

М.А.Петросян

Никтурия у больных с синдромом обструктивного апноэ сна

Научно-медицинский центр "Св. Нерсес Великий", лаборатория сна: 0014, Республика Армения, Ереван, Г. Нерсисяна, 19

М.А.Petrosyan

Nocturia in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Summary

The aim of this study was to determine the frequency of nocturnal urination among patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to find whether the number of nocturnal urinations reflects the severity of the disease. Seventy one patients (57 men and 14 women) with mean age of 49.3 ± 10.3 years participated in the study. OSAS was diagnosed by a portable monitoring system with recording of nasal flow, snoring, saturation, heart rate and was defined as having apnea-hypopnea index (AHI) > 5 . Nocturia was assessed using a standard questionnaire and defines as one or more urinations per night. Four groups of OSAS patients and subjects without OSAS were compared with regard to nocturnal urination frequency and OSAS severity. Mann-Whitney U test, chi-square test and partial correlation analysis were performed. Nocturia was mentioned by 30.8 % of patients with mild, 75 % with moderate, 89.5 % with severe and 100 % with extremely severe OSAS. When adjusted for age, sex, presence of chronic diseases and medications, the nocturnal urination frequency significantly correlated with the OSAS severity criteria. Nocturia is a common symptom in patients with OSAS. Nocturnal urination frequency increases along with OSAS severity.

Key words: nocturia, obstructive sleep apnea syndrome.

Резюме

Целью исследования было определение частоты ночных мочеиспусканий у больных с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и выявление наличия взаимосвязи количества ночных мочеиспусканий с тяжестью СОАС. В исследование были вовлечены 71 пациент (57 мужчин и 14 женщин; средний возраст — $49,3 \pm 10,3$ года). Диагностика СОАС проводилась с помощью портативного монитора с регистрацией храпа, воздушного потока через нос, сатурации и пульса. Диагноз СОАС ставился при наличии индекса апноэ—гипопноэ > 5 . Никтурия выявлялась при помощи опросника и определялась как ночное мочеиспускание ≥ 1 раз за ночь. Исследуемые без СОАС и 4 группы больных с СОАС различной степени тяжести были сравнимы по наличию и частоте никтурии и по признакам, характеризующим тяжесть СОАС. Применены тесты χ^2 , U-тест Манна—Уитни и частная корреляция. Никтурия наблюдалась у 30,8 % больных с легкой, 75 % — со среднетяжелой, 89,5 % — с тяжелой и 100 % — с крайне тяжелой формами СОАС. Частная корреляция с контролем по полу, возрасту, наличию хронических болезней и приему лекарств показала статистически значимую корреляцию между частотой никтурии и критериями тяжести СОАС. Таким образом, никтурия является характерным симптомом для больных с СОАС. Частота ночных мочеиспусканий увеличивается по мере усугубления тяжести СОАС.

Ключевые слова: никтурия, синдром обструктивного апноэ сна.

Нормальный сон включает в себя несколько пробуждений за ночь, которые обычно не осознаются человеком. Любые нарушения, увеличивающие частоту пробуждений, значительно образом ухудшают качество сна. Одной из частых причин нарушений сна является никтурия, которая согласно Международному обществу по проблемам удержания мочи (*International Continence Society*) определяется как пробуждения ото сна с последующим мочеиспусканием один и более раз за ночь [1]. М.М. Ohayon, исследуя частоту пробуждений среди 8 937 американцев старше 18 лет, выявил, что в общей популяции населения ночные пробуждения нарушают сон у $1/3$ и самой частой причиной ночных пробуждений является необходимость в мочеиспускании [2]. Ночные посещения туалета отмечали 39–77 % опрошенных в зависимости от возраста. Никтурия является независимым предиктором инсомнии и ухудшения качества сна [3] и наблюдается как у мужчин, так и у женщин [4]. Никтурия особенно характерна для пожилых, у которых она сопровождается нарушением сна, дневной усталостью и сонливостью, а также высокой частотой падений и травм в ночные часы [5].

