



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

*Руководство
в трех томах*



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 3



Москва
Издательство «Литтерра»
2017

Нарушение контроля дыхания

17.1. Физиология дыхания во время сна

А.М. Белов

Введение

Сон — сложноорганизованный, жизненно необходимый, циклический, физиологический процесс с характерным изменением уровня сознания. Сон важен для восстановления энергетических затрат, иммунитета, процессов памяти, психоэмоционального состояния, половой активности, уровня дневной активности, энергичности и работоспособности. Современные исследования показывают, что во время глубокого сна создаются оптимальные условия для «вымывания» из мозга продуктов его жизнедеятельности, в частности амилоида, характерного для болезни Альцгеймера. Для обеспечения оптимального здоровья взрослый человек должен регулярно спать ночью не менее 7 ч. Регулярный ночной сон менее 7 ч сопровождается неблагоприятными исходами, включающими увеличение веса и ожирение, диабет, гипертензию, заболевания сердца и инсульты, депрессию и повышенный риск смерти, а также сочетается с угнетением иммунитета, нарастанием болевого синдрома, снижением работоспособности, увеличением количества профессиональных ошибок и более высоким риском несчастных случаев и аварий [43].

Во время сна возникают специфические условия регуляции, способствующие возникновению расстройств дыхания во сне. Данные явления широко распространены в общей популяции, сопряжены с риском развития жизненно опасных осложнений и вместе с тем при правильном подходе эффективно лечатся и контролируются. Понимание и успешное лечение данных проблем во многом способствовало развитию медицины сна и связанных с ней технологий.

Сон и состояние бодрствования

Сон и бодрствование — процессы, регулируемые различными зонами головного мозга с вовлечением различных нейромедиаторов. Активацию мозга во время бодрствования обеспечивают серотонин, норадреналин, гистамин, допамин, орек-

син, ацетилхолин и группы клеток, содержащих глутамат. На энцефалограмме данная активность мозга проявляется относительно низкоамплитудными и быстрыми волнами. В регуляцию бодрствования вовлечены ядра моста и продолговатого мозга, клетки голубого пятна, тубермамиллярные ядра, зоны латерального гипоталамуса, а также зоны переднего мозга и ретикулярной формации.

Объективная оценка и анализ сна осуществляются при мониторинговании ряда отведений ЭЭГ (F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1, O1-M2), электроокулограммы и подбородочной электромиограммы [2]. В процессе сна выделяют два различных физиологических состояния: сон без быстрых движений глаз (non rapid eye movement sleep — NREM) и сон с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement sleep — REM). При анализе NREM-сна выделяют 3 стадии: N1 — поверхностный сон, N2 — устойчивый сон и N3 — глубокий сон. REM-сон отмечается как стадия R. Сон представляет собой циклический процесс, при этом каждый эпизод NREM-сна сменяется эпизодом REM-сна приблизительно каждые 90 мин (рис. 17.1).

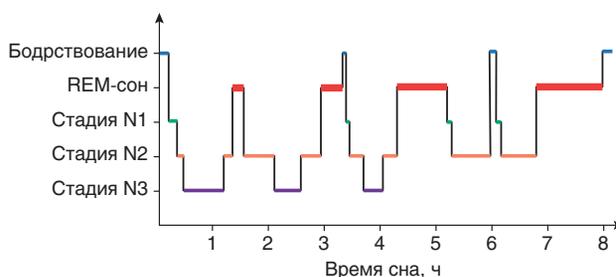


Рис. 17.1. Гистограмма сна здорового молодого человека

NREM-сон рассматривают как восстановительный сон без сновидений. Его вызывает и поддерживает система нейронов, подавляющая системы активации мозга при бодрствовании. Основные группы клеток, обеспечивающих ингибирующую систему, включают нейроны вентролатеральной преоптической и передней области гипоталамуса и нейроны базальной зоны переднего мозга. Эти клетки синтезируют и секретируют ингибиторные нейромедиаторы: ГАМК и нейропептид галанин. Прямой подавляющий эффект ГАМК на систему активации мозга в комбинации с активацией кортикальных ингибирующих ГАМК нейронов со-

проводится относительно высокоамплитудной и медленноволновой ЭЭГ-активностью, характерной для NREM-сна в сочетании со снижением тонуса постуральных мышц [41, 15].

REM-сон, называемый также парадоксальный сон, представляет собой более активное состояние мозга и ассоциируется с периодом сновидений в сочетании с атонией скелетных мышц. Во время REM-сна происходит реактивация холинергических нейронов моста мозга и базальных зон переднего мозга с восходящей кортикальной активацией. Это приводит к появлению характерной для REM-сна низкоамплитудной и быстрой ЭЭГ-активности. Одновременно посредством нисходящих путей к медиальным и вентральным рогам спинного мозга происходит ингибирование спинальной моторной активности с атонией скелетных мышц за счет повышенной выработки глицина (основной медиатор) и ГАМК [38]. Угнетение активности мышц верхних дыхательных путей, по-видимому, вовлекает другие механизмы. Подавление активности *m. genioglossus* во время REM-сна происходит за счет двух дополнительных механизмов:

- 1) уменьшения норадренолиновых и серотониновых возбуждающих импульсов в моторных путях *n. hypoglossus*;
- 2) ингибирования, вызванного недавно идентифицированным мускариновым рецепторным механизмом, опосредованным калиевыми каналами, связанными с G-протеином [17].

Нейрональные системы, обеспечивающие бодрствование и NREM-сон, состоят во взаимно противоположных отношениях. Бодрствование обеспечивает активацию мозга и одновременно подавляет способствующую сну ГАМК-систему, в то время как сон активировывает ГАМК-систему с одновременным подавлением нейрональной системы, обеспечивающей бодрствование. Для стабилизации условий регуляции данного физиологического антагонизма состояний «сон—бодрствование» требует полного перехода от одного состояния к другому. Краткосрочные переходы от состояния бодрствования ко сну и наоборот приводят к нестабильности различных физиологических функций, включая дыхание.

Физиология сна сопряжена с изменением условий регуляции и функционирования респираторной системы, что при наличии дополнительных факторов может привести к развитию клинически значимых и жизненно опасных расстройств дыхания во время сна.

Регуляция дыхания

В сложной нейрональной системе ствола мозга, регулирующей дыхание, можно выделить 3 основных компонента.

1. **Респираторные нейроны** — нейроны, генерирующие ритм дыхания и передающие эту рит-

мическую активность другим компонентам респираторной нейрональной сети.

2. **Респираторные нейрональные моторные пулы**, иннервирующие и активирующие первичные и вторичные дыхательные мышцы. Первичные дыхательные мышцы (диафрагма) генерируют воздушный дыхательный поток, тогда как вторичные (вспомогательные) респираторные мышцы либо существенно модулируют пассаж воздуха (например, фарингеальные мышцы, поддерживающие просвет верхних дыхательных путей), либо способствуют акту дыхания (например, межреберные мышцы, расширяющие и стабилизирующие грудную клетку).
3. **Хемосенсорные нейроны**, определяющие изменения газового состава крови и мозговой внеклеточной жидкости и вызывающие соответствующий физиологический ответ респираторной системы.

Рассмотрим структуру и функционирование данных компонентов с учетом влияния процесса сна.

Респираторные нейроны

Респираторный центр представляет собой сложноорганизованную нейрональную сеть. Два основных кластера этих нейронов расположены в продолговатом мозге и формируют дорсальную и вентральную респираторные группы. Среди респираторных нейронов выделяют проприобульбарные и бульбоспинальные премотонейроны [21]. Проприобульбарные нейроны образуют связи и влияют на активность других медуллярных респираторных нейронов и не имеют соединений с мотонейронами. Бульбоспинальные премотонейроны соединены со спинальными мотонейронами, иннервирующими респираторные мышцы.

В генерации вдоха и основного респираторного ритма у млекопитающих основную функцию выполняют проприобульбарные респираторные нейроны комплекса пре-Ботзингер [39]. Нейроны данного комплекса во время вдоха активируют бульбоспинальные нейроны дыхательного центра, которые, в свою очередь, активируют спинальные инспираторные мотонейроны диафрагмы и межреберных мышц. В моделях на животных инактивация комплекса пре-Ботзингер ведет к атаксическому дыханию и центральному апноэ, особенно в период сна [18, 28]. Через комплекс пре-Ботзингер также реализуется ингибирующий респираторный эффект опиоидов [29].

Для обеспечения выдоха экспираторные нейроны комплекса Ботзингер ингибируют инспираторные пре-мотонейроны и мотонейроны, что ассоциируется с повышением возбудимости спинальных экспираторных мотонейронов.

Автономный, бессознательный ритм дыхания генерируется свойствами мембран и связями индивидуальных нейронов в респираторной сети. В 1974 г. две группы исследователей сообщили о

снижении медулярной респираторной активности во время NREM-сна [32, 35]. Количественный анализ показал, что активность большинства респираторных нейронов ствола мозга во время NREM-сна ниже, чем во время бодрствования, но степень снижения активности неодинакова для разных нейронов [33]. Характерно, что эффект сна на респираторный нейрон пропорционален количеству нереспираторной активности в общей активности нейрона [6]. Респираторные нейроны, активность которых отражает большое количество тонических воздействий, больше подвержены ингибирующему эффекту сна по сравнению с четко запрограммированными респираторными нейронами. Типичные респираторные нейроны не показывают существенных изменений активности при переходе от расслабленного бодрствования к NREM-сну, и дифференцировать эти состояния по активности данных респираторных нейронов невозможно.

Таким образом, для респираторной ритмичности необходим также достаточный уровень тонического возбуждения, основным источником которого являются нейрональная система поддержания бодрствования и импульсация центральных и периферических хеморецепторов. Процесс сна, нейродепрессивные препараты или ослабленная хеморецепторная импульсация могут привести к нарушению респираторного ритма и возникновению центральных апноэ. Отсюда следует важный физиологический принцип: *для стабильной центральной генерации респираторного ритма необходим достаточный уровень тонического возбуждения.*

Респираторные нейрональные моторные пулы и мышечная активность

В активности респираторных мышц можно выделить фазическую электромиографическую активность, соответствующую ритму дыхания, и тони-

ческую, неритмическую, постоянную активность. Различные дыхательные мышцы имеют разные уровни данной активности. Например, активность диафрагмы — практически исключительно ритмичная и фазическая, тогда как мышцы верхних дыхательных путей, межреберные мышцы, мышцы живота показывают в разной степени оба вида активности. Физиологической основой этих вариаций является неодинаковая степень чувствительности различных респираторных моторных нейронов к генерируемым респираторным импульсам [31]. Одни респираторные мотонейронные пулы практически полностью управляются нейронами, генерирующими ритм дыхания, и слабо реагируют на другие импульсы. Напротив, другие респираторные мотонейронные пулы мало реагируют на респираторные импульсы, и их активность определяется нереспираторными тоническими влияниями.

Исследования показывают, что во время сна происходит преимущественно подавление тонического компонента моторной активности, наиболее выраженное в период REM-сна (рис. 17.2) Снижение тонической активности фарингеальных мышц функционально выражается в повышенной коллаптоидности глотки, а межреберных мышц — в повышении комплаенса грудной стенки и снижении остаточной функциональной емкости. Основным источником тонической активности для подъязычных мотонейронов являются норадренергическая и глутаматергическая импульсация, являющиеся важными компонентами стимулов бодрствования. Глицинергическая и ГАМК-импульсация ингибирует данное тоническое возбуждение. Прекращение во время сна возбуждающих тонических импульсов и выделение в ствол мозга ГАМК снижает респираторную моторную тоническую активность и способствует у предрасположенных лиц развитию гиповентиляции и обструктивного апноэ сна (ОАС) [20].

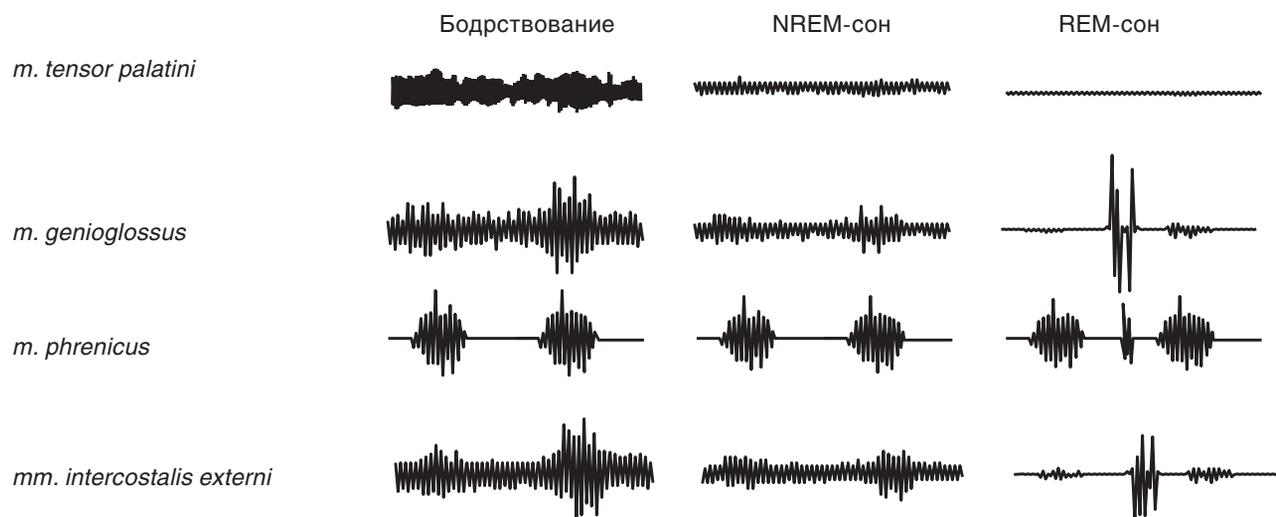


Рис. 17.2. Активность респираторных мышц (адаптировано из: Horner R.L. Emerging principles and neural substrates underlying tonic sleep-state-dependent influences on respiratory motor activity // Philos Trans R Soc Lond B Biol. 2009. Sci 364. P. 2553–2564)

Хемосенсорные нейроны и хеморефлексы

Газовый состав крови регулируется периферическими и центральными хеморецепторами. Основные периферические хеморецепторы расположены в области бифуркации общих сонных артерий. Центральные хеморецепторы располагаются на вентральной поверхности продолговатого мозга в каудальной области *nucleus retrotrapezoid* [19]. Нейроны этой зоны чувствительны к изменениям CO_2/H^+ . Дендриты данных нейронов выходят на вентральную медулярную поверхность и оценивают pH окружающей цереброспинальной жидкости. Аксоны этих нейронов идут в ростральную зону вентральной респираторной группы и регулируют активность респираторной сети.

Кроме этого, некоторые серотонинергические и норадренергические нейроны группы, активные во время бодрствования и неактивные в период сна, также реагируют на изменения уровня CO_2/H^+ и модулируют вентиляционный ответ. Поэтому вентиляционный ответ на гиперкапнию во время сна снижается.

Регуляция дыхания во время сна

Для обеспечения адекватного респираторного ритма, мышечной активности дыхательных мышц и, соответственно, вентиляции важное значение имеет достаточный уровень стимулирующей тонической активности. Нейрональные системы, регулирующие состояние бодрствования, являются основным источником такой стимуляции для произвольной и непроизвольной модуляции дыхания. Данные системы принято называть поведенческим контролем дыхания или стимулами бодрствования [34].

При переходе от бодрствования к NREM-сну данные поведенческие воздействия, активирующие респираторную систему, или снижаются, или прекращаются (рис. 17.3). В результате для обеспечения адекватного дыхания респираторная система становится зависимой от автономной регуляции, работающей по типу обратной связи. В нормальных условиях тоническая активность периферических и центральных хеморецепторов достаточна для обеспечения эффективного дыхания во время NREM-сна. У здоровых лиц во время устойчивого NREM-сна дыхание становится стабильным по амплитуде и частоте, а минут-

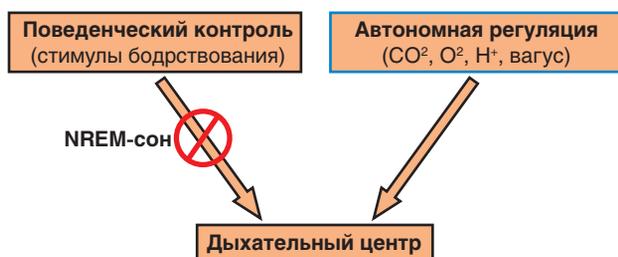


Рис. 17.3. Модель регуляции дыхания во время NREM-сна

ная вентиляция имеет тенденцию к снижению по мере углубления процесса сна, что, вероятно, отражает общие метаболические потребности [24]. Однако если во время NREM-сна в условиях отсутствия тонических стимулов бодрствования по какой-либо причине возникнут нарушения автономного хеморецепторного контроля дыхания, то это может привести к тяжелым дыхательным нарушениям.

Интересно отметить, что в отличие от NREM-сна в период REM-сна более высокая активация мозга может восстановить достаточный уровень неспецифической тонической импульсации к респираторной нейронной сети и восстановить дыхание. У здоровых лиц дыхание во время REM-сна классически описывается как нерегулярное по частоте и амплитуде, что связывают либо с эмоциональными реакциями на контекст сновидений [40], либо с воздействием других эндогенных процессов, присущих REM-сну.

Модель регуляции дыхания с учетом поведенческого контроля позволяет объяснять причины возникновения центральных нарушений дыхания во время сна и подтверждается клинической практикой. Рассмотрим типичные клинические ситуации.

Гипокапния и центральные нарушения дыхания во время сна

Гипокапния — потенциальная причина центральных апноэ. В период бодрствования и во время REM-сна гипокапния не вызывает центральных апноэ за счет сохранения поведенческого контроля. Однако во время NREM-сна на фоне прекращения стимуляционных тонических импульсов бодрствования в сочетании с ослаблением автономного хеморецепторного влияния могут возникать нарушения в работе дыхательного центра, что проявляется центральными апноэ. Гипокапния как следствие хронической гипервентиляции может присутствовать до начала сна в период бодрствования. Такая клиническая ситуация, сопряженная с риском центральных расстройств дыхания, возникает у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне повышенной хемочувствительности или у лиц с тревожными состояниями и поведенческой гипервентиляцией. Центральные апноэ могут возникнуть при резком кратковременном пробуждении пациента в период засыпания за счет подключения стимулов бодрствования, гипервентиляции и последующего отключения поведенческого контроля дыхания в период сна и снижения импульсации хеморецепторов.

Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции

У пациентов с синдромом врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции происходит нарушение автономного центрального

контроля дыхания за счет мутации *RHOX2B* гена, контролирующего нейроны, вовлеченные в периферические и центральные хеморецепторы. Основные нарушения вентиляции у данных пациентов происходят во время NREM-сна, тогда как в период бодрствования и REM-сна за счет сохранения поведенческого контроля дыхания может сохраняться достаточно стабильное дыхание.

