранение синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с деформациями лицевого скелета методом компрессионного distractionного остеосинтеза. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2006;5(1-2):3-5 [Roginskii VV, Dubin SA, Komelyagin DYU, et al. Elimination of obstructive sleep apnea in children with deformations of the facial skeleton by compression distraction osteosynthesis. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2006;5(1-2):3-5. (in Russ.)].
29. Намазова-Баранова ЛС, Вашакмадзе НД, Геворкян АК и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера). *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(6):76-81. [Namazova-Baranova LS, Vashakmadze ND, Gevorkyan AK, et al. Obstructive sleep apnea in children with MPS type II (Hunter syndrome). *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(6):76-81. (in Russ.)].
30. Wilkie AO, Morriss Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001 Jun;2(6):458-68.
31. Bayadi E, Millman RP, Tishler PV, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*. 1990 Sep;98(3):554-9.
32. Bayazit YA, Yilmaz M, Erdal E, et al. Role of nitric oxide synthase gene intron 4 and exon 7 polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Mar;266(3):449-54. doi: 10.1007/s00405-008-0763-0. Epub 2008 Jul 24.
33. Dager S, Pattyn A, Lofaso F, et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development*. 2003 Dec;130(26):6635-42. Epub 2003 Nov 19.
34. Шнайдер НА. Нарколепсия. Справочник врача общей практики. 2014;(12):32-41. [Shnaider NA. Narcolepsy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2014;(12):32-41. (in Russ.)].
35. Шнайдер НА, Садыкова АВ, Дюжакова АВ. Проблемы диагностики нарколепсии с катаплексией: клинический случай. Справочник врача общей практики. 2015;(9):47-54. [Shnaider NA, Sadykova AV, Dyuzhakova AV. Problems of diagnosis of narcolepsy with cataplexy: case report. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2015;(9):47-54. (In Russ.)].
36. Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, Takahashi K. Plasma orexin A like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Peptides*. 2003 Mar;24(3):407-11.
37. Han F, Lin L, Schormair B, et al. HLA DQB1\*06:02negative narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1601-8. doi: 10.5665/sleep.4066.
38. Manzotte T, Guindalini C, Mazzotti DR, et al. The human leucocyte antigen DQB1\*0602 allele is associated with electroencephalograph differences in individuals with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 2013 Apr;22(2):217-22. doi: 10.1111/jsr.12005. Epub 2012 Nov 9.
39. Yilmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2005 May;115(5):832-6.
40. Zhao Y, Tao L, Nie P, et al. Association between serotonin 2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2013 Nov 10;530(2):287-94. doi: 10.1016/j.gene.2013.08.012. Epub 2013 Aug 26.
41. Riha RL, Brander P, Vennelle M, et al. Tumour necrosis factor alpha (-308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):673-8.
42. Krueger JM, Majde JA. Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;992:9-20.
43. Krueger JM, Obal F, Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *J Sleep Res*. 1999 Jun;8 Suppl 1:53-9.

Поступила 10.02.2016

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.