Никтурия — известное явление, характерное для многих болезней. В последнее время она стала рас-

сматриваться несколько в ином свете, чем одно из многочисленных проявлений соматической патологии. Результаты исследований последних лет показали, что никтурия является характерным симптомом нарушений сна, в частности синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). По данным I. Ozturk et al. [6], на наличие никтурии указывают 55–77 % больных с СОАС в зависимости от степени его тяжести. I.A. Hajduk et al. [7] показали, что никтурия наблюдается у 48 % больных с СОАС, при этом независимыми предикторами никтурии являются критерии тяжести СОАС.

Естественно, что частые пробуждения для мочеиспускания приводят к фрагментации сна и в результате нарушается сон. Больные с нарушениями сна не могут определить никтурия ли является причиной нарушения сна или нарушение сна вызывает никтурию. В определенном количестве случаев триггером пробуждения не является желание опорожнить мочевой пузырь, но поскольку человек просыпается, он ощущает необходимость в мочеиспускании. Подобная ситуация также оценивается как никтурия [1]. M.R. Pressman et al. [8] в процессе ночной полисомнографии выявили, что в 76 % случаев пробуждениям с последующим мочеиспусканием предшествуют эпизоды апноэ, гипопноэ или храп. Авторы показа-

ли, что даже у больных с наличием других хорошо известных причин для никтурии непосредственной и основной причиной пробуждений являются нарушения дыхания. При этом обследуемые крайне затруднялись определить причину пробуждений. Это понятно, поскольку апноэ, гипопноэ и храп происходят во время сна, и при пробуждении человек не может осознать их как причину пробуждения. Подобная ситуация затрудняет предположение, что СОАС является причиной пробуждения с последующим мочеиспусканием.

Целью настоящего исследования является определение частоты ночных мочеиспусканий у больных с СОАС и выявление возможной связи между тяжестью СОАС и их частотой.

Материалы и методы

В исследование были включены лица старше 18 лет с наличием характерных для СОАС симптомов. Критерием исключения из исследования считались наличие патологии нижних мочевыводящих путей и при наличии хронической болезни неадекватный ее контроль. Никтурия определялась как пробуждение ото сна с последующим мочеиспусканием ≥ 1 раз в течение ночи [1]. Наличие никтурии выявлялось при помощи опросника. Ответы были разделены на 4 категории в соответствии с частотой ночных мочеиспусканий: 1) отсутствие пробуждений с целью мочеиспускания; 2) пробуждение с мочеиспусканием 1–2 раза за ночь; 3) 3–4 раза за ночь; 4) > 4 раз за ночь.

Диагностика СОАС проводилась с помощью портативного монитора *ApneaLink* (*ResMed*, Австралия) с регистрацией храпа, воздушного потока через нос, сатурации и пульса. Апноэ, гипопноэ и эпизоды десатурации определялись согласно принятым критериям [9]. Оценивались следующие показатели: индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, время в минутах с сатурацией $< 90\%$, максимальная длительность апноэ. Вероятность наличия СОАС оценивалась с помощью Берлинского опросника. Регистрировались индекс массы тела (ИМТ), наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарств, наличие дневной сонливости по шкале сонливости Эпворса (ШСЭ). Исследуемые были разделены на 5 категорий в соответствии с ИАГ: 1) ИАГ ≤ 5 – простой храп; 2) ИАГ 6–15 – СОАС легкой степени; 3) ИАГ 16–30 – СОАС средней тяжести; 4) ИАГ 31–60 – СОАС тяжелой степени; 5) ИАГ > 60 – СОАС крайне тяжелой степени.

Статистический анализ проводился с использованием программы *SPSS v. 17.0*. Интервальные переменные выражены в *mean \pm SD*, номинальные и порядковые переменные – в процентах. Применены непараметрические тесты χ^2 , U-тест Манна–Уитни и частная корреляция. Разница значений считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци.