Нарушения дыхания при приеме наркотических препаратов

Опиоиды оказывают депрессивное действие на респираторную активность за счет преимущественного влияния на комплекс пре-Ботзингер, который является основным регулятором респираторного ритма [29]. В период бодрствования за счет поведенческого стимуляционного тонического воздействия на респираторный центр пациенты, принимающие наркотические препараты, могут поддерживать достаточно стабильный ритм дыхания. Однако в период глубокого NREM-сна или анестезии данный эффект прекращается, и возникают выраженная дыхательная депрессия и тяжелые нарушения дыхания. Подобная ситуация особенно опасна, если опиоиды или бензодиазепины назначены пациенту с тяжелыми расстройствами дыхания во время сна или если после анестезии подобный пациент оставлен без должного медицинского наблюдения.

Коэффициент обратной связи или петлевое усиление (англ. термин «loop gain»)

Процесс регуляции дыхания представляет собой биологический процесс с отрицательной обратной связью, при котором изменение выходного сигнала системы (газовый состав крови) приводит к такому изменению входного сигнала (вентиляции), которое противодействует первоначальному изменению (рис. 17.4).

Коэффициент обратной связи — технический термин, который отражает степень стабильности системы (например, электрической или физиологической), контролируемой обратной отрицательной связью. В случае респираторной системы коэффициент обратной связи представляет собой чувствительность отрицательной обратной связи, регулирующей вентиляцию. Коэффициент обратной связи определяют как отношение скор-

ректированного ответа (например, гиперпноэ) к величине нарушения (например, апноэ). Высокий коэффициент обратной связи (≥ 1), т.е. выраженный вентиляционный ответ на нарушение, может привести к саморегулируемым осцилляциям, т.е. нестабильности в работе системы. Низкий коэффициент обратной связи (< 1), т.е. небольшой вентиляционный ответ на возникшее изменение, с большей вероятностью будет поддерживать стабильное дыхание. Высокий коэффициент обратной связи с нестабильностью вентиляционного контроля — один из ключевых факторов патогенеза различных расстройств дыхания во время сна, включая дыхание Чейн–Стокса [7, 22, 47], дыхание во время сна при подъеме на большие высоты [3, 9, 10, 37], периодическое дыхание во сне у новорожденных [42, 46], ОАС [44, 48].

Два основных компонента в формировании коэффициента обратной связи — чувствительность настроек контролера и исполнителя. В респираторной системе чувствительность контролера отражает хемочувствительность или гипоксический, гиперкапнический ответы, а исполнителя — эффективность вентиляции по элиминации CO_2 . Для респираторной системы деятельность исполнителя, реализующего зависимость артериального уровня CO_2 от минутной вентиляции, графически представляет собой метаболическую гиперболу, а хемочувствительность — зависимость минутной вентиляции от артериального уровня CO_2 — имеет линейный характер (рис. 17.5). Следует отметить, что на коэффициент обратной связи респираторной системы будет влиять скорость передачи информации, которая определяется скоростью системного кровотока и другими взаимосвязанными показателями. Повышение чувствительности каждого из этих компонентов увеличивает коэффициент обратной связи и нестабильность респираторной системы. Сон сопровождается снижением метаболизма, функциональной остаточной емкости легких, сердечного выброса и $p_A\text{CO}_2$, что повышает эффективность вентиляции и, следовательно, создает условия для нестабильности дыхания. Для упрощенного понимания происходящих процессов удобна аналогия с контролем температуры в помещении, когда используются очень чувствительный термостат (контролер) и высокопроизводительный кондиционер (исполнитель).



Рис. 17.4. Схема регуляции дыхания

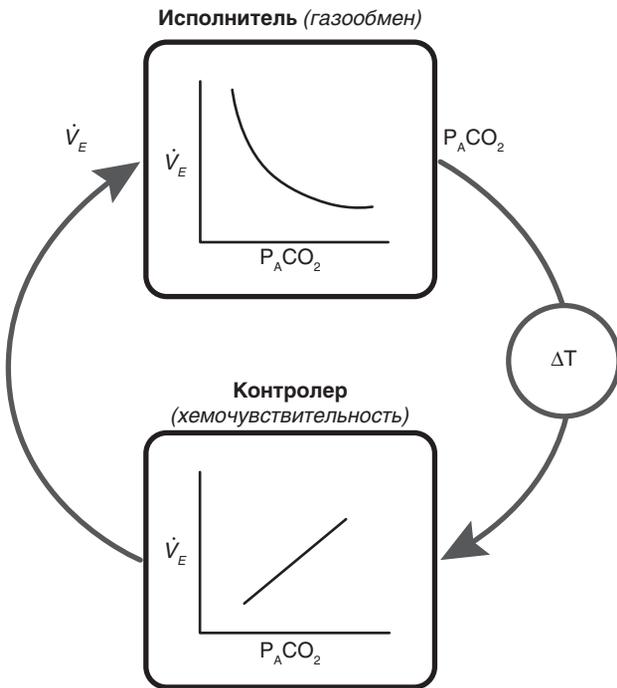


Рис. 17.5. Упрощенная схема коэффициента обратной связи для респираторной системы. $P_A CO_2$ — уровень артериальной CO_2 , V_E — минутная вентиляция, ΔT — время задержки (адаптировано из: Gederi E., Nemati S., Edwards B.A., Clifford G.D., Malhotra A., Wellman A. Model-based estimation of loop gain using spontaneous breathing: A validation study // Respir. Physiol. Neurobiol. 2014. Vol. 201. P. 84–92)

Небольшое изменение параметров термостата (например, открыли окно) вызовет активную работу кондиционера, и если в этот период закрыть окно, температура снова изменится и кондиционер (аналог дыхания) «замолчит».

В период ночного сна при переходе на автономный механизм регуляции дыхания важное зна-

чение имеет пороговый уровень CO_2 , при котором развивается апноэ. Для графического определения порогового уровня апноэ следует аппроксимировать кривую, отражающую функционирование контролера, до пересечения с осью абсцисс. Величина артериального pCO_2 в данной точке будет показывать значение порога апноэ. Точку пересечения кривой контролера с метаболической гиперболой принято называть точкой эквilibriumума для стабильного дыхания, поскольку в данной точке хемочувствительность, определенная данным уровнем CO_2 , обеспечивает вентиляцию, необходимую для поддержания этого уровня CO_2 . Разница между значениями CO_2 в точке эквilibriumума и порога апноэ показывает, какое изменение CO_2 необходимо для возникновения апноэ, а разница уровней минутной вентиляции между данными точками — какое изменение вентиляции для этого требуется, и называется резервом CO_2 (рис. 17.6).

С позиций порога апноэ и резерва CO_2 становится графически понятно, как повышение хемочувствительности влияет на стабильность дыхания (рис. 17.7). Чем выше хемочувствительность, тем больше угол наклона кривой контролера и ниже порог апноэ и резерв CO_2 . В клинике подобная ситуация возникает, например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью за счет симпатической активации.

Пациенты с альвеолярной гиповентиляцией, обусловленной нарушениями в центральной регуляции или нейромышечными заболеваниями, предрасположены к нестабильному дыханию во время сна. Несмотря на повышенный уровень CO_2 в артериальной крови, у данных пациентов происходит снижение резерва CO_2 за счет смещения точки эквilibriumума вправо в зону гиповентиляции (рис. 17.8).

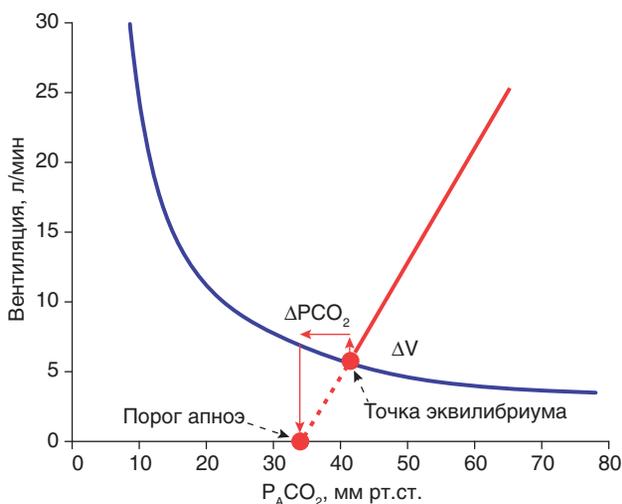


Рис. 17.6. Точка эквilibriumума дыхания и порог апноэ

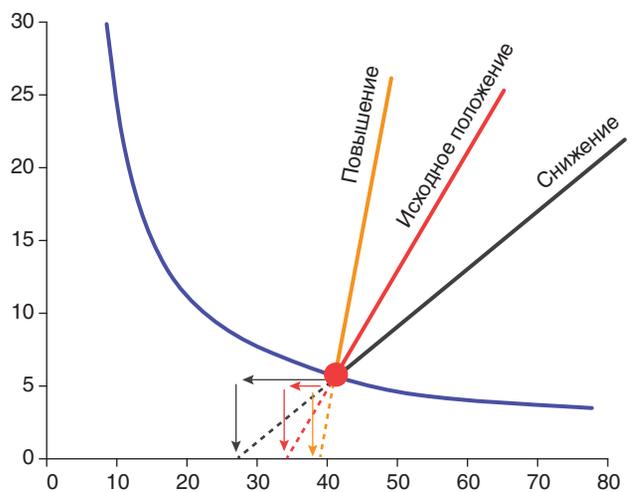


Рис. 17.7. Уровень хемочувствительности, резерв CO_2 и порог апноэ

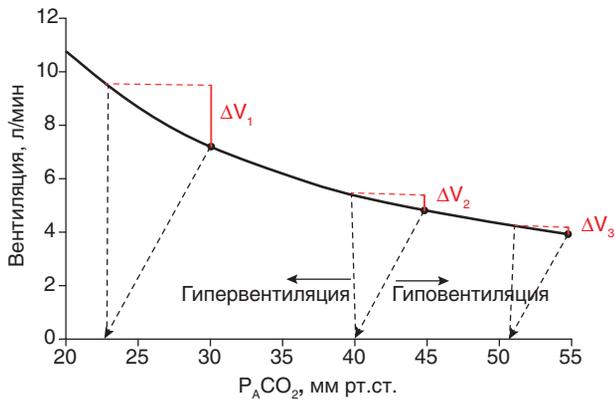


Рис. 17.8. Резерв CO_2 при различных условиях альвеолярной вентиляции. ΔV_1 , ΔV_2 (нормальные условия) $> \Delta V_3$ (адаптировано из: Dempsey J.A. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences // Exp Physiol. 2005, Jan. Vol. 90 (1). P. 13–24)

Реакции ЭЭГ-активации во время сна и их влияние на дыхание

Реакции ЭЭГ-активации — появление на фоне стабильного сна резких активаций ЭЭГ продолжительностью более 3 с [2]. В англоязычной литературе для этого используют термин «arousal», что означает пробуждение. Поскольку при данных ситуациях истинного пробуждения не происходит, то предпочтительнее использовать термин «реакция ЭЭГ-активации», который отражает процесс возбуждения мозга.

Так как условия регуляции дыхания в период сна и бодрствования различны, данные реакции ЭЭГ-активации с возбуждением определенных зон мозга сопряжены с изменениями паттерна дыхания и могут выполнять либо защитную функцию, либо провоцировать появление респираторных нарушений.

Адекватный вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию — основа гомеостатической

регуляции газового состава артериальной крови. NREM-сон сопровождается снижением вентиляционного ответа, который становится наименее выраженным в период REM-сна (рис. 17.9). Если во время сна в ответ на какие-либо респираторные нарушения (например, апноэ или гипопноэ) вентиляционный ответ оказывается неадекватным или отсутствует, возникает реакция ЭЭГ-активации, сопровождающаяся усилением вентиляции и выполняющая защитную функцию по отношению к респираторной системе, однако одновременно фрагментирует сон. Пороговый уровень гиперкапнии, вызывающий реакцию ЭЭГ-активации у людей, приблизительно одинаков во время NREM- и REM-сна, тогда как пороговый уровень асфиксионной гипоксии (например, гипоксии во время обструктивного апноэ) часто ниже в период REM-сна (рис. 17.9). Изакапническая гипоксия — обычно слабый стимул к реакции ЭЭГ-активации, и пороговые значения насыщения крови кислородом имеют близкие значения во время NREM- и REM-сна [13].

Реакции ЭЭГ-активации, осуществляющие быстрые кратковременные переходы от сна к бодрствованию, создают условия для нестабильности дыхания и возникновения расстройств дыхания во время сна. Рассмотрим динамику подобных изменений по схеме, представленной на рис. 17.10. Точки А и С — это точки эквilibриума дыхания для бодрствования и сна. При засыпании (переход из А в В) уровень $p_A CO_2$ становится ниже уровня $p_A CO_2$ в точке эквilibриума для сна. Данная гипоксия сопровождается снижением вентиляции с последующим ее постепенным повышением при достижении точки эквilibриума дыхания во время сна. Если после этого возникнет реакция ЭЭГ-активации, для дыхания в период бодрствования уровень $p_A CO_2$ сна будет означать условия гиперкапнии, что приведет к первоначальному усилению вентиляции с последующим ее снижением

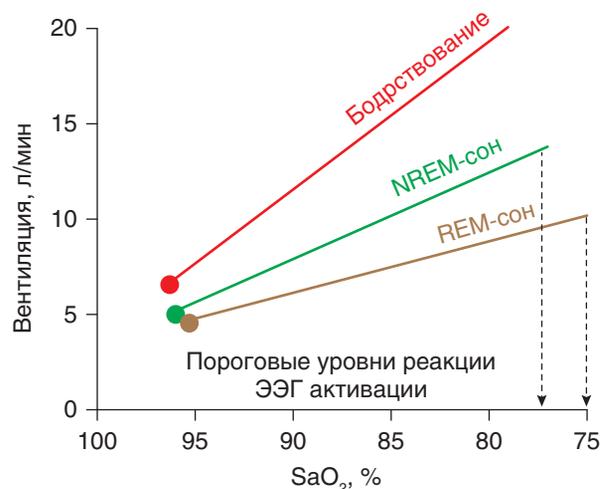
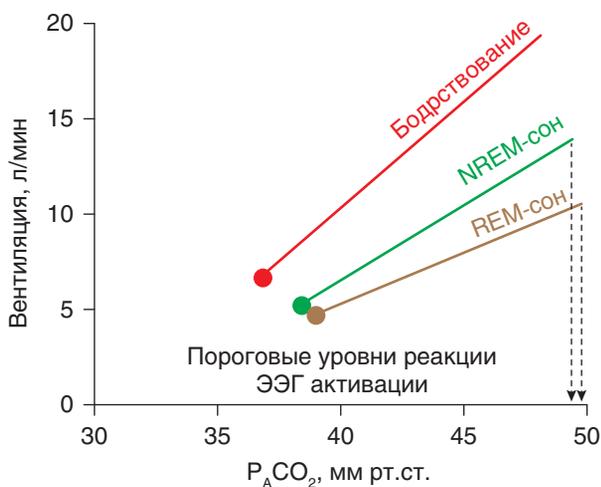


Рис. 17.9. Вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию во время сна и бодрствования

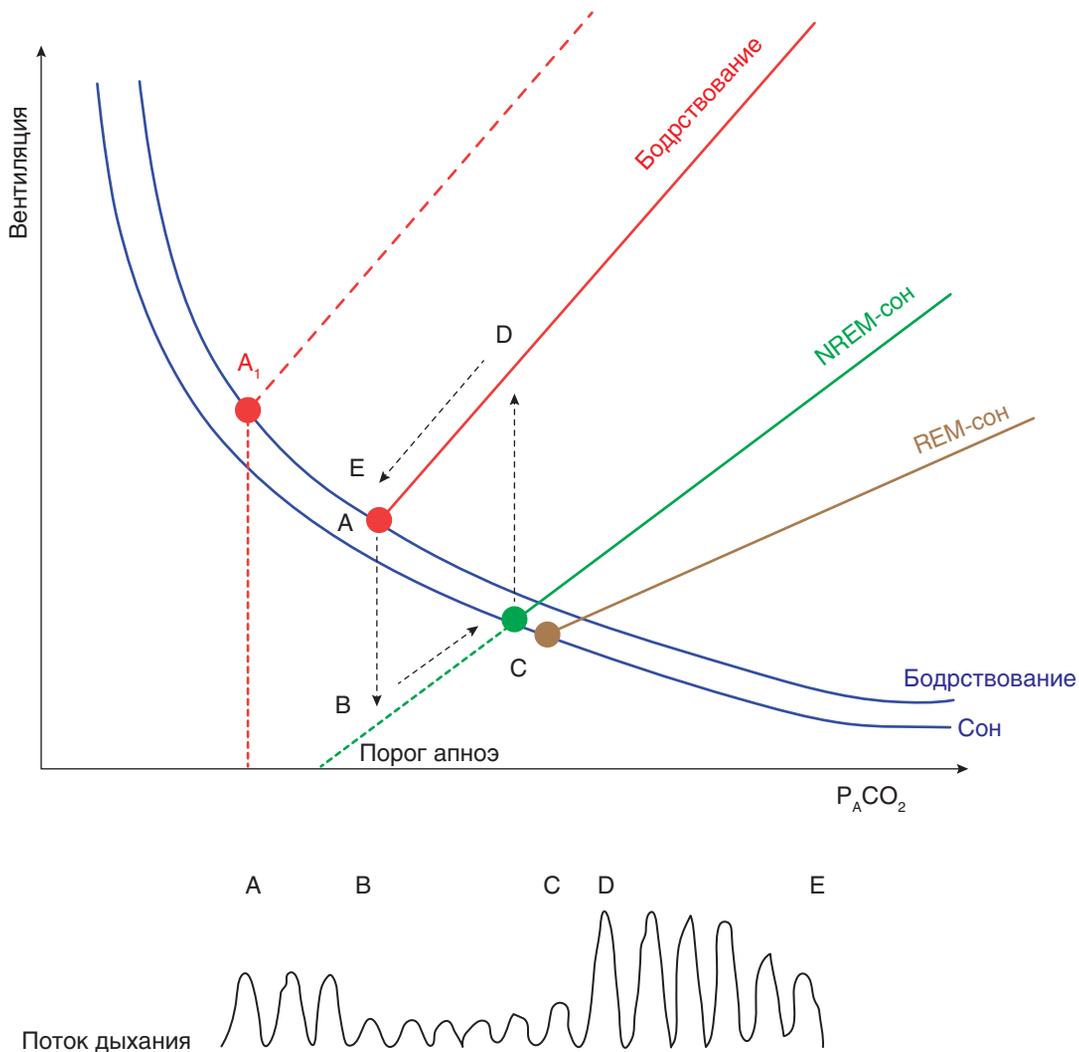


Рис. 17.10. Влияние реакции ЭЭГ-активации на дыхание (адаптировано из: Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep // Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th edition. P. 1511–1526)

для достижения точки равновесия дыхания в период бодрствования. Если в силу каких-либо причин расстояние между точками равновесия дыхания для бодрствования и сна существенно увеличится (переход точки А в точку А₁), это приведет к значительно более выраженным нарушениям дыхания и центральному апноэ, поскольку уровень $p_A CO_2$ в точке равновесия бодрствования может стать ниже уровня порога апноэ. Подобные ситуации могут возникнуть в условиях хронической гипервентиляции (смещение точки А влево) или при приеме лекарственных препаратов, подавляющих дыхательный центр (смещение точки С вправо).

Мышцы верхних дыхательных путей и сон

Основным источником активации для гипоглоссального моторного пула является ретикулярная формация. Вследствие этого активность данных мотонейронов, в отличие от спинальных инспираторных мотонейронов, не подавляется во

время выдоха. Поэтому активность *m. genioglossus* во время выдоха отражает тоническую импульсацию. В структуру ретикулярной формации входят группы клеток, активность которых снижается во время сна, что существенно модулирует возбудимость гипоглоссального моторного пула при переходе от бодрствования ко сну и делает его особенно чувствительным к воздействию нейродепрессантов.

Посредством ретикулоспинального тракта ретикулярная формация оказывает влияние на возбудимость спинального моторного пула. Однако степень ретикулярного воздействия на диафрагмальный моторный пул значительно ниже, чем на мышцы верхних дыхательных путей, что обусловлено плотностью и функциональным влиянием ретикулоспинальных контактов. Поэтому основной физиологический принцип такой структурно-функциональной организации заключается в том, что мышцы верхних дыхательных путей, по сравнению с диафрагмой, более чувствительны

к переходу от бодрствования ко сну и в большей степени снижают свою активность.

Тоническая активность мышц языка и нёба влияет на просвет и жесткость верхних дыхательных путей, поэтому снижение данной активности во время сна приводит к их сужению и нестабильности, что имеет важное значение в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Факторы, способствующие расстройствам дыхания во время сна

Клиническая практика и многочисленные исследования показывают, что в каждом конкретном случае существует свой набор факторов, способствующих возникновению расстройств дыхания во время сна. Основной клинической задачей является выявление физиологического фенотипа для каждого пациента с целью выбора целевой терапии, направленной на основные звенья патогенеза.

Основные факторы, связанные с расстройствами дыхания во сне, включают ожирение, сердечную недостаточность, возраст, легочные и нейромышечные заболевания.

Ожирение

Ожирение представляет собой важную и быстро распространяющуюся проблему. По данным ВОЗ за 2014 г., более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из которых свыше 600 млн человек страдают от ожирения.

Респираторные эффекты ожирения включают механическое воздействие на верхние дыхательные пути и грудную стенку, нейрогуморальные влияния различных адипоцитокинов и, возможно, воздействие на респираторные нейроны. Отложение жира вокруг верхних дыхательных путей уменьшает их просвет и стабильность, способствуя их коллапсу во время сна [26]. Абдоминальное отложение жира способствует дополнительному снижению просвета верхних дыхательных путей за счет уменьшения объема легких в конце выдоха и снижения тракционных сил, прикладываемых к верхним дыхательным путям. Снижение легочных объемов ведет к повышению коэффициента обратной связи исполнителя и нестабильности дыхания, согласно концепции петлевого усиления. Продукция провоспалительных цитокинов при ожирении может способствовать воспалению в дыхательных путях и, возможно, связана с развитием БА у лиц с ожирением. Модели на животных свидетельствуют о важном значении лептина в контроле дыхания с развитием гиповентиляции при его дефиците. Однако влияние лептина на вентиляцию у людей с ожирением остается недоказанным [30]. На центральные респираторные нейроны может влиять повышенный уровень артериальной $p\text{CO}_2$. Полагают, что во время реакций

ЭЭГ-активации в период сна пациенты с чрезмерным ожирением не успевают элиминировать CO_2 . Это ведет к постепенному повышению CO_2 сначала в период сна, а потом и во время бодрствования.

Ожирение — один из главных факторов риска развития ОАС. В РКИ, включавшем 264 пациента с ожирением, СД 2-го типа и СОАС, была показана эффективность интенсивных коррекций стиля жизни с учетом диеты и физических упражнений. Изменения носили умеренный, но значимый характер: в первый год снижение массы тела на $10,7 \pm 0,7$ кг сопровождалось снижением индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) на $9,7 \pm 2,0$ события/ч сна, но сохранялись, постепенно снижаясь, на протяжении 4 лет [25]. Поэтому диета и физические упражнения должны быть стандартной рекомендацией пациентам с ожирением и СОАС.

Застойная сердечная недостаточность

Застойная сердечная недостаточность сопряжена с высоким риском возникновения расстройств дыхания во время сна, включающих обструктивные и центральные апноэ, дыхание Чейн–Стокса. Механизм развития расстройств при сердечной недостаточности обусловлен рядом факторов. В соответствии с концепцией коэффициента обратной связи, при сердечной недостаточности отмечается повышение чувствительности контролера, что подтверждается более высоким уровнем хемочувствительности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сочетании с центральными апноэ по сравнению с пациентами, не имеющими центральных апноэ [22]. Одной из причин повышения хемочувствительности является гипоксемия, обусловленная легочным интерстициальным отеком. Нестабильности дыхания при застойной сердечной недостаточности способствует также более низкий уровень артериального $p\text{CO}_2$, приближающийся к порогу апноэ [47]. Повышенное давление в левом предсердии может усиливать вентиляцию и склонность к апноэ за счет снижения резерва CO_2 [11]. Застой в легких с накоплением внесосудистой жидкости также стимулирует юстакапиллярные рецепторы, что усиливает вентиляцию и создает условия для нестабильности дыхания за счет повышения чувствительности исполнителя. Кроме этого, смещение внесосудистой жидкости при горизонтальном положении во время сна создает дополнительную отечность на уровне верхних дыхательных путей, способствуя обструктивным нарушениям дыхания [45]. Поэтому у пациентов с застойной сердечной недостаточностью могут возникать как центральные, так и обструктивные нарушения дыхания во время сна.

В настоящее время контроль нарушений дыхания во время сна при сердечной недостаточности основывается на стандартных принципах лечения сердечной недостаточности. Применение

технологий терапии постоянным положительным давлением и адаптивной сервентиляции не дало ожидаемых позитивных результатов, и необходимы дополнительные исследования [8, 12].

Возраст

Возраст — один из факторов риска как обструктивных, так и центральных нарушений дыхания во время сна, что подтверждают различные эпидемиологические исследования [1, 4, 36]. При этом частота обструктивных нарушений у женщин нарастает после менопаузы [5]. Основной причиной данных изменений считают нарастающую с возрастом нестабильность верхних дыхательных путей, обусловленную, в частности, отложением парафаренгиального жира и снижением рефлекторной реакции мышц, расширяющих верхние дыхательные пути в ответ на отрицательное давление [27].

С использованием современной методики одновременной оценки во время сна склонности верхних дыхательных путей к коллапсу, коэффициента обратной связи, ответа мышц верхних дыхательных путей и порога реакции ЭЭГ-активации было показано, что в патогенезе обструктивных нарушений дыхания во сне у пожилых лиц большее значение имеет повышенная коллаптоидность верхних дыхательных путей, а у пациентов молодого возраста — более чувствительный вентиляционный контроль [14]. Высказывается идея о наличии двух физиологических фенотипов, что может объяснять различные последствия ОАС и подходы к терапии. Например, отрицательное эзофагеальное давление во время апноэ у пожилых пациентов ниже, чем у молодых лиц [23]. Вследствие этого трансмуральное давление на миокард (постнагрузка) и противодействие его сократительной функции у пожилых лиц меньше, что может отразиться на физиологических последствиях апноэ у пациентов разного возраста [16].

Легочные и нейромышечные заболевания

Обструктивные и рестриктивные легочные заболевания, а также нейромышечные заболевания сопровождаются нарушением респираторной функции, степень которой зависит от тяжести заболевания. Респираторные нарушения могут первоначально проявляться, а впоследствии усиливаться во время сна. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, при переходе от бодрствования к NREM-сну происходит отключение поведенческих стимулов регуляции дыхания со снижением вентиляции. С учетом S-образной формы кривой диссоциации гемоглобина у здоровых лиц это приводит к небольшому снижению насыщения артериальной крови кислородом, поскольку данные изменения газового состава попадают на горизонтальную часть кривой. У пациентов с исходной гипоксемией подобные изменения попадают на крутую нисходящую часть кривой

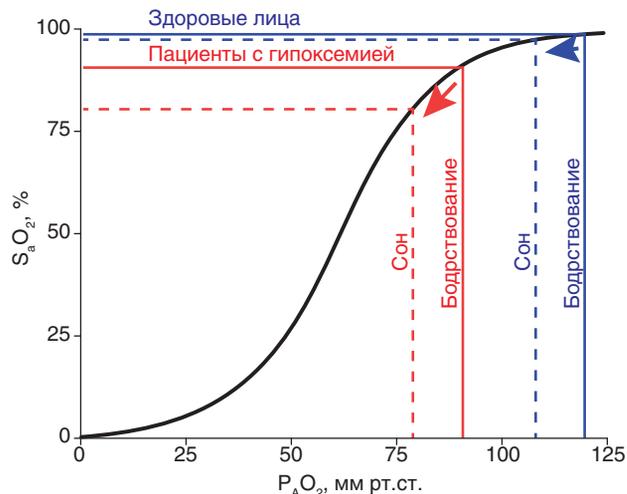


Рис. 17.11. Влияние гипоксемии в период бодрствования на насыщение артериальной крови кислородом (адаптировано из: Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep // Murray & Nadel’s textbook of respiratory medicine. 6th edition. P. 1511–1526)

диссоциации оксигемоглобина и выражаются в более значимом снижении насыщения артериальной крови кислородом (рис. 17.11).

Во-вторых, гиповентиляция снижает резерв CO_2 и создает условия для нестабильности дыхания во время сна. В-третьих, снижение тонической активности мышц верхних дыхательных путей во время сна в случае значимого уменьшения их просвета создает дополнительную нагрузку на вентиляцию. В-четвертых, падение тонуса вспомогательных дыхательных мышц во время REM-сна ведет к существенному снижению вентиляции, особенно у пациентов с выраженной исходной патологией. При регистрации ночной пульс-оксиметрии это проявляется выраженными циклическими падениями насыщения артериальной крови кислородом, ассоциированными с REM-сном (рис. 17.12). Выраженные нарушения дыхания во время сна у пациентов с легочными и нейромышечными заболеваниями сопровождаются нестабильностью процесса сна с частыми пробуждениями, снижением восстановительной функции сна и ухудшением самочувствия пациентов. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения расстройств дыхания во время

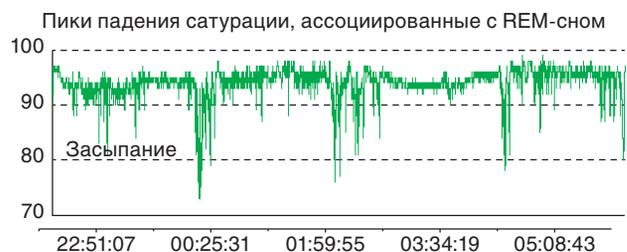


Рис. 17.12. Компьютерная пульс-оксиметрия во время сна

сна у данных пациентов является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).

Заключение

Сон — жизненно необходимое физиологическое состояние. Процесс сна сопровождается изменениями регуляции дыхания. Данные изменения респираторной функции даже у здоровых лиц проявляются небольшой нестабильностью дыхания в процессе засыпания и в период REM-сна. При наличии определенных сопутствующих факторов (ожирение, возраст, прием опиоидов и седативных препаратов, сердечная недостаточность, легочные и нейромышечные заболевания) данные респираторные изменения достаточно часто ассоциируются с клинически значимыми нарушениями дыхания во время сна центрального и обструктивного типа. Знание и изучение механизмов регуляции дыхания во время сна при различных клинических ситуациях позволяет реализовать концепцию персонализированной терапии и достигнуть максимального позитивного эффекта лечения.

Список литературы

См. [4]

17.2. Обструктивное апноэ сна

А.М. Белов

Нарушения дыхания во время сна представляют широко распространенную и важную клиническую проблему. Наиболее частой и изученной формой расстройств дыхания во сне являются обструктивные нарушения дыхания. В основе данной патологии лежит нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие их сужения во время сна, что и определяется в названии термином «обструкция». При обструктивных нарушениях дыхания сохраняются нейрональные респираторные импульсы и активность респираторных мышц, однако воздушный oro-назальный поток дыхания лимитирован степенью обструкции.

В зависимости от степени обструкции верхних дыхательных путей и клинических проявлений выделяют:

- *обструктивные апноэ* — полный коллапс верхних дыхательных путей с прекращением oro-назального потока дыхания;
- *обструктивные гипопноэ* — частичное спадение верхних дыхательных путей с явным снижением oro-назального потока;
- *реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями* — снижение проходимости верхних дыхательных путей, приводящее к нарастающим респираторным усилиям и последующему кратковременному «пробуж-

дению» мозга (реакции ЭЭГ-активации) для нормализации дыхания.

Поскольку все данные виды обструктивных нарушений дыхания имеют близкие клинические последствия, в настоящее время их совместно включают в диагностические критерии ОАС, которое при наличии клинических проявлений определяют термином «*синдром обструктивного апноэ сна*».

ОАС — циклически повторяющиеся на протяжении сна обструктивные события. Общепринятым стандартом оценки частоты данных событий является *индекс обструктивных событий*, т.е. количество этих событий на каждый час сна или периода исследования, если не проводится регистрация процесса сна. В настоящее время используются следующие индексы:

- *ИАГ* — *среднее количество апноэ + гипопноэ на каждый час сна (или час исследования)*. Нормативное значение — менее 5 событий/ч;
- *индекс респираторных событий* — *среднее количество апноэ + гипопноэ + реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными событиями на каждый час сна*. Нормативное значение — менее 5 событий/ч.

Патогенез обструктивного апноэ сна

Патогенез ОАС — комплексное взаимодействие различных факторов, включающее изменение анатомии верхних дыхательных путей, 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, поскольку данные расстройства дыхания возникают в период сна. Поэтому возможность регистрации и анализа процесса сна позволяет наиболее объективно отражать и контролировать нарушения дыхания во время сна.

Размер верхних дыхательных путей

Различные методы визуализации показали уменьшение размеров верхних дыхательных путей при ОАС [3]. При этом преобладало уменьшение просвета дыхательных путей в латеральном направлении. Оценка динамики просвета верхних дыхательных путей в период сна у пациентов СОАС с помощью КТ показала наименьший размер их поперечного сечения в конце выдоха, что указывает на максимальную склонность к коллапсу в этот период дыхательного цикла [228].

Просвет верхних дыхательных путей может быть сужен за счет костных изменений, таких как ретрогнатия [107] или увеличения объема мягких тканей (язык, латеральная стенка глотки) [181]. Исследования показывают половые различия в

анатомии верхних дыхательных путей. Длина фарингеальных воздушных путей и площадь поперечного сечения мягкого нёба у мужчин больше, чем у женщин, что, вероятно, является причиной большей их склонности к коллапсу у мужчин [110]. На просвет верхних дыхательных путей также оказывает тракционное воздействие трахеи, поэтому у пациентов с ожирением при уменьшении легочных объемов в лежачем положении происходит снижение просвета верхних дыхательных путей [76, 202].

Коллаптоидность верхних дыхательных путей

Вследствие отсутствия жесткого каркаса верхние дыхательные пути склонны к коллапсу. Причиной этой анатомии — двойственная функция глотки: участие в акте глотания и поддержание просвета дыхательных путей. Для оценки соотношения давление/поток в верхних дыхательных путях используется модель резистора Старлинга (рис. 17.13). Склонность к коллапсу оценивается по величине давления (P_{CRIT}), необходимого для сжатия эластичной части резистора. P_{CRIT} измеряется во время сна посредством изменений внутрифарингеального давления и оценки потока дыхания. Чем более отрицателен уровень P_{CRIT} , тем менее склонны к коллапсу верхние дыхательные пути. Исследования показывают континуум коллаптоидности верхних дыхательных путей. У пациентов с нормальным дыханием $P_{CRIT} < -10$ см вод.ст., у пациентов с храпом P_{CRIT} в диапазоне от -10 до -5 см вод.ст., у пациентов с обструктивными гипопноэ P_{CRIT} в диапазоне от -5 до 0 см вод.ст. и у пациентов с обструктивными апноэ $P_{CRIT} > 0$ см вод.ст. [148, 182, 189]. Данные значения P_{CRIT} отражают пассивные механические свойства верхних дыхательных путей без учета нейромышечной компенсации. Технологии с определением активного P_{CRIT} показали существенное снижение нейромышечной компенсации у пациентов с ОАС [117, 148].

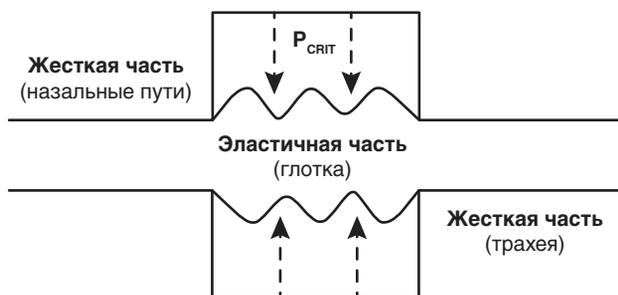


Рис. 17.13. Резистор Старлинга

Нейромышечные изменения

Сон сопровождается снижением тонической активности мышц верхних дыхательных путей, что приводит к уменьшению их просвета и способ-

ствует обструктивным нарушениям дыхания (см. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Данное снижение тонической активности — характерная реакция мышц верхних дыхательных путей на физиологию сна. Одновременно с этим в патогенезе ОАС имеет значение и состояние нейромышечного субстрата.

M. genioglossus рассматривается как наиболее важная мышца для поддержания просвета верхних дыхательных путей. Гистологические изменения в данной мышце у пациентов СОАС свидетельствуют о нейромышечных нарушениях [41]. Игольчатая электромиография оро-фарингеальных мышц у пациентов СОАС демонстрирует фокальную парциальную денервацию [200], что подтверждается при микроскопии нёбных тканей [26, 200]. При неинвазивных исследованиях нервной проводимости у пациентов СОАС выявлена гипоглоссальная мононейропатия [161]. Однако значение денервации оро-фарингеальных мышц и нейромышечной дисфункции в развитии ОАС противоречиво [53, 92]. Нейромышечная дисфункция ротоглотки может быть патогенетическим звеном ОАС или последствием повторных эпизодов гипоксемии, храпа и других проявлений ОАС.