Результаты и обсуждение

В исследование были вовлечены 71 человек (57 мужчин и 14 женщин), средний возраст – $49,3 \pm 10,3$ года. Мужчины и женщины не отличались по возрасту, ИМТ, наличию хронических болезней и приему лекарств, однако статистически значимо отличались по степени тяжести СОАС (ИАГ $46,1 \pm 31,0$ vs $16,7 \pm 19,7$; $p < 0,001$). У мужчин преобладали тяжелая и крайне тяжелая формы СОАС, у женщин – СОАС легкой и средней тяжести (табл. 1). 72 % испытуемых имели хроническую патологию (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, мерцательная аритмия, гипотиреоз, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких).

Сравнение исследуемых с наличием и отсутствием никтурии показало, что обе группы не отличались по возрасту, наличию хронических болезней и приему лекарств. Среди больных с никтурией преобладали мужчины (табл. 2). Все больные с простым храпом (ИАГ ≤ 5) отмечали отсутствие никтурии. 30,8 % больных с легкой степенью СОАС, 75 % с СОАС средней тяжести, 89,5 % с тяжелой и практически все больные с крайне тяжелой формой СОАС отмечали наличие никтурии (табл. 2). Больные с никтурией и без статистически значимо отличались по ИАГ ($52,6 \pm 29,0$ vs $11,1 \pm 9,8$; $p < 0,001$) и другим критериям тяжести СОАС: у больных с никтурией зарегистрированы более низкие значения минимальной сатурации ($74,2 \pm 7,3$ vs $83,0 \pm 4,6$; $p < 0,001$), большая длительность сна с сатурацией $\leq 90\%$ ($168,2 \pm 121,3$ vs $23,9 \pm 42,9$; $p < 0,001$), более продолжительные эпизоды апноэ ($55,3 \pm 26,4$ vs $18,0 \pm 10,1$; $p < 0,001$), более выраженная дневная сонливость по ШСЭ ($16,2 \pm 7,6$ vs $4,9 \pm 5,3$; $p < 0,001$).

Частота ночных мочеиспусканий увеличивалась по мере усугубления тяжести СОАС: никтурию с частотой > 4 раз отмечали 8 % больных со средне-тяжелой (ИАГ 16–30), 26 % – с тяжелой (ИАГ 31–60) и 75 % – с крайне тяжелой формой СОАС (ИАГ > 60) (рисунок). Учитывая, что на частоту ночных мочеиспусканий могут оказывать влияние различные факторы, была проведена частная корреляция между

Таблица 1
Характеристика больных

Показатель	Мужчины, n = 57	Женщины, n = 14	p
Возраст	$49,2 \pm 10,5$	$49,9 \pm 9,8$	NS
ИМТ	$34,9 \pm 6,5$	$34,6 \pm 9,3$	NS
ШСЭ	$14,3 \pm 8,5$	$7,0 \pm 7,0$	0,004
Наличие хронических болезней, n (%)	40 (70,2)	11 (78,6)	NS
Прием лекарств, n (%)	35 (61,4)	7 (50,0)	NS
ИАГ	$46,1 \pm 31,0$	$16,7 \pm 19,7$	0,001
0–5, n (%)	3 (5,3)	4 (28,6)	0,008
6–15, n (%)	9 (15,8)	4 (28,6)	
16–30, n (%)	8 (14,0)	4 (28,6)	
31–60, n (%)	18 (31,6)	1 (7,1)	
> 60 , n (%)	19 (33,3)	1 (7,1)	

Примечание: NS – различия статистически не значимы; $p < 0,05$ – различия статистически достоверны.