Воспаление верхних дыхательных путей

У пациентов СОАС отмечается повышенная склонность к воспалительным изменениям в тканях верхних дыхательных путей [19, 93]. Причинами этого являются травматическое воздействие храпа, оксидативный стресс, кислотный рефлюкс, курение и прием алкоголя. Повышенный уровень воспалительной активности может сопровождаться отечностью и сужением верхних дыхательных путей, 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 верхних дыхательных путей [67, 93]. В исследованиях было показано, что противовоспалительная терапия с ингаляцией назальных стероидов дает позитивный эффект при легких формах ОАС [91].

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 [16, 77]. У здоровых лиц без ожирения при компрессии нижних конечностей с помощью специальных медицинских раздуваемых брюк было показано увеличение окружности шеи в сочетании с возрастающим фарингеальным сопротивлением [45], а также повышение коллаптоидности верхних дыхательных путей [197].

Анализ различных исследований свидетельствует, что смещение жидкостей в горизонтальном положении во время сна может способствовать развитию ОАС, особенно у лиц с сердечной недостаточностью и отеками нижних конечностей [218]. Величина спонтанного ночного смещения жидкостей у пациентов СОАС без ожирения коррелирует с ИАГ [168]. У пациентов с венозной недостаточностью использование компрессионных чулок для предупреждения аккумуляции жидкости в ногах ассоциируется с существенным уменьшением ночного смещения жидкостей и ИАГ [167]. Поэтому при ведении пациентов СОАС, 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. 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Мышцы верхних дыхательных путей чувствительны к активности респираторной системы, поэтому циклические колебания вентиляционного контроля могут отражаться на активности данной группы мышц. В клинической практике у ряда пациентов наблюдается учащение расстройств дыхания в период неустойчивого NREM-сна и 1-й стадии сна. Исследования показывают, что снижение чувствительности респираторной системы при высоком уровне коэффициента обратной связи сопровождается снижением ИАГ [215].

Факторы, способствующие развитию обструктивного апноэ сна

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 СОАС средней и тяжелой степени [227]. В популяционном исследовании при 8-летнем наблюдении было показано, что увеличение массы тела на 10% прогнозирует увеличение ИАГ приблизительно на 32%, а снижение массы тела на 10% предопределяет снижение ИАГ на 26%. Кроме того, увеличение массы тела на 10% повышает в 6 раз вероятность развития ОАС средней и тяжелой степени [155]. Влияние изменения веса на ИАГ более выражено у мужчин, чем у женщин [131, 227].

Механизм воздействия ожирения на ОАС обусловлен сужением просвета верхних дыхательных

путей за счет отложения жира и снижения тракционных сил вследствие уменьшения легочных объемов (см. 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). 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 [120].

В клинической практике необходимо учитывать, что ожирение не всегда сочетается с ОАС. Многие пациенты с ожирением не имеют ОАС, и приблизительно третья часть пациентов с ОАС не имеет ожирения. Поэтому адекватная диагностика — обязательное условие для правильной тактики лечения.

Анатомические аномалии верхних дыхательных путей

Применение современных количественных имиджевых технологий позволило выявить существенные отличия в краниофациальных структурах и в мягких тканях верхних дыхательных путей у пациентов с ОАС. Аномалии, способствующие возникновению ОАС, включают выраженные краниофациальные нарушения, как, например, при синдроме Пьера Робена [193], аденотонзиллярную гипертрофию, орофарингеальные злокачественные новообразования [149], макроглоссию и акромегалию [78]. Поэтому 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 верхних дыхательных путей, что может привести к увеличению ИАГ и ухудшению оксигенации крови. Позиционное ОАС определяют как увеличение ИАГ в положении на спине в 2 раза по сравнению с показателями в положении на боку [136]. Позиционный компонент обычно более выражен при легких и средних степенях тяжести СОАС [108]. Динамика ИАГ в зависимости от положения пациента может быть полезна в 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 СОАС, в 2 раза выше по сравнению со здоровыми лицами [143, 164, 170]. Поэтому семейный анамнез с вопросами о храпе и других симптомах ОАС должен быть рутинным элементом общего осмотра пациента.

Наследственность объясняет приблизительно одну треть вариаций ИАГ с существенным влия-

нием ожирения, также имеющего наследственную предрасположенность [147, 171]. Другие наследуемые признаки, которые предрасполагают к развитию ОАС, включают краниофациальную морфологию и вентиляционный контроль. Семейные внешние факторы, такие как физическая активность, режим и особенности питания, также могут способствовать возникновению ОАС. К настоящему времени генетические исследования не идентифицировали какой-либо конкретный ген или гены, ответственные за наследственность ОАС.

Эндокринные нарушения

ОАС выявляют у 25–35% пациентов с нелепеченным гипотиреозом [12, 74]. Предрасположенность к развитию ОАС у этих пациентов может быть обусловлена повышенным отложением в тканях верхних дыхательных путей мукополисахарида и протеина, а также нейропатией мышц верхних дыхательных путей 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 приблизительно у 70% пациентов с акромегалией [73]. Сужение верхних дыхательных путей обусловлено отложением глюкозамина, коллагена и отеком мягких тканей в сочетании с костными изменениями [78]. Коррекции эндокринных нарушений при акромегалии приводят к переменным улучшениям, и часто требуется терапия положительным давлением в воздушных путях (positive airway pressure — PAP) [12].

ОАС выявляют у 70% женщин с синдромом поликистоза яичников [204]. Возможные механизмы развития включают гормональные изменения с относительным избытком андрогенов и центральное ожирение.

Врачи, лечащие пациентов с данными эндокринными нарушениями, должны знать клинические проявления СОАС и в случае необходимости направлять пациентов на консультацию к специалистам по медицине сна.

Курение

В перекрестных эпидемиологических исследованиях была показана связь храпа и ОАС с курением [61, 195], при этом в подгруппе пациентов одного популяционного исследования был отмечен существенный позитивный дозозависимый эффект курения и тяжести СОАС [216]. Вместе с тем имеются и противоположные данные [132], поэтому данный вопрос требует дополнительного изучения. Возможные эффекты курения включают усиление воспаления верхних дыхательных путей и негативное влияние никотина на стабильность процесса сна.

Алкоголь и лекарственные препараты

Алкоголь — хорошо известный фактор, усиливающий храп и отягощающий проявления СОАС. Это может быть обусловлено прямым воздействием алкоголя на дыхательный центр, мышцы верхних дыхательных путей и процесс сна с подавлением реакций активации в ответ на нарушения дыхания во время сна [212]. Аналогичный эффект дают различные транквилизаторы, гипнотики, опиоиды и препараты, используемые при проведении наркоза. Поэтому (особенно у пациентов с тяжелым СОАС) необходим адекватный контроль при использовании данных средств.

Эпидемиология обструктивного апноэ сна

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 лицам в возрасте от 30 до 60 лет ИАГ ≥ 5 событий в час был выявлен у 9% женщин и 24% мужчин, ИАГ ≥ 15 — у 4% женщин и 9% мужчин, а с учетом дневной сонливости и ИАГ ≥ 5 СОАС был диагностирован у 2% женщин и 4% мужчин [226]. Учитывая спорные вопросы верификации сонливости, вероятно, что заболевание может оставаться не диагностированным 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 [5].

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 от 30 до 70 лет приблизительно 13% мужчин и 6% женщин имеют ОАС средней и тяжелой степени с ИАГ ≥ 15 , и у 14% мужчин и 5% женщин выявляется ИАГ ≥ 5 в сочетании с дневной сонливостью [154].

Эпидемиологические исследования показывают, что ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Этому могут способствовать половые различия в распределении жировой ткани, анатомии верхних дыхательных путей и их коллаптоидности, а также защитный эффект женских половых гормонов, что подтверждается приблизительно 3-кратным увеличением ОАС у женщин после менопаузы [24, 224].

Отмечены некоторые этнические различия в распространенности ОАС. Так, возникновение ОАС выше среди афроамериканцев моложе

25 лет [165] и старше 65 лет [6]. В нескольких исследованиях показано, что несмотря на меньшую распространенность ожирения, возникновение ОАС у азиатов аналогично таковому у белого населения [81, 123]. 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 от 30 до 49 лет и у 17% мужчин в возрасте от 50 до 70 лет. Для женщин данные показатели составили 3 и 9%, соответственно [154]. Вместе с тем противоречивы мнения экспертов о последствиях ОАС и подходах к терапии у лиц пожилого возраста [101, 113].

В настоящее время увеличивается количество информации, что ОАС может возникать и ухудшаться во время беременности. Имеются данные, что в третьем триместре беременности ОАС может наблюдаться у 20% женщин [42], хотя хорошо спланированные проспективные исследования отсутствуют. Изучение ОАС при беременности имеет важное клиническое значение, поскольку полагают, что обструктивные нарушения дыхания во время сна влияют на гипертонию беременных и преэклампсию, диабет беременных, активность плода и, возможно, снижение массы тела новорожденного [25, 139].

Клинические проявления синдрома обструктивного апноэ сна

Наиболее характерными симптомами СОАС, с которыми пациенты обращаются на консультацию к специалисту, являются интенсивный храп, остановки дыхания во время сна и повышенная дневная сонливость. Поскольку заболевание развивается постепенно и обусловлено нарушениями во время сна, то пациенты вынуждены адаптироваться к данным условиям, часто не осознают степень вреда здоровью и бывают мотивированы к консультации партнерами по сну, близкими или друзьями. Поэтому при сборе сомнологического анамнеза крайне полезна информация партнеров по сну.

Храп — один из наиболее частых симптомов СОАС, который наблюдается у 70–95% пациентов [219]. Отличительными особенностями храпа при СОАС 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 при поездках в поезде и проживании в отелях. Остановки дыхания во время сна, сопровождаемые резкими шумными вздохами и фырканием, обычно отмечают партнеры по сну. Данные явления их пугают, они пытаются разбудить пациента и поэтому часто сами страдают инсомнией. Нередко пациен-

ты просыпаются по ночам с ощущением удушья и паники. Поскольку обструктивные нарушения дыхания имеют тенденцию к усилению в период REM-сна, такие пробуждения могут иметь контекст сновидений с опасностью для жизни: «душат», «тонут», «умираю».

Избыточная дневная сонливость, которую определяют как склонность заснуть в нежелательных ситуациях в часы нормального бодрствования — следующий кардинальный дневной симптом СОАС [54]. Избыточная дневная сонливость может развиваться постепенно и не восприниматься пациентом. Многие пациенты описывают данное состояние как усталость, утомляемость или снижение энергичности [44]. Поэтому у пациентов надо обязательно спрашивать, испытывают ли они сонливость при вождении автомобиля или засыпали ли они за рулем, поскольку это увеличивает риск дорожно-транспортных происшествий [196, 208]. Избыточная дневная сонливость также оказывает большое отрицательное влияние на качество жизни пациентов, их социальные взаимоотношения, работоспособность и профессиональную безопасность при работе с факторами, угрожающими здоровью.

Для измерения дневной сонливости используются опросники и объективные тесты. Наиболее часто используемым и простым опросником является шкала сонливости Epworth (табл. 17.1) [85]. Недостатки данной шкалы включают плохую корреляцию с тяжестью СОАС и обычные для самостоятельного теста ошибки в оценке сонливости и, возможно, ложные данные, поэтому всегда полезны ответы партнера [94]. Основные преимущества шкалы сонливости Epworth — простота, быстрота выполнения теста и достаточно высокая воспроизводимость [187]. Количественный показатель избыточной дневной сонливости зависит от особенностей населения региона, и обычно предлагается уровень обсчета $>9-10$.

Объективные оценки сонливости могут быть произведены в лаборатории сна во время серии структурированных по времени попыток заснуть с измерением времени засыпания (MSLT¹) или напротив, способности сохранять бодрствование в условиях для сна (MWT²) [105, 199].

Другие симптомы апноэ сна возникают либо в период сна, либо как следствие плохого сна, в период бодрствования. Во время сна пациент испытывает затрудненное дыхание и должен дышать через рот, что приводит к сухости во рту и заставляет его регулярно пить воду по ночам. Вследствие травматического воздействия храпа и сопутствующей воспалительной реакции возникают болезненность в глотке и скопление слизи, вынуждающее пациента «прочистить горло» при пробуждении.

¹ MSLT — multiple sleep latency test — тест множественной латенции ко сну.

² MWT — maintenance of wakefulness test — тест поддержания бодрствования.

Таблица 17.1. Шкала сонливости по Epworth

ФИО _____	
Дата _____ г. Возраст _____ лет	
Как часто вас начинает клонить ко сну или вы засыпаете в нижеуказанных ситуациях? Постарайтесь не путать желание спать 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 значение (0, 1, 2, 3) 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 активны (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	

Следующий симптом обструктивного апноэ — повышенная потливость преимущественно головы и шеи по ночам. Ночная потливость ассоциируется с молодым возрастом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией и симптомами инсомнии, при этом частота возникновения потливости снижается при лечении ОАС [10].

У пациентов с СОАС часто отмечается никтурия. Пациенты несколько раз за ночь просыпаются для посещения туалета. Для мужчин, с учетом возраста, данный симптом часто оценивается как проявление простатита, однако большинство пациентов отмечают свободное отделение достаточно большого количества мочи. В качестве возможных причин никтурии рассматривают продукцию предсердного натрийуретического пептида за счет избыточного притока крови к правым отделам сердца, а также частые пробуждения и повышенное внутрибрюшное давление, воздействующее на мочево́й пузырь.

У пациентов с СОАС нередко по утрам или при пробуждении возникают головные боли, которые могут самостоятельно купироваться в ходе обычной дневной активности. В качестве возможных причин данных болей рассматривают гиперкап-

нию, депривацию сна, мышечное напряжение, сосудистый фактор.

Ряд исследований показывают более высокую распространенность эректильной дисфункции у пациентов с СОАС [50, 177, 183], что связывают с ночной гипоксемией [68]. При этом лечение расстройств дыхания сна оказывает позитивный эффект на половую активность [35, 50].

Другие симптомы СОАС включают эзофагальный рефлюкс и слюнотечение по ночам, инсомнию, отсутствие ощущения свежести и восстановления сил по утрам, нарушения памяти, увеличение массы тела.

Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна

Для диагностики СОАС разрабатывались различные опросники и выстраивались разнообразные прогностические модели с учетом антропометрических измерений [46, 49, 58, 109, 130]. Данные инструменты оказались полезными для скринирования пациентов, но недостаточно специфичными.

Пульс-оксиметрия показывает характерный для ОАС интермиттирующий паттерн десатураций (рис. 17.14), однако клинический анализ ее использования показал противоречивый характер интерпретации данных [162], широкий диапазон специфичности (от 41 до 100%) и чувствительности (от 31 до 98%) при сопоставлении со стандартной полисомнографией. Поэтому для диагностики СОАС необходима объективная регистрация во время сна соответствующих физиологических параметров. В настоящее время для этого используют полисомнографию, ночное кардиореспираторное мониторирование и технологическую регистрацию периферического артериального тонуса (технология периферического артериального тонуса). Поскольку два последних исследования могут проводиться без наблюдения, то в американской литературе их называют тесты апноэ сна на дому.

Полисомнография

Полисомнографию часто называют «золотым стандартом» диагностики ОАС. Полисомнография представляет метод одновременной регистрации процесса сна, дыхания, ЭКГ, положения в постели, мышечной активности 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. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»), при данном методическом подходе появляется возможность анализировать дыхание пациента в контексте процесса сна и в результате лучше понимать и вери-

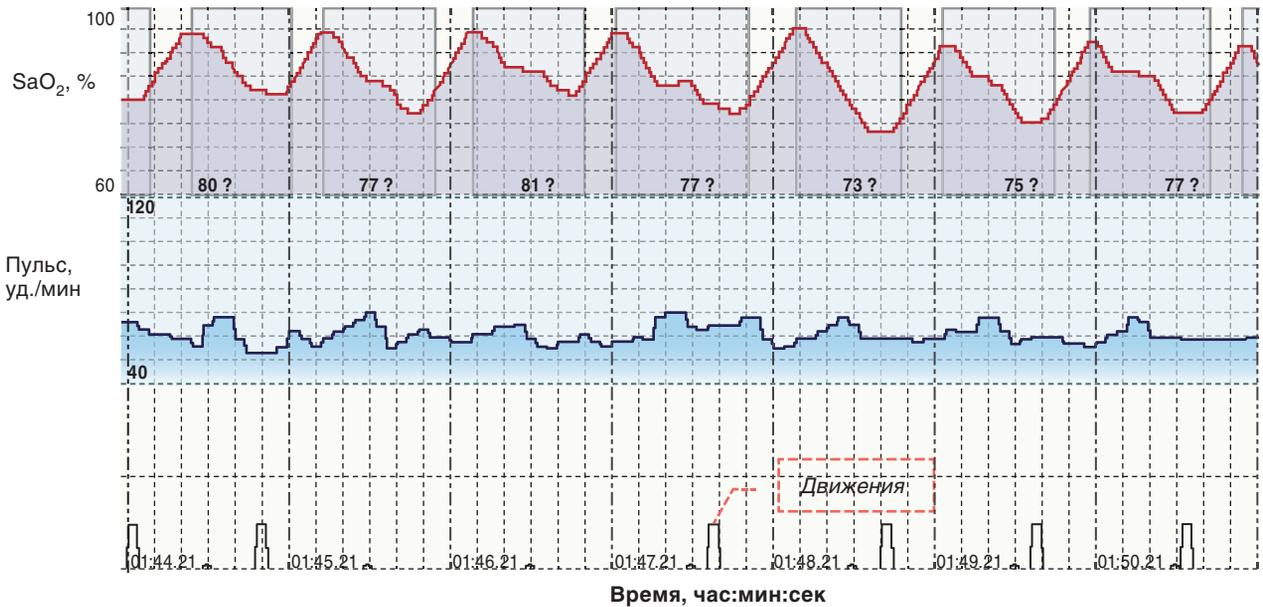


Рис. 17.14. Фрагмент записи пульс-оксиметрии пациента с синдромом обструктивного апноэ сна

фицировать причинно-следственные связи. Для регистрации дыхания используют oro-назальный поток дыхания, грудные и брюшные дыхательные усилия, 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 полисомнографии и работы с пациентом, который может видеть происходящие во время регистрации события, что обеспечивает его мотивированность к соответствующей терапии.

Технически за последние годы в полисомнографии произошли значимые изменения и наметились определенные тенденции. Полисомнографические системы стали компьютеризированными, что облегчает процесс регистрации и анализа данных. Наметилась тенденция к миниатюризации и использованию беспроводных коммуникаций (рис. 17.15, см. @⁺). Стали применяться более чувствительные и точные респираторные датчики: для анализа oro-назального потока используют датчики давления, а для респираторных дыхательных усилий — датчики индуктивной плетизмографии с возможностью их калибровки при смене положения тела.

В настоящее время экспертами разрабатываются и — с учетом изменяющихся технологий и подходов — постоянно обновляются стандарты обсчета различных респираторных событий во время сна [20]. У взрослых лиц критерием обструктивного апноэ является падение амплитуды oro-назального потока дыхания при регистрации с помощью термистора на $\geq 90\%$ от исходного

уровня на протяжении ≥ 10 с в сочетании с сохраняющимися или нарастающими респираторными усилиями (рис. 17.16). Критерии обструктивного гипопноэ взрослых лиц включают: снижение амплитуды сигнала датчика назального давления на $\geq 30\%$ от исходного уровня в течение ≥ 10 с в сочетании с десатурацией на $\geq 3\%$ или реакцией ЭЭГ-активации (рис. 17.17, 17.18). Для обсчета ЭЭГ-активаций, обусловленных респираторными усилиями, необходимо наличие на протяжении ≥ 10 с нарастающих респираторных усилий или уплощение инспираторной фазы назального давления в сочетании с критериями обсчета реакций ЭЭГ-активации (рис. 17.19). При анализе данных критериев становится понятным, почему необходима регистрация процесса сна, позволяющая более физиологично оценивать расстройства дыхания во сне. Для опытного специалиста гистограмма при полисомнографии — простая и крайне полезная информационная таблица, которая позволяет видеть причинно-следственные связи и выбирать тактику адекватной терапии (рис. 17.20).

Тесты апноэ сна на дому

Данные диагностические исследования можно проводить без контроля дежурного персонала как в условиях стационара, так и амбулаторно. Все датчики после небольшого обучения пациент может наложить самостоятельно, поэтому терминология «тесты на дому» означает нерентабельность проведения данных исследований в условиях стационара и отражает стремление удешевить процедуру и расширить диагностические возможности. Вместе с тем, при проведении подобных исследований врач не может оценить взаимовлияние расстройств дыхания и процесса сна. Отсутствие видеоряда нередко затрудняет интерпретацию данных исследования. Поэтому исследования ре-

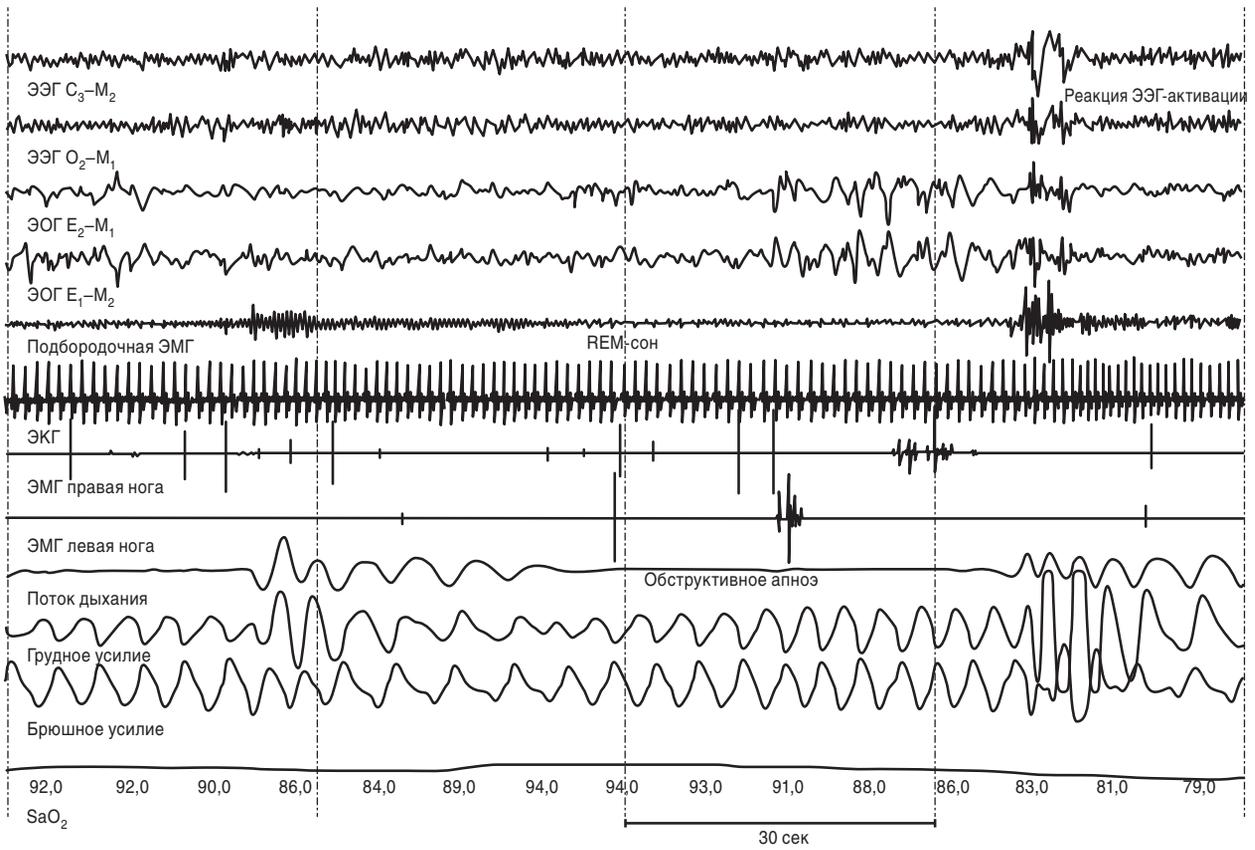


Рис. 17.16. Обструктивное апноэ во время сна с быстрыми движениями глаз (2-минутный фрагмент полисомнографии)

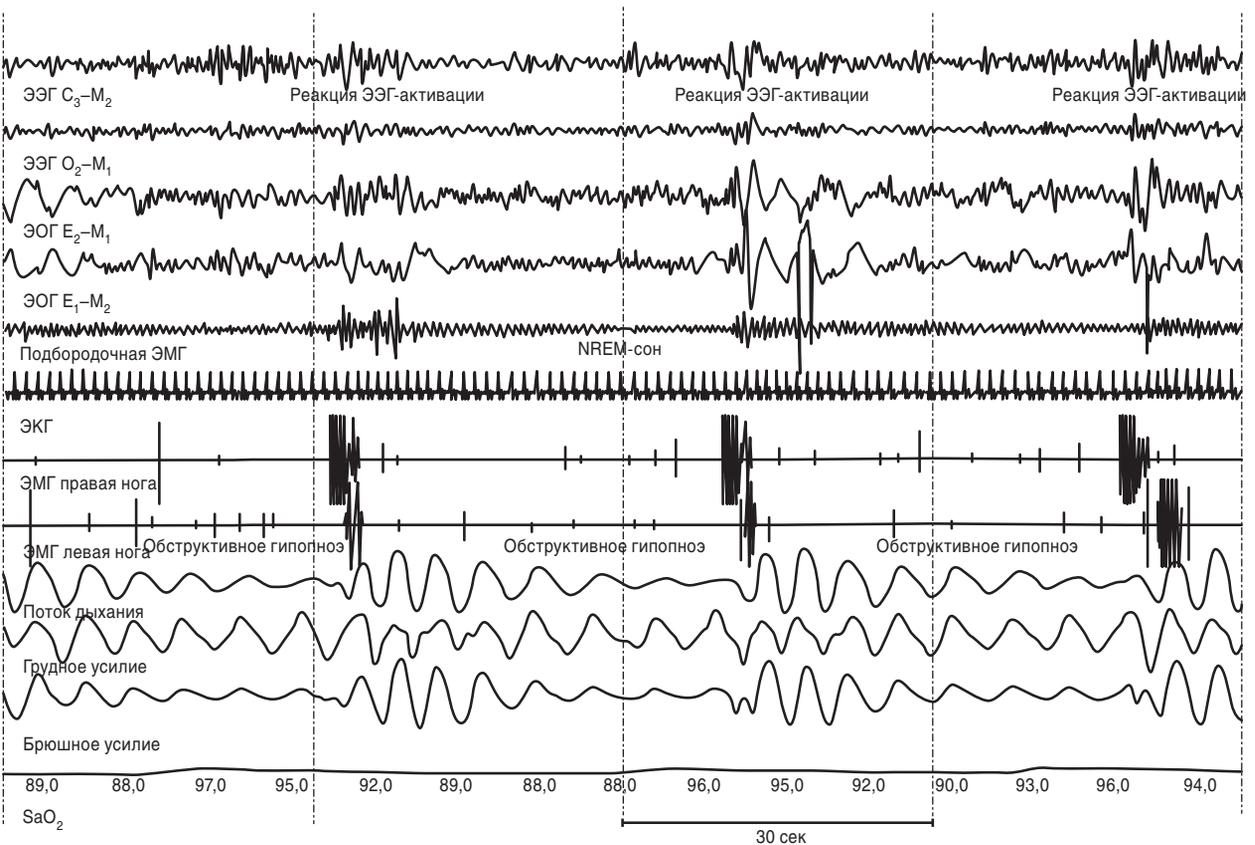


Рис. 17.17. Обструктивные гипопноэ во время сна без быстрых движений глаз в сочетании с десатурацией и реакциями ЭЭГ-активации (2-минутный фрагмент полисомнографии)

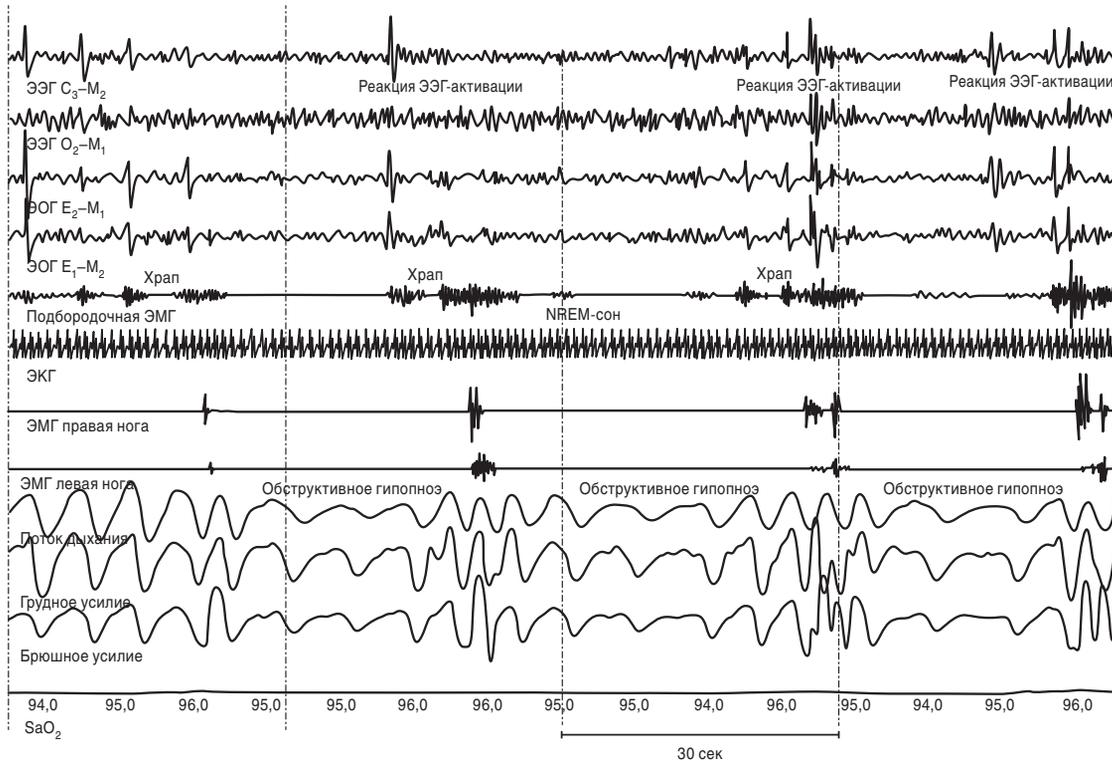


Рис. 17.18. Обструктивные гипопноэ во время сна без быстрых движений глаз в сочетании с реакциями ЭЭГ-активации без десатурации (2-минутный фрагмент полисомнографии)

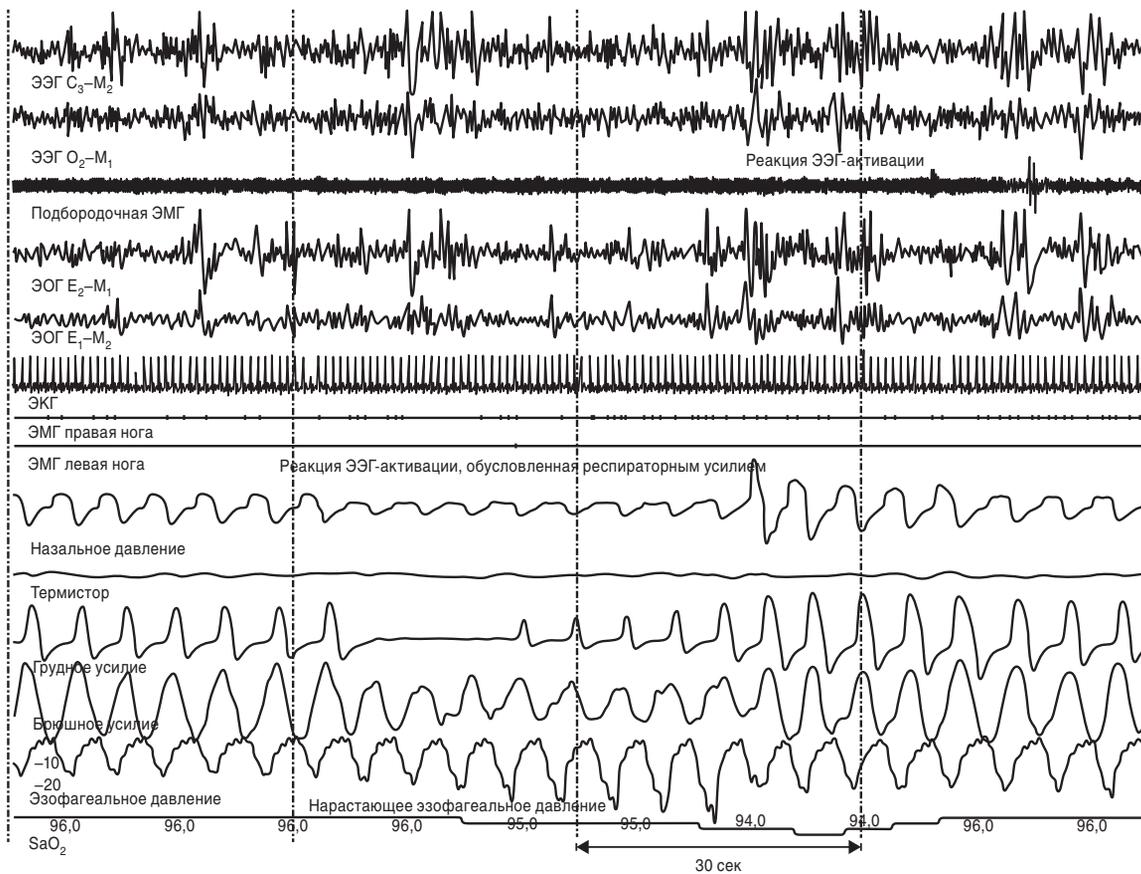


Рис. 17.19. Реакция ЭЭГ-активации, обусловленная респираторными усилиями. На обструкцию указывает уплощение кривой назального давления. Наличие нарастающих усилий подтверждает регистрация эзофагеального давления (2-минутный фрагмент полисомнографии)

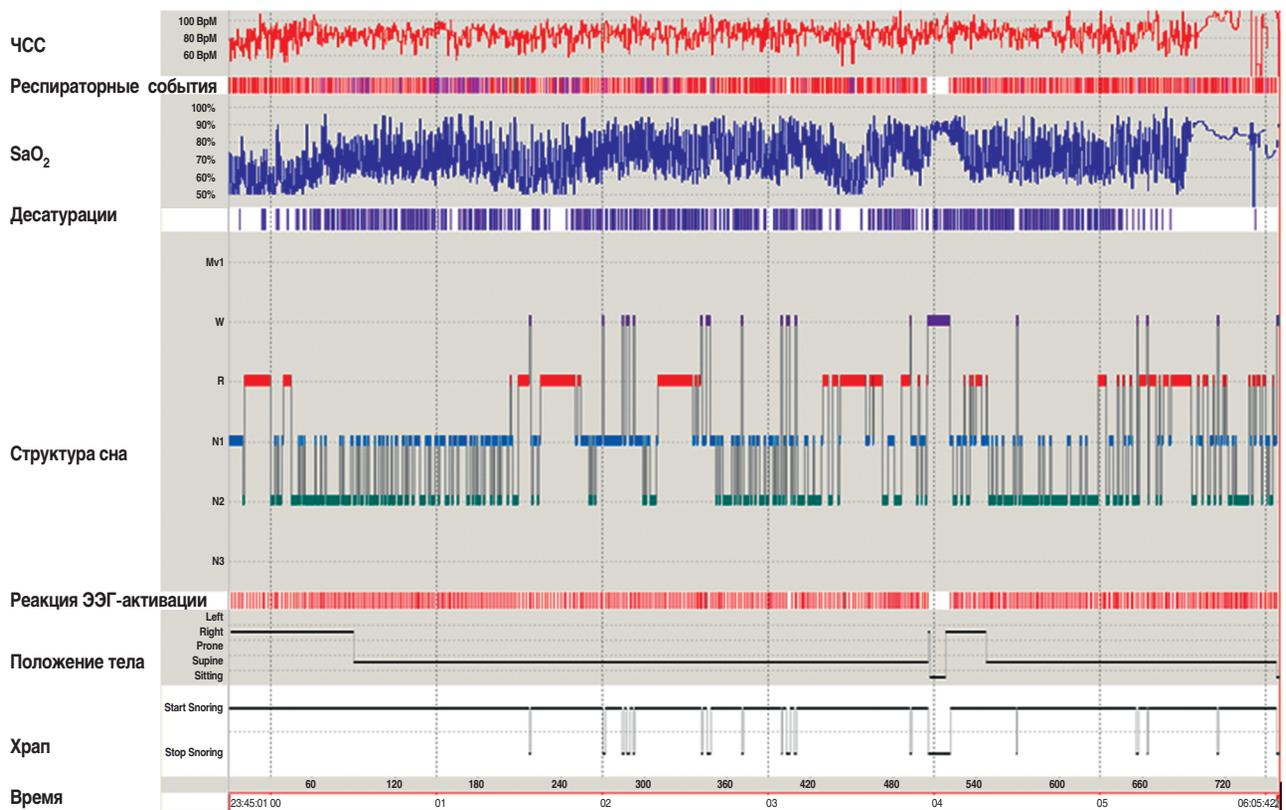


Рис. 17.20. Гистограмма сна. Нарушение процесса сна: неустойчивый сон, увеличение поверхностного сна (стадия N1), отсутствие глубокого сна (стадия N3). Большое количество реакций электроэнцефалографической активации, ассоциированных с респираторными событиями. Постоянный храп, не зависящий от положения тела. Тяжелая интермиттирующая десатурация

комендуются в первую очередь для пациентов с высокой предтестовой вероятностью среднетяжелого и тяжелого ОАС, особенно при наличии факторов, затрудняющих проведение полисомнографии. Ночное кардиореспираторное мониторирование показано для контроля эффективности терапии без применения респираторной поддержки. Напротив, пациентам с сопутствующими расстройствами сна, хроническими легочными и нейромышечными заболеваниями, а также при подозрении на центральные нарушения дыхания во время сна и в случаях малосимптомных форм ОАС данные исследования не рекомендуются, и приоритет отдается полисомнографии. Результаты

исследования должны оценивать хорошо подготовленные специалисты, а отрицательные результаты при высокой вероятности ОАС требуют проведения полисомнографии [47].