Таблица 2
Сравнение показателей у больных с наличием и отсутствием никтурии

Показатель	Наличие никтурии, n = 50	Отсутствие никтурии, n = 21	p
Пол			
М, n (%)	44 (88,0)	13 (61,9)	0,012
Ж, n (%)	6 (12,0)	8 (38,1)	
Возраст	50,6 ± 10,3	46,4 ± 10,1	NS
ИМТ	36,4 ± 6,6	31,3 ± 7,0	0,003
ШСЭ	16,2 ± 7,6	4,9 ± 5,3	0,001
Наличие хронических болезней, n (%)	39 (78)	12 (57,1)	NS
Прием лекарств, n (%)	33 (66,0)	9 (42,9)	NS
ИАГ	52,6 ± 29,0	11,1 ± 9,8	0,001
Минимальная сатурация	74,2 ± 7,3	83,0 ± 4,6	0,001
Время с сатурацией ≤ 90 %, мин	168,2 ± 121,3	23,9 ± 42,9	0,001
Длительность максимального апноэ, мин	55,3 ± 26,4	18,0 ± 10,1	0,001
ИАГ 0–5, n (%)	0	7 (100)	0,001
ИАГ 6–15, n (%)	4 (30,8)	9 (69,2)	
ИАГ 16–30, n (%)	9 (75)	3 (25)	
ИАГ 31–60, n (%)	17 (89,5)	2 (10,5)	
ИАГ > 60, n (%)	20 (100)	0	

частотой ночных мочеиспусканий и основными характеристиками СОАС с контролем по полу, возрасту, наличию хронических заболеваний и приему лекарств. В результате была выявлена статистически значимая корреляция между частотой никтурии и следующими показателями СОАС: ИАГ ($r = 0,64$; $p < 0,001$), минимальная сатурация ($r = -0,65$; $p < 0,001$), длительность максимального апноэ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), длительность сна с сатурацией $\leq 90\%$ ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

Результаты проведенного исследования показали наличие статистически значимой связи между СОАС и никтурией. Частота ночных мочеиспусканий увеличивалась по мере усугубления тяжести СОАС независимо от факторов, которые сами по себе могут вызвать никтuriю, таких как возраст и наличие хронических болезней. Наличие никтурии у 75–100 % больных со средней, тяжелой и крайне тяжелой фор-

мами СОАС свидетельствует о том, что никтурия может служить признаком, позволяющим заподозрить СОАС. Наличие никтурии 3–4 и более раз за ночь у 100 % больных с крайне тяжелой формой СОАС позволяет говорить о необходимости рассмотрения СОАС в качестве возможной причины частого ночного мочеиспускания.

В нашем исследовании никтурия чаще наблюдалась у мужчин, чем у женщин, однако следует учесть, что у мужчин СОАС имел более тяжелую форму, чем у женщин. Кроме того, количество вовлеченных в исследование женщин было недостаточным для вывода о том, что никтурия более характерна для мужчин с СОАС. При этом частная корреляция между СОАС и никтурией оставалась статистически значимо положительной при контроле по полу, что позволяет предположить связь между СОАС и никтурией независимо от пола.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, для диагностики СОАС не был применен "золотой стандарт" – полисомнография. Данное обстоятельство объясняется тем, что в Армении полисомнография является малодоступным методом исследования. При этом следует иметь в виду, что согласно Руководству Американской академии медицины сна портативные мониторы могут быть использованы как альтернатива полисомнографии в диагностике СОАС у больных с высокой вероятностью наличия СОАС [10]. В настоящее исследование были вовлечены больные с характерными для СОАС симптомами и высокой вероятностью наличия СОАС согласно Берлинскому опроснику. Во-вторых, среди субъектов исследования достаточно высока частота сопутствующих заболеваний, которые сами по себе могут быть причиной никтурии. На сегодня хорошо известно, что нелеченный СОАС является независимым фактором риска для развития сердечно-сосудистых [11] и метаболических осложнений [12]. В связи с этим крайне сложно набрать достаточное количество больных с тяжелой и крайне тяжелой формами СОАС без сопутствующей патологии. Применение частной корреляции позволило исключить влияние искажающих факторов, в частности хронических болезней, и выявило статистически значимую связь между СОАС и никтурией.