По современным стандартам, при проведении ночного кардиореспираторного мониторирования рекомендуется регистрировать воздушный поток дыхания, респираторное усилие, насыщение крови кислородом и сердечный ритм. Опциональными параметрами являются положение тела, храп и мониторинг сна [20]. Критерии обсчета респираторных событий аналогичны таковым при полисомнографии, за исключением возможности определения реакций ЭЭГ-активации (рис. 17.21).

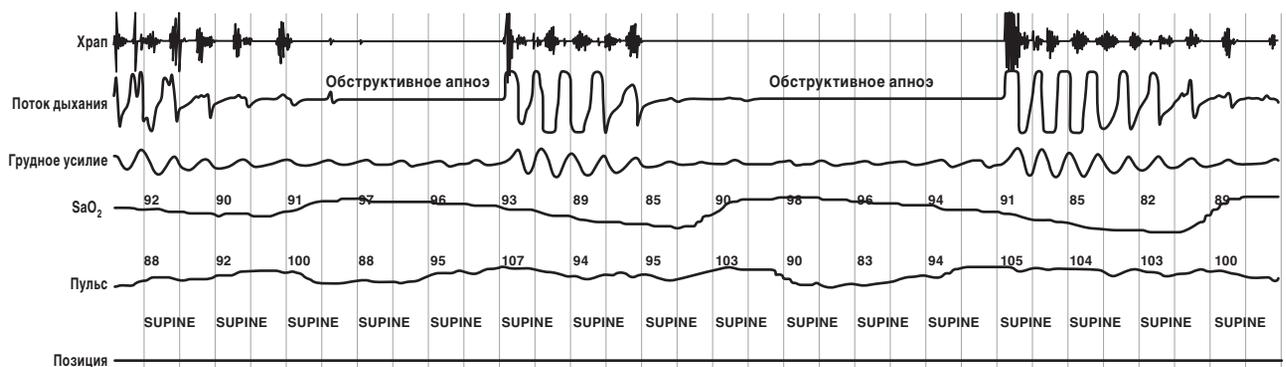


Рис. 17.21. Обструктивное апноэ сна (2-минутный фрагмент ночного кардиореспираторного мониторирования)

Технология тонуса периферических артерий — интересный метод анализа сна и расстройств дыхания. В основе метода лежит анализ изменений в кардиоваскулярной и автономной нервной системе при респираторных нарушениях во время сна. Технология оценивает изменения кровотока в дистальной зоне пальца кисти в сочетании с данными пульс-оксиметрии. Без сопутствующего анализа храпа данный метод не позволяет дифференцировать обструктивные и центральные апноэ. В силу специфичности исходных данных врачи не проводят их анализ, и поэтому при данном методе практически всегда доверяют автоматической обработке, что делает специалиста полностью зависимым от технологии. Дополнительную проблему вызывает достаточно высокая себестоимость датчиков, необходимых для каждого пациента, а также воздействие лекарственных препаратов на симпатическую систему.

Различия в возможностях разных методов находят свое отражение в диагностических подходах. Современные диагностические критерии ОАС представлены в табл. 17.2 [5].

Кардиоваскулярные осложнения обструктивного апноэ сна

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 [27, 89].

Механические эффекты обструктивного апноэ сна

Негативное инспираторное внутригрудное давление, возникающее при окклюзии глотки, приводит к увеличению трансмурального давления левого желудочка и, следовательно, к повышению постнагрузки [28]. Возрастающий венозный возврат увеличивает преднагрузку правого желудочка, а одновременная гипоксемическая легочная вазоконстрикция ведет к нарастанию постнагрузки [194]. За счет растяжения правого желудочка и смещения влево во время диастолы межжелудочковой перегородки нарушается наполнение левого желудочка [30]. Комбинация данных эффектов приводит к снижению ударного объема и сердечного выброса, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [144, 207] (рис. 17.22). Следует отметить, что повышенная нагрузка на миокард во время апноэ возникает на фоне гипоксемии, что может способствовать развитию ремоделирования, гипертрофии и нарушения функции миокарда.

Автономные эффекты обструктивного апноэ сна

При обструктивных нарушениях дыхания происходит активация симпатической нервной системы, что сопровождается пиковым повышением АД и частоты сердечных сокращений при открытии дыхательных путей [190]. Активация симпатической нервной системы обусловлена стимуляцией центральных и периферических хеморецепторов за счет гипоксемии и гиперкапнии [191], подавлением ингибирующего рефлекса с легочных рецепторов растяжения при апноэ [192], 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

Таблица 17.2. Критерии диагностики обструктивного апноэ сна

Критерий	Показатель
Для диагностики необходимы критерии А+В или С	
А Наличие одного или более из следующих критериев	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 постоянном храпе 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 СД 2-го типа
В Полисомнография или тесты апноэ сна на дому показали следующее	5 или более 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 следующее	15 или более 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

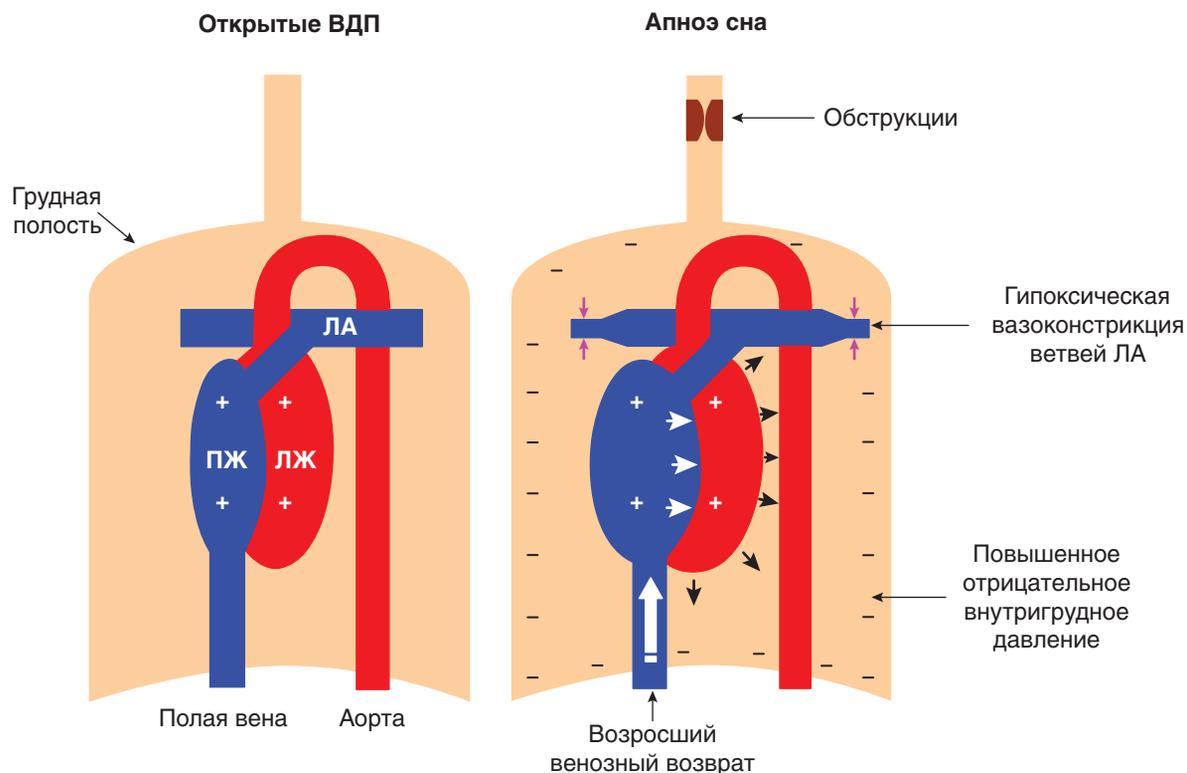


Рис. 17.22. Схема гемодинамических изменений за счет механического эффекта обструктивного апноэ сна: ЛА — легочная артерия; ПЖ — правый желудочек сердца; ЛЖ — левый желудочек сердца (адаптировано из: Kasai T., Bradley T.D. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure Pathophysiologic and Therapeutic Implications // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57 (2). P. 119–127)

кардиальное действие, что приводит к скачку АД и частоты сердечных сокращений [79]. При этом данные изменения активности автономной нервной системы могут сохраняться и в период бодрствования [31, 190, 222].

Оксидативный, воспалительный и эндотелиальный эффекты обструктивного апноэ сна

Интерmittирующая гипоксия и постапнойная реоксигенация вызывают оксидативный стресс, продукцию АФК и способствуют воспалению. Активные формы кислорода уменьшают уровень оксида азота и поэтому снижают обусловленную эндотелием вазодилатацию, что может привести к развитию артериальной гипертензии [40]. У пациентов с ОАС был выявлен более низкий уровень концентрации нитрита в плазме и снижение обусловленной эндотелием вазодилатации, при этом данные показатели повышались при проведении терапии постоянным положительным давлением [118].

Реактивные формы кислорода также активируют нуклеарные транскрипционные факторы, включая нуклеарный фактор каппа В, который стимулирует продукцию медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивный белок, а также адгезивные молекулы, такие как интрацеллюлярные и васкулярные клеточные адгезивные молекулы, селектин Е и CD15 [66].

Данные эффекты могут способствовать повреждению эндотелия и атерогенезу. У мышей воздействие интерmittирующей гипоксии в сочетании с высокохолестериновым питанием способствует перекисному окислению липидов и вызывает аортальный атеросклероз, тогда как каждый из этих стимулов в отдельности не дает подобного эффекта [178]. Поэтому комбинация ОАС с гиперхолестеринемией может быть атерогенной. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с СОАС чаще отмечаются ранние признаки атеросклероза, включая утолщение каротидного комплекса интима—медиа, и большая распространенность «немых» инфарктов головного мозга [52, 121, 122]. Рандомизированные исследования, указывающие на уменьшение толщины каротидного комплекса интима—медиа на фоне лечения ОАС с помощью положительного давления в дыхательных путях, подтверждают наличие причинно-следственной связи между ОАС и атеросклерозом [51].

В настоящее время увеличивается количество информации, что данные патофизиологические механизмы ОАС оказывают важное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Артериальная гипертензия и обструктивное апноэ сна

Среди возможных кардиоваскулярных осложнений ОАС наиболее четко прослеживается

ся связь с развитием артериальной гипертензии. Экспериментальные исследования в моделях на животных показали, что артериальную гипертензию во время бодрствования вызывают повторяющаяся обструкция верхних дыхательных путей во время сна [31] и интермиттирующая гипоксия в период сна [59]. Перекрестные исследования демонстрируют независимую связь ОАС с артериальной гипертензией с учетом ожирения [23, 134], хотя результаты пролонгированных когортных исследований по развитию артериальной гипертензии у пациентов ОАС противоречивы [38, 135, 156]. В недавнем проспективном когортном исследовании было показано увеличение скорректированного риска развития артериальной гипертензии при наличии ОАС, при этом РАР-терапия ассоциировалась со снижением риска гипертензии [111]. Метаанализ исследований, изучавших эффект РАР-терапии ОАС на уровень АД, показал снижение АД. В дневное время 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, включавших более молодых и сонливых пациентов с более тяжелым СОАС и большей приверженностью к терапии [125]. Хотя для индивидуального человека указанные средние значения изменения АД клинически незначимы, в популяции они могут влиять на распространенность кардиоваскулярных заболеваний [48]. В нескольких исследованиях была показана высокая распространенность ОАС (от 50 до 60%) среди пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, при этом возраст >50 лет, окружность шеи (мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 41 см) и храп являлись хорошими предикторами наличия ОАС [151]. В двух РКИ было показано существенное снижение АД при рефрактерной гипертензии, ассоциированной с ОАС, на фоне РАР-терапии [114, 150].

Аритмии и обструктивное апноэ сна

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 частоту сердечных сокращений в соответствии с преобладанием парасимпатической, симпатической нервной системы или их относительно одинаковой активности [104]. Другие факторы аритмогенности при ОАС, способствующие предсердным и желудочковым аритмиям, включают растяжение миокарда за счет механического воздействия [62], ишемию миокарда и активацию воспаления [14, 186].

Хотя эпидемиологические исследования не показали увеличения распространенности бра-

диаритмий при ОАС [119], гипоксия при апноэ может вызвать атриовентрикулярную блокаду и асистолию, которые купируются атропином или лечением ОАС [18, 71, 206]. Эти исследования подтверждают значение ОАС в возникновении данных нарушений ритма.

По сравнению с лицами без обструктивных нарушений дыхания во время сна, у пациентов с тяжелым ОАС чаще отмечаются фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия, желудочковая бигемения и тригемения [119]. Несколько исследований показали, что наличие ОАС прогнозирует возникновение фибрилляции предсердий [63, 127]. Нелеченное ОАС ассоциируется с более высокой частотой рецидивов фибрилляции предсердий после кардиоверсии [1, 64, 88] или катетерной абляции [1, 56]. Хотя для подтверждения эффективного влияния лечения ОАС на контроль фибрилляции предсердий необходимы РКИ, у пациентов с фибрилляцией предсердий следует диагностировать и адекватно лечить обструктивные нарушения дыхания во сне.

Ишемическая болезнь сердца и обструктивное апноэ сна

Эпидемиологические исследования показывают более высокую распространенность ОАС среди пациентов с коронарной болезнью по сравнению с общей популяцией. По данным различных исследований, ОАС выявляют у 26–69% пациентов с ишемической болезнью сердца [8, 65, 95, 102, 103, 176]. Увеличивается количество публикаций, рассматривающих ОАС как фактор риска ишемической болезни сердца [124], однако наличие совместных факторов риска делает точный анализ затруднительным. Результаты популяционного пролонгированного исследования после коррекции на другие факторы риска показали небольшое увеличение риска возникновения ишемической болезни сердца у пациентов с наиболее тяжелыми формами ОАС [69]. Напротив, в другом наблюдательном исследовании, включавшем 1000 пациентов, была выявлена значимая связь между ОАС и возникновением коронарных событий или кардиальной смертью после коррекции на другие традиционные факторы риска [184]. ОАС достаточно часто ассоциируется с острым инфарктом миокарда [65, 103]. Наличие ОАС у пациентов с ишемической болезнью сердца негативно влияет на исходы заболевания. При стабильной стенокардии данное сочетание сопряжено с повышенной частотой смертности, инфаркта миокарда и инсульта [126, 209]; при остром коронарном синдроме — с кардиальной смертью, рецидивами инфаркта, повторными реваскуляризациями, инсультом и сердечной недостаточностью [102, 229]. При проведении кардиоваскулярного магнитно-резонансного исследования пациентов с острым инфарктом миокарда было обнаружено, что ИАГ — независимый предиктор снижения ин-

декса восстановления миокарда и большей зоны инфаркта через 3 мес после инфаркта [32].

С учетом наличия эффективной терапии ОАС возникает вопрос о целесообразности и адекватности ее проведения при ишемической болезни сердца. Данные мультицентрового РКИ не показали наличия существенного эффекта РАР-терапии на кардиоваскулярные события среди пациентов с ОАС [17]. Однако в данном исследовании на результаты существенно влияла приверженность к РАР-терапии: у пациентов, проводящих данное лечение более 4 ч в день, было обнаружено существенное снижение кардиоваскулярных событий. Это согласуется с результатами других наблюдательных исследований [36, 113], что подтверждает гипотезу о кардиопротективном эффекте РАР-терапии при ОАС. В клиническом исследовании при 6-летнем наблюдении за пациентами с инфарктом миокарда было показано снижение риска рецидивов и повторной реваскуляризации среди пациентов ОАС, проводящих РАР-терапию с хорошим комплаенсом [65]. Следует отметить, что данные о позитивном эффекте РАР-терапии при сочетании ОАС и ишемической болезни сердца являются результатом наблюдательных исследований, поэтому для конкретных рекомендаций необходимы большие РКИ. В настоящее время проводятся 3 таких исследования: исследование SAVE по оценке влияния РАР-терапии на предупреждение кардиоваскулярных проявлений среди пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями [116], исследование RICCADSA с оценкой эффективности РАР-терапии у пациентов со стабильным характером ишемической болезни сердца после плановой реваскуляризации [152] и исследование ISAACC с оценкой РАР-терапии при остром коронарном синдроме [55]. Возможно, результаты этих исследований дадут желаемую практическую информацию.

Цереброваскулярные нарушения и обструктивное апноэ сна

Перекрестные и продолжительные эпидемиологические исследования показывают, что ОАС ассоциируются с нарушением мозгового кровообращения [11, 166, 223]. Метаанализ 5 исследований показал значимую связь ОАС с возникновением инсульта с вероятностью 2,2 [106]. Согласно современным данным, ОАС предрасполагает к инсульту, а инсульт негативно воздействует на дыхание во время сна. В большинстве случаев клинические исследования показывают, что ОАС предшествует инсульту [86, 145]. В целом ОАС широко распространено среди пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Метаанализ 24 исследований показал, что с учетом ИАГ >10 распространенность ОАС составляет 63% [86]. Наличие ОАС после инсульта ухудшает прогноз с возможностью повторного

го инсульта и постинсультной смертности [22]. Лечение у пациентов с инсультом ОАС с помощью РАР-терапии может улучшить исход заболевания, однако определенные методологические погрешности не позволяют сделать четкие клинические заключения [22].

Застойная сердечная недостаточность и обструктивное апноэ сна

Данные когортного исследования (Sleep Heart Health Study) показали, что ОАС с ИАГ ≥ 11 независимо ассоциируются с застойной сердечной недостаточностью с вероятностью 2,38 [185]. Возможно, промежуточным звеном этой взаимосвязи является артериальная гипертензия с отсутствием ночного падения АД, характерная для ОАС [158] и сочетающаяся с большим риском гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности по сравнению с лицами с нормальным снижением ночного АД [213]. При полисомнографических исследованиях ОАС диагностируют у 12–53% пациентов с застойной сердечной недостаточностью, что превышает распространенность в общей популяции [57, 83, 211, 230]. Факторами риска ОАС при застойной сердечной недостаточности являются более пожилой возраст, мужской пол и увеличение ИМТ [230].

ОАС может нарушать сократительную функцию левого желудочка. Экспериментальные модели ОАС на собаках показали изменения в размерах левого желудочка и снижение систолической функции через 8 нед [144]. Метаанализ 6 исследований, в которых изучалось влияние лечения ОАС на функцию левого желудочка, показал существенное улучшение фракции выброса со средним повышением на 5,2% [200]. Однако для выбора алгоритмов терапии необходимы РКИ, демонстрирующие оказание пролонгированного эффекта лечения ОАС на функцию миокарда.

Легочная гипертензия и обструктивное апноэ сна

При ОАС ЛГ может развиваться либо вторично за счет гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка (посткапиллярная гипертензия), либо за счет изменений в легочных сосудах в ответ на острые гемодинамические изменения при апноэ и гипоксическую вазоконстрикцию (прекапиллярная гипертензия) [128, 205]. ЛГ, определяемую при катетеризации сердца как среднее давление в легочной артерии >25 мм рт.ст., выявляют у 10% пациентов [43, 84]. У пациентов ОАС ЛГ обычно ассоциируется с другими заболеваниями, нарушающими респираторную функцию (хроническая обструктивная болезнь, ожирение, нейромышечные заболевания), и дневной гипоксемией и гиперкапнией [29, 43, 84, 99]. В одном контролируемом исследовании с изучением эффекта РАР-терапии при эхокардиографическом контроле было показано достоверное снижение систолического давления в легочной артерии с $28,9 \pm 8,6$ до

24,0±5,8 мм рт.ст., при этом наибольшая степень снижения давления отмечалась у пациентов с исходно повышенными показателями [9].

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных о негативном влиянии ОАС на сердечно-сосудистую систему с возможностью развития различных заболеваний, но одновременно существует немалое количество вопросов относительно точных механизмов развития различных патологических состояний с учетом причинно-следственных взаимосвязей. Поэтому для аргументированных клинических рекомендаций по тактике лечения необходимы РКИ.

Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа и обструктивное апноэ сна

Увеличивается количество данных, указывающих, что, независимо от ожирения, ОАС является фактором риска развития инсулинорезистентности, гипергликемии и СД 2-го типа [140, 203]. Распространенность инсулинорезистентности и/или гипергликемии среди пациентов ОАС варьирует от 20 до 67%, что существенно превышает аналогичный уровень в общей популяции [140, 141]. СД 2-го типа выявляют у 15–30% пациентов с ОАС [140]. ОАС при СД 2-го типа выявляется с частотой от 58 [169] до 88% [60]. Поэтому возникает логический вопрос о влиянии адекватной терапии ОАС на чувствительность к инсулину и контроль глюкозы. При метаанализе РКИ с оценкой влияния PAP-терапии на инсулинорезистентность был показан благоприятный эффект PAP-терапии на инсулинорезистентность у пациентов ОАС без СД. Одновременно была подтверждена существенная связь ОАС и инсулинорезистентности [80]. В РКИ эффекта 12-недельной PAP-терапии на метаболизм глюкозы у пациентов с сочетанием тяжелого ОАС (ИАГ ≥30) и ожирения (ИМТ ≥40 кг/м² или ИМТ ≥35 кг/м² + сопутствующие заболевания) было выявлено улучшение толерантности к глюкозе без изменения инсулинорезистентности, что, вероятно, обусловлено улучшением периферической инсулинорезистентности на уровне скелетной мускулатуры [173].

Нейрокогнитивные и психические последствия обструктивного апноэ сна

Обструктивные нарушения дыхания во время сна сопряжены с нарушением процесса сна за счет частой фрагментации, обусловленной реакциями ЭЭГ-активации, увеличения поверхностного сна, подавления дельта-сна и REM-сна. Поскольку сон связан с процессами памяти, способностью

к обучению, контролем психического состояния и мышления, то данные нарушения негативно влияют на нейрокогнитивные функции. Другой вероятный фактор нейрокогнитивных расстройств при ОАС — интермиттирующая гипоксия. В опытах на мышах было показано, что интермиттирующая гипоксия снижает способность к обучению и ухудшает память, что, вероятно, обусловлено повреждением гиппокампа мозга [129]. Нейроимиджевые исследования у пациентов ОАС показали изменения в гиппокампальной области и других зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции [15, 100]. У пациентов ОАС выявляют ухудшение внимания, бдительности, визуально-пространственных конструктивных способностей, эпизодической вербальной и визуально-пространственной памяти и субдоменов исполнительной функции [33, 137, 214]. Лечение ОАС может улучшить глобальную когнитивную функцию, внимание, бдительность, вербальную и визуальную память и исполнительные функции [33, 137]. В большинстве исследований оценивали краткосрочные эффекты терапии в течение первых месяцев, тогда как отдаленные эффекты остаются малоизученными. В одном РКИ при сопоставлении эффективной PAP-терапии и имитации лечения было показано небольшое транзиторное улучшение когнитивных функций через 2 мес адекватной терапии у пациентов с тяжелым СОАС [98].

У пациентов с СОАС, особенно женского пола, нередко отмечают симптомы депрессии [75]. Хотя эпидемиологические исследования показывают, что наличие нелеченного ОАС является фактором риска развития депрессии [153], взаимосвязь между двумя данными заболеваниями остается малоизученной [75, 174]. Депрессия на фоне ОАС может усиливать симптомы сонливости и усталости [138]. Некоторые исследования показывают улучшение шкалы депрессии при лечении ОАС [174], однако ответы на терапию неодинаковы. Хотя распространенность ОАС среди пациентов с депрессией неизвестна [75], в клинической практике целесообразно оценивать симптомы ОАС у пациентов с депрессией для проведения соответствующей терапии.

Оперативные вмешательства и обструктивное апноэ сна

Нелеченное ОАС повышает риск операционных осложнений [90, 210]. Это связано с назначением седативных препаратов, анестетиков и наркотических средств, которые повышают фарингеальную коллаптоидность, снижают вентиляционный ответ на респираторные стимулы и подавляют ответные реакции активации [210]. При метаанализе было выявлено, что ОАС ассоциируется с повышением риска послеоперационных кардиологических событий в 2,1 раза, острой респираторной недостаточности — в 2,4 раза, послеоперационных десатураций — в

2,3 раза, перевода в палаты интенсивной терапии — в 2,8 раза и реинтубации — в 2,1 раза [90]. Несколько обществ выпустили рекомендации по оценке и ведению пациентов с ОАС в предоперационном, операционном и постоперационном периодах [2, 72, 87]. В предоперационном периоде следует выявлять пациентов с диагностированным ОАС и/или высокой вероятностью наличия ОАС. При отдельных видах хирургических вмешательств пациенты с подозрением на ОАС должны пройти диагностические тесты, и по показаниям в предоперационном периоде должна быть подобрана эффективная PAP-терапия, которую следует проводить весь период госпитализации. В ходе операции пациентов с подозрением на ОАС или с диагностированным ОАС следует вести как пациентов с трудными дыхательными путями, с минимизацией доз опиоидов, использованием седативных препаратов и анестетиков короткого действия и, по возможности, с проведением местной анестезии. В последующем необходимо проведение постоперационного наблюдения и, при возможности, PAP-терапии.

Смертность и обструктивное апноэ сна

Поскольку ОАС сопровождается кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями, то наличие ОАС ассоциируется с нарастанием смертности. Среди лиц с тяжелым ОАС преобладает кардиоваскулярная смертность. При 18-летнем наблюдении в висконсинской когорте все случаи смертности с коррекцией на возраст, пол, ИМТ и другие факторы существенно возрастали с нарастанием тяжести ОАС. При тяжелом ОАС отрегулированная вероятность всех случаев смертности составила 3,8, а кардиоваскулярной смертности — 5,2 [225]. В другом когортном австралийском исследовании с использованием ночного кардиореспираторного мониторинга и наблюдением в течение 14 лет ОАС средней и тяжелой степени независимо ассоциировалось с риском всех случаев смертности с вероятностью 6,24 [112]. Следует отметить, что выживаемость пациентов с тяжелым ОАС не зависит от жалоб на сонливость [225], это подтверждает идею о проведении лечения пациентам ОАС без сонливости [17]. Данные двух групп исследователей свидетельствуют, что некоторое увеличение смертности при ОАС может быть связано с раком [37, 133]. Исследования на животных показали, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация могут способствовать росту опухоли за счет вазогенного и других механизмов [4]. Однако для подтверждения взаимосвязи ОАС и смертности от рака необходимы новые исследования.

Лечение обструктивного апноэ сна

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 верхние дыхательные пути, а также хирургические вмешательства, увеличивающие их просвет, контроль массы тела и другие виды вмешательств.

Положительное давление в дыхательных путях

Первоначально для лечения тяжелых форм обструктивного апноэ сна применялась трахеостомия. В 1981 г. австралийский доктор и исследователь Colin Sullivan опубликовал статью об успешном лечении 5 пациентов ОАС с помощью положительного давления в дыхательных путях [198]. Сущность метода заключалась в создании за счет регулируемого назального потока воздуха «пневматической шины», которая расширяла верхние дыхательные пути, 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 дыхательных путях во время вдоха и выдоха. Данная технология получила название «терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях» (continuous positive airway pressure — CPAP). «Золотым стандартом» для подбора необходимого уровня лечебного давления была ручная титрация CPAP под контролем полисомнографии. 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 [96]. В последующем этот уровень давления устанавливался в индивидуальном приборе, и поэтому данная технология получила также название «фиксированный CPAP». Бесспорным преимуществом такого 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 способствовало 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 двумя уровнями давления: давление на вдохе и давление на выдохе — так называемое двухуровневое положительное давление в дыхательных путях [175]. Были разработаны алгоритмы титрации лечебного уровня двухуровневого PAP [96]. В последующем стало очевидно, что многим пациентам с тяжелым ожирением, легочными и нейромышечными забо-

лениями требуется вентиляционная поддержка [97], и 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, на смену помпам пришли более тихие и миниатюрные турбины, постоянно изменяется и совершенствуется 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 корректировать недостатки и улучшить долгосрочную приверженность к терапии [34], однако необходима стандартизация подходов [180].

Следующий этап развития данной технологии был направлен на облегчение процесса титрации и адаптации лечебного уровня давления к изменяющимся условиям во время сна. 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 и верификации центральных и обструктивных апноэ. Так появились авто-CPAP и авто-двухуровневое PAP. Метаанализ показал, что CPAP и авто-CPAP одинаково эффективны в снижении ИАГ, хотя при CPAP минимальное S_aO_2 немного выше [82]. Два метаанализа выявили, что объективный комплаенс и снижение сонливости по шкале Epworth близки для авто-CPAP и стандартного CPAP, с небольшим, вероятно, клинически незначимым, преимуществом авто-CPAP [82, 188]. Авто-CPAP различных производителей имеют разные, как правило, запатентованные алгоритмы обработки и воспроизведения данных. В стендовых испытаниях 11 коммерчески доступных авто-CPAP на модели респираторной системы с имитацией апноэ, гипопноэ и дыхания в период сна были выявлены большие различия в эффективности лечения и точности заключительного отчета между различными приборами [231]. Поэтому в клинической практике целесообразен периодический контроль эффективности авто-CPAP посредством пульс-оксиметрии или ночного кардиореспираторного мониторинга.

В настоящее время терапия положительным давлением в дыхательных путях рассматривается как основной метод выбора для лечения среднетяжелого и тяжелого OAC. Согласно американским критериям, высокая приверженность к CPAP-терапии оценивается как использование CPAP на протяжении 30-дневного периода >70% ночей в течение ≥ 4 за ночь. Исследования показывают, что комплаенс зависит от профессиональной подготовки исполнителей [146].

Ротовые аппликаторы

Ротовые аппликаторы (РА) — это устройства, предназначенные для выдвижения и стабилизации нижней челюсти для поддержания просвета дыхательных путей во время сна [179]. РА изготавливаются индивидуально с учетом всех анатомических особенностей пациента. Одновременно с этим также выпускаются унифицированные ротовые пластины, изготовленные из гибкого термоподатливого материала, которые для адаптации необходимо нагреть в воде и прикусить. Безусловно, индивидуально изготавливаемые РА более комфортны и эффективны.

РА могут быть титруемыми и нетитруемыми. Титруемые РА имеют специальный механизм, позволяющий регулировать степень протрузии нижней челюсти. Увеличение протрузии аналогично повышению давления при титрации CPAP. В последнее время РА стали все более широко использоваться при лечении OAC и храпа. Хотя PAP остается наиболее часто применяемым методом терапии, РА также показывают хорошую эффективность в лечении OAC [157]. РА удобно использовать в поездках, поскольку они негромоздки и не зависят от электропитания. Анализ литературы выявляет, что РА показаны пациентам с OAC легкой и средней степени тяжести, которые предпочитают их CPAP-терапии или у которых последняя оказалась неудачной [7].

В 2015 г. Американской академией медицины сна совместно с Американской академией дентальной медицины сна были изданы пересмотренные клинические практические рекомендации по лечению храпа и OAC с помощью РА [160]. Для подготовки рекомендаций экспертами был проведен анализ публикаций в базах данных PubMed и Embase. Для ответа на большинство принципиальных вопросов использовались только рандомизированные исследования.

Рекомендации по лечению OAC и храпа с помощью РА.

1. Назначать РА взрослым пациентам, обращающимся к сомнологу за лечением по поводу первичного храпа без OAC (Стандарт).
2. При назначении РА взрослому пациенту с OAC квалифицированному дантисту рекомендуется использовать индивидуально изготавливаемый, титруемый РА (Рекомендация).
3. Для взрослых пациентов с OAC, не приверженных к CPAP-терапии или предпочитающих альтернативную терапию, сомнологу рекомендуется рассмотреть назначение РА (Стандарт).
4. Квалифицированному дантисту рекомендуется проводить осмотры взрослых пациентов OAC, использующих РА, для контроля и снижения частоты возникновения дентальных побочных эффектов или нарушений окклюзии (Рекомендация).

5. Сомнологу рекомендуется проводить контрольные ночные исследования для улучшения или подтверждения эффективности лечения пациентов, использующих РА (Рекомендация).
6. Сомнологу и квалифицированному дантисту следует инструктировать взрослых пациентов, проводящих терапию ОАС с помощью РА, регулярно приходить к ним на консультации (Рекомендация).

Хирургическое лечение обструктивного апноэ сна

Для лечения ОАС были разработаны различные хирургические пособия. Цель данных хирургических вмешательств — уменьшить или ликвидировать анатомическую обструкцию верхних дыхательных путей на протяжении от носа до гипофаринкса. Наиболее часто производится редукция мягкого нёба с использованием традиционных хирургических методов (увулопалатофарингопластика) либо посредством лазерной увулопалатоластики или радиочастотной абляции. Хирургические вмешательства на носу и мягком нёбе, а также редукция или смещение языка относят к 1-й фазе хирургического лечения. Эти манипуляции могут выполняться в комбинации (мультиуровневая хирургия) или отдельно от 2-й фазы хирургического лечения, такого как максилломандибулярное выдвижение. В целом, у взрослых пациентов с ОАС трудно предсказать результат лечебных хирургических вмешательств, и эффективность их существенно ниже по сравнению с РАР-терапией [13, 39, 163]. Трахеостомия — эффективный способ лечения ОАС, но вследствие осложнений или плохой переносимости ее рекомендуют только когда исчерпаны все другие возможности [13]. Согласно недавним обзорам, увулопалатофарингопластика не дает нормализации ИАГ при тяжелом и среднетяжелом ОАС [39, 163], поэтому пациентам с тяжелым ОАС должна предлагаться РАР-терапия, а пациентам со среднетяжелым ОАС — РАР-терапия или РА [13]. Лазерная увулопалатоластика 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 не способны проводить РАР-терапию и использовать РА [13]. Более инвазивные хирургические вмешательства, такие как максилломандибулярное выдвижение или мультиуровневая хирургия, имеют недостаточную доказательную базу и рекомендуются для лечения ОАС только когда альтернативные подходы оказались неудачными [13, 163]. Все пациенты, которые подвергаются хирургическому лечению по поводу ОАС, после нормализации состояния должны проходить повторные объективные диагностические обследования для оценки эффективности данной терапии.

Снижение массы тела при лечении обструктивного апноэ сна

Снижение массы тела ассоциируется со снижением ИАГ [131, 227]. Поэтому программы по организации правильного образа жизни и снижению массы тела должны всегда рассматриваться при лечении пациентов ОАС с повышенным весом. Снижение массы тела — достаточно сложная задача, которая требует либо высокой мотивированности пациента, либо использования дополнительных методов. Показано, что комбинация фентермина и топирамата пролонгированного действия у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОАС ведет к существенно большему снижению массы тела и ИАГ, который на 28-й неделе лечения снижался на 31,5 против 16,6 в контрольной группе, с небольшим количеством побочных эффектов [220].

Бариатрическая хирургия при тяжелом ожирении может вызвать выраженное снижение массы тела и значительное улучшение ОАС [142]. При метаанализе результатов 12 исследований бариатрической хирургии при ОАС обнаружено уменьшение ИМТ с 55,3 до 37,7 кг/м² в сочетании с существенным снижением ИАГ с 54,7 до 15,8 [70]. Однако следует отметить, что остаточный индекс более 15 событий в час, требующий лечения, сохранился у 62% пациентов.

Другие способы лечения обструктивного апноэ сна

Снижение активности мышц дилаторов глотки во время сна способствует ее коллапсу у пациентов ОАС [217]. Поэтому стимуляция данных мышц во время сна стабилизирует просвет верхних дыхательных путей. В 2014 г. в США для клинического применения, как дополнительный подход к терапии ОАС, был сертифицирован стимулятор фирмы Inspire Medical Systems. Стимулятор состоит из 3 компонентов: 1) стимулирующего электрода, соединенного с дистальными ветвями подъязычного нерва, 2) датчика давления, расположенного в 4-м или 5-м межреберье, и 3) реагирующего на дыхание пульсового генератора, имплантированного подключично подкожно. В 3-летнем исследовании, включавшем 116 пациентов ОАС со среднетяжелым и тяжелым ОАС и ИМТ ≤ 32 , с полисомнографическим контролем, было показано устойчивое улучшение респираторных показателей и качества жизни пациентов с редкими побочными явлениями [221]. В группе полисомнографии у 74% пациентов ИАГ снизился с 28,2 в исходном до 8,7 через 12 мес и 6,2 через 36 мес. Следует, однако, отметить, что в данном исследовании не было контрольной группы, исключались лица с тяжелым ожирением и отбирались лица с наличием фарингального коллапса при эндоскопии с анестезией. Поэтому необходимы дополнительные исследования. Кроме того, следует отметить высокую себестоимость данного устройства.

В 2013 г. для лечения ОАС в США был предложен прибор (Winx, фирма ArniCure), создающий отрицательное давление в полости рта, которое притягивает язычок и мягкое нёбо к корню языка, стабилизируя их и увеличивая просвет верхних дыхательных путей. Устройство фиксировалось во рту посредством индивидуально изготавливаемой ротовой вкладки, которая тонкой трубочкой 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 течение нескольких лет для лечения ОАС используются назальные устройства для создания положительного экспираторного давления (Provent). На период сна их фиксируют на входе каждого носового отверстия. Устройство имеет фиксированное экспираторное сопротивление (50 см вод.ст./л/с), а инспираторное сопротивление довольно низкое. Данное устройство может быть эффективно при легком и среднетяжелом ОАС [21] и неэффективно при тяжелом ОАС [172].

Для лечения ОАС производителями предлагаются различные приспособления, вытягивающие и удерживающие язык, однако они малоэффективны, и 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 [163].

С учетом фенотипирования ОАС для лечения могут использоваться с целью стабилизации процессов регуляции дыхания низкопоточный кислород или седативные препараты (см. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Однако в настоящее время данные подходы имеют ограниченное практическое значение в терапии ОАС.

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 [108]. Для таких пациентов может быть эффективна позиционная терапия с использованием теннисных мячиков, вшитых в верхнюю часть на спинке пижамы, специальных позиционных ремней и «горбчатых» ночных рубашек. Однако эти приспособления могут оказаться неэффективными и дискомфортными для пациента, что ведет к низкому долгосрочному комплаенсу [163].

Следует отметить, что в настоящее время, несмотря на проведенные исследования, отсутствует эффективная специфичная фармакотерапия ОАС [115, 159].

Заключение

Обструктивные нарушения дыхания во время сна широко распространены в общей популяции взрослого населения и ассоциируются с высоким риском развития гипертонии, аритмий, сердечной недостаточности, ЛГ и значительным повышением смертности, в первую очередь за счет кардиоваскулярной. Обструктивные нарушения дыхания во время сна часто проявляются повышенной дневной сонливостью и сочетаются с увеличением дорожно-транспортных происшествий, нередко — с летальным исходом. Поэтому своевременная диагностика и лечение данных состояний являются важными медицинскими и государственными задачами. В настоящее время доступны эффективные способы лечения обструктивных нарушений дыхания во время сна, основным среди которых является терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Врачам важно понимать последствия обструктивных нарушений дыхания как для пациента, так и для общества в целом, правильно мотивировать пациентов к проведению адекватной терапии и контролировать ее эффективность.

Список литературы

См. 

17.3. Гипокапния и гиперкапния

В.А. Штабницкий

Одним из фундаментальных свойств и функций респираторной системы является газообмен — насыщение крови кислородом и удаление углекислого газа из организма. Постоянство внутренней среды, или гомеостаз — обязательное условие существования всех живых организмов. Согласно второму закону термодинамики, жизнь это процесс или система, вектор развития которой противоположен по направлению к остальным «неживым» объектам Вселенной и направлен на уменьшение собственной энтропии. CO₂ является одним из ключевых метаболитов в организме, он образуется практически у всех живых существ, и удаление углекислого газа — одна из основных функций не только дыхания, но и жизнедеятельности. Действительно, согласно определению жизни: «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка» [1], обязательным условием функционирования живой клетки является обмен веществ, информации и энергии с окружающей средой. Данный постулат справедлив как для одноклеточных, так и для многоклеточных организмов. Нарушение обмена

веществ, накопление продуктов обмена, нарушение целостности клеточной мембраны приводят к гибели клетки и, как это хорошо известно, являются ключевыми моментами в патогенезе многих заболеваний. В данной статье будут рассмотрены одни из вариантов нарушения гомеостаза — гипокапния и гиперкапния.

Терминологически, гипокапния и гиперкапния означают, соответственно, снижение или повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови. Нормальные показатели углекислого газа в артериальной крови хорошо известны и составляют интервал в 10 мм рт.ст. — 35–45 мм рт.ст.

Гиперкапния

Известно, что показатель продукции углекислого газа составляет в норме у здорового взрослого человека 180–230 мл/мин [2]; по большей части, этот показатель постоянный и меняется только при повышении температуры, воспалении или изменении характера употребляемой пищи.

Углекислый газ, растворенный в венозной крови, поступает в малый круг кровообращения, где в легочной ткани происходит газообмен. Липофильность молекулы углекислого газа во много раз выше, чем у кислорода, и он с легкостью переходит через альвеоло-капиллярную мембрану в альвеолярное пространство. Переход осуществляется пассивно, за счет градиента давления: парциальное давление углекислого газа в смешанной венозной крови выше, чем в артериальной, и составляет 41–55 мм рт.ст. Парциальное давление углекислого газа в альвеоле составляет 30–41 мм рт.ст. Таким образом, проходя через легочные капилляры, кровь отдает углекислый газ в альвеолярное пространство, и парциальное давление углекислого газа снижается на 10 мм рт.ст. [3].

В дальнейшем удаление углекислого газа осуществляется за счет вентиляции легких. Нормальный показатель минутной вентиляции составляет 100 мл/кг/мин, т.е. взрослому мужчине для удаления углекислого газа из альвеолярного пространства требуется минутная вентиляция около 7–8 л/мин. Данная потребность легко осуществляется за счет дыхательного объема 600–800 мл и частоты дыхания 12–14 в минуту (минутная вентиляция есть произведение дыхательного объема на частоту дыхания: минутная вентиляция = дыхательный объем × частота дыхания). Не весь объем минутной вентиляции участвует в вентиляции альвеол; так, минутная вентиляция складывается из произведения альвеолярной вентиляции и вентиляции мертвого пространства (объем легких, не участвующий в газообмене). Обычно доля вентиляции мертвого пространства не превышает трети от минутной вентиляции. В свою очередь, объем мертвого пространства определяется не только «нормальными участками», не участвующими в

газообмене (например, крупные бронхи и трахея), но и патологическими участками, в которых отсутствует кровоток (участок тромбоэмболии малого круга кровообращения). Таким образом, альвеолярная вентиляция это произведение частоты дыхания на разницу между дыхательным объемом и объемом мертвого пространства: альвеолярная вентиляция = частота дыхания × (дыхательный объем — объем мертвого пространства). При формировании феномена гиповентиляции вследствие разных причин (обструктивная и рестриктивная патология легочной ткани, увеличение объема мертвого пространства) снижается показатель альвеолярной вентиляции, что в свою очередь ведет к росту парциального давления углекислого газа в альвеоле. При снижении градиента давления вдоль альвеоло-капиллярной мембраны обмен углекислого газа прекращается, однако продукция углекислого газа будет постоянной, что приведет к росту парциального давления в венозной крови. Поскольку вентиляция легких продолжается, то элиминация углекислого газа будет сохранена, но полноценно осуществлять удаление углекислого газа уже будет невозможно. Будет наблюдаться рост парциального давления в артериальной крови, что является синонимом формирования ДН.

Зависимость между парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови и альвеолярной вентиляцией очевидна из этой физиологической формулы: $p_a\text{CO}_2 = K \times V\text{CO}_2 / V_a$ (где K — это респираторный коэффициент, $V\text{CO}_2$ — продукция углекислого газа, а V_a — альвеолярная вентиляция). Таким образом, формирование гиперкапнии является следствием невозможности легких к удалению углекислого газа. А нарушение элиминации CO_2 связано обратной математической связью с альвеолярной вентиляцией, которая, в свою очередь, зависит от общей минутной вентиляции и доли объема мертвого пространства.

Развитие ДН, связанной с накоплением углекислого газа (ДН 2-го типа, или вентиляционная ДН), всегда сопровождается не только гиперкапнией, но и гипоксемией. Механизм формирования гипоксемии при вентиляционной дыхательной недостаточности не связан с вентиляционно-перфузионными нарушениями, шунтированием крови или нарушением диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану. Хотя все эти причины, порознь или вместе, могут встречаться у таких больных, но тогда корректно было бы говорить о сочетании двух типов ДН — паренхиматозной и вентиляционной. Гипоксемия у больных с изолированной вентиляционной дыхательной недостаточностью всегда связана с накоплением углекислого газа, что хорошо видно из упрощенного уравнения альвеолярного газа: $p_A\text{O}_2 = F_i\text{O}_2 \times (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) - 1,25 \times p_a\text{CO}_2$ (где $p_A\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода на поверхности альвеолы, P_{atm} — атмосферное давление, $P_{\text{H}_2\text{O}}$ — давление

водяных паров, F_iO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе) [5]. Из уравнения очевидна обратная зависимость между парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови и парциальным давлением кислорода в альвеоле. Действительно, при гиперкапнии увеличивается парциальное давление углекислого газа в альвеоле, что приводит к снижению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, а, как известно, переход кислорода также осуществляется по градиенту давления. В альвеолярном воздухе парциальное давление кислорода колеблется от 99 до 110 мм рт.ст., тогда как в смешанной венозной крови парциальное давление кислорода составляет 40–50 мм рт.ст. Кроме того, следует учитывать альвеоло-артериальный градиент для кислорода, который в норме составляет не более 10 мм рт.ст. (но повышается только при ДН I типа).

Таким образом, при снижении парциального давления кислорода в альвеоле до 60 мм рт.ст. и ниже такая альвеола перестает участвовать в газообмене (если только парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови так же не снижается), так как для этого необходим градиент давления в 10 мм рт.ст. и более. К счастью, не все альвеолы находятся в одинаковых условиях, всегда есть участки легких с лучшими показателями вентиляции, где газообмен будет продолжаться. Оксигенированная кровь из хорошо вентилируемых альвеол будет смешиваться с ненасыщенной кислородом кровью, что приведет к гипоксемии и снижению сатурации гемоглобина кислородом [6].

Немаловажным фактом в патогенезе ДН является отсутствие линейной зависимости между парциальным давлением кислорода в артериальной крови и сатурацией гемоглобина кислородом. При падении парциального напряжения кислорода не происходит пропорционального падения сатурации; позже, при незначительном падении парциального напряжения кислорода, наблюдается резкое и значительное снижение показателя сатурации.

В организме был сформирован защитный механизм для коррекции гипоксемии, который называется гипоксической вазоконстрикцией, или рефлексом Эйлера–Лильестранда. Рефлекс заключается в селективной вазоконстрикции артериолы малого круга кровообращения в ответ на снижение парциального давления кислорода внутри альвеолы [3]. Таким образом, кровоток перераспределяется в область хорошо вентилируемых альвеол, и степень гипоксемии снижается.

Длительная гипоксическая вазоконстрикция приводит к гипертрофии мышечного слоя, пролиферации фибробластов в стенке сосудов малого круга кровообращения, что, в свою очередь, приводит к формированию хорошо известного феномена ЛГ (по классификации ВОЗ — ЛГ, связанная с легочными заболеваниями). Исходом ЛГ

является формирование легочного сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности [4].

Для понимания механизмов развития гиперкапнии и ДН следует остановиться на механизмах регуляции вентиляции легких. Как хорошо известно, вентиляция легких осуществляется за счет работы дыхательных мышц, которые обеспечивают амплитуду дыхания и ее частоту. Дыхательный объем, который в норме у взрослого человека составляет 400–800 мл (8–10 мл/кг), с помощью усилия дыхательной мускулатуры, при максимальном вдохе, можно произвольно увеличить в несколько раз, до 2–3 л (а у спортсменов даже больше). Иначе говоря, в необходимые моменты легкие могут принять в себя объем воздуха, во много раз превышающий привычный. Данная возможность необходима человеку для адаптации к высоким потребностям в вентиляции в период выполнения тяжелой физической работы или в период болезни. Кроме этого, способность к увеличению вентиляции легких осуществляется также за счет увеличения частоты дыхания, таким образом, что максимальная вентиляция легких (или максимальная минутная вентиляция) составляет в норме 80–150 л/мин, что так же в 10 раз превышает показатель минутной вентиляции легких в состоянии покоя [7]. Возможность увеличения минутной вентиляции легких существует благодаря хорошо развитым основным и вспомогательным дыхательным мышцам, их скоординированной работе и свойствам легочной ткани, которая имеет хорошие показатели растяжимости и низкий показатель сопротивления дыхательных путей.

Любой патологический процесс, затрагивающий легочную ткань, приводит к нарушению растяжимости легких (воспаление, фиброз, отек легких и т.д.) или к нарушению механизма выдоха (снижение эластичности при эмфиземе). Кроме того, любой воспалительный процесс в бронхах приводит к сужению просвета дыхательных путей, что увеличивает сопротивление на вдохе и выдохе (уменьшение просвета бронха в 2 раза увеличивает сопротивление дыхательных путей в 16 раз). Все эти изменения приводят к повышению «цены» дыхания и нагрузки на дыхательную мускулатуру. Снижается возможность для увеличения частоты и глубины дыхания; при развитии утомления дыхательных мышц пациенты начинают ощущать одышку — специальное «охранное» ощущение, которое сигнализирует человеку об усталости дыхательной мускулатуры [8]. В определенный момент болезни, как правило, при снижении показателей ЖЕЛ менее 1 л, у пациента начинает формироваться ДН по описанным выше механизмам. Данный эпизод может носить характер острого инфекционного обострения или может протекать исподволь; в любом случае будут зафиксированы рост парциального давления углекислого газа, пропорциональное падение парциального давления кислорода и сатурации гемоглобина кислородом. В зависимости от

остроты процесса можно будет говорить о развитии ОДН или хронической ДН.

Регуляция процесса дыхания осуществляется при участии дыхательного центра, который расположен в продолговатом мозге. В дыхательный центр поступает информация от хемо- и барорецепторов о парциальном давлении кислорода и углекислого газа, об уровне рН в цереброспинальной жидкости и от проприорецепторов дыхательных мышц. Задачей работы дыхательного центра является поддержание необходимого гомеостаза — уровня кислорода, углекислого газа и рН. В случае нарастания уровня углекислого газа, падения рН или уровня кислорода дыхательный центр дает команду дыхательным мышцам увеличить частоту и/или амплитуду дыхания. Но, с другой стороны, задачей дыхательного центра также является поддержание нормальной работоспособности дыхательных мышц и предотвращение их чрезмерного утомления. В случае поступления сигнала от проприорецепторов мышц в дыхательный центр возникает защитная реакция в виде появления ощущения одышки, которое заставляет человека прекратить нагрузку и занять наиболее выгодное положение для дыхания [8, 9]. Таким образом, у пациентов со слабостью дыхательной мускулатуры или при развитии клинической ситуации, когда дыхательные мышцы не могут обеспечить адекватной вентиляции легких, в условиях изменения механических свойств легочной ткани (растяжимости и сопротивления дыхательных путей) формируется ситуация, когда в дыхательный центр одновременно поступает сигнал и о нарушении газового состава артериальной крови, и об утомлении дыхательных мышц. В данной ситуации чаще всего происходит адаптация работы дыхательного центра к уровню гиперкапнии и прекращается излишняя активация дыхательных мышц. Так, организм перестает пытаться поддерживать нормальный уровень рН и $p_a\text{CO}_2$ ценой сохранения функции дыхательной мускулатуры. В такой ситуации у пациента наблюдаются гиперкапния, респираторный ацидоз, при этом он не чувствует сильной одышки, так как за счет снижения активности дыхательного центра уменьшается нагрузка на дыхательные мышцы. Данные адаптационные изменения часто встречаются у больных с хронической вентиляционной дыхательной недостаточностью [10].

Обязательным компонентом гиперкапнии является развитие респираторного ацидоза. Молекула углекислого газа, растворенная в крови, взаимодействует с молекулой воды с формированием угольной кислоты. Угольная кислота диссоциирует на ион водорода и ион гидрокарбоната. Накопление углекислого газа напрямую связано с падением рН и формированием так называемого респираторного ацидоза.

В организме в ответ на падение рН формируются активация буферных систем крови. Накопление

иона гидрокарбоната, связанное с усиленной реабсорбцией в почечных канальцах, приводит к дополнительному связыванию ионов водорода и изменению уровня рН в нормальную сторону. Избыток ионов гидрокарбоната практически всегда указывает на длительную гиперкапнию у больных с хронической дыхательной недостаточностью.

Диагностика

«Золотым стандартом» диагностики гиперкапнии и ДН является проведение исследования газового состава артериальной крови. Анализ дает информацию о текущем парциальном давлении кислорода и углекислого газа, уровне рН и концентрации ионов гидрокарбоната.

Однако анализ дает информацию лишь о наличии ДН в текущий момент. Очень часто развитию вентиляционной ДН предшествует формирование дыхательных нарушений во сне. Для диагностики ДН во сне предусмотрены два подхода: неинвазивное определение парциального давления углекислого газа или сатурации гемоглобина кислородом. Для определения уровня углекислого газа в динамике наиболее оптимальным методом является чрескожное измерение уровня углекислого газа ($P_t\text{CO}_2$). Эта методика с большей степенью достоверности и соответствия позволяет получить данные об изменении уровня парциального давления углекислого газа в динамике [11].

Другим способом является неинвазивное измерение парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Парциальное давление в выдыхаемом воздухе соответствует парциальному давлению в альвеолярном воздухе, однако, с учетом вентиляции мертвого пространства, где газообмен не происходит, парциальное давление в выдыхаемом воздухе может быть занижено. Особенно у пациентов с большим объемом мертвого пространства в такой ситуации использование показателя концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха может привести к получению псевдонормальных результатов, что послужит источником неправильной тактики лечения [12].

В любом случае исследование уровня углекислого газа в динамике наиболее оптимально проводить ночью, во время сна. Это связано с тем, что дыхательные мышцы во сне расслаблены, а диафрагма движется с меньшей амплитудой и частотой. Измерение сатурации так же имеет смысл только в динамике, ночью, во время сна. Однократное падение сатурации и изменение $p_a\text{O}_2$ может быть связано со множеством причин и не позволяет судить о степени и тяжести гиперкапнии, хотя