Данное исследование не предполагает выявления причин никтурии у больных с СОАС. Эта связь является вполне логичной и имеет доказанные патофизиологические механизмы. У больных с СОАС повторяющиеся эпизоды апноэ вызывают гипоксию и повышение давления в легочной артерии, дыхательные усилия против закрытых дыхательных путей генерируют отрицательное внутригрудное давление и положительное внутрибрюшное давление. Отрицательное внутригрудное давление повышает венозный приток в правое предсердие. Повторяющиеся колебания давления в грудной клетке с резко повышенным отрицательным давлением вызывают ложный сигнал о перегрузке сердца объемом. Эти последствия повторяющихся апноэ вызывают гормональный ответ в виде повышения секреции пред-

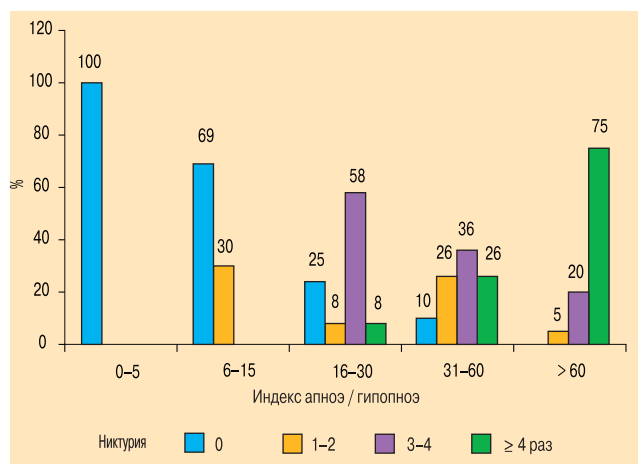


Рисунок. Частота ночных мочеиспусканий в зависимости от ИАГ

сердного натриуретического гормона и уменьшение секреции антидиуретического гормона с увеличением продукции мочи [13]. Увеличение количества мочи с повышением внутрибрюшного давления — один из возможных механизмов никтурии у больных с СОАС. Кроме того, повторяющиеся микропробуждения способствуют осознанию наполненности мочевого пузыря [6]. Подтверждением вышеуказанных механизмов развития никтурии у больных с СОАС является уменьшение ночной секреции предсердного натриуретического гормона и экскреции мочи при СРАР-терапии [14]. Клинические исследования также подтверждают эффективность лечения вызванной СОАС никтурии методом СРАР-терапии [15].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что никтурия является характерным симптомом для больных с СОАС и частота никтурии связана с тяжестью СОАС. Никтурия, возникшая вследствие СОАС, имеет патофизиологические механизмы, в корне отличающиеся от таковых при других соматических патологиях. В связи с этим при рассмотрении причин никтурии, необходимо иметь в виду СОАС, т. к. лечение вызванной СОАС никтурии радикальным образом отличается от лечения никтурии, вызванной другими заболеваниями.

Литература

1. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. and Urodyn.* 2002; 21 (2): 179–183.
2. Ohayon M.M. Nocturnal awakenings and comorbid disorders in the American general population. *J. Psychiatr. Res.* 2008; 43 (1): 48–54.
3. Bliwise D.L., Foley D.J., Vitiello M.V. et al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med.* 2008; 10: 540–548.
4. Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J. et al. Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology* 2000; 56: 71–75.
5. Stewart R.B., Moore M.T., May F.E. et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40 (12): 1217–1220.
6. Oztura I., Kaynak D., Kaynak H.C. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2006; 7: 362–367.
7. Hajduk I.A., Strollo P.J. Jr, Jasani R.R. et al. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome — a retrospective study. *Sleep* 2003; 26 (1): 61–64.
8. Pressman M.R., Figueroa W.G., Kendrick-Mohamed J. et al. Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 545–550.
9. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation 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.
10. Collop N.A., Anderson W.M., Boehlecke B. et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.* 2007; 3 (7): 737–747.
11. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
12. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 160: 521–530.
13. Baruzzi A., Riva R., Cirignotta F. et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14: 83–86.
14. Krieger J., Laks L., Wilcox I. et al. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin. Sci. (Colch.)* 1991; 80: 443–449.
15. Margel D., Shochat T., Getzler O. et al. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patient with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974–977.

Информация об авторе

Петросян Марине Альбертовна — к. м.н., зав. лабораторией сна; тел.: (+374) 93-34-35-59; факс: (+374) 10-24-20-23; e-mail: laboratory_sleep@yahoo.com

Поступила 14.03.12

© Петросян М.А., 2012

УДК 616.24-008.47-06:616.62-008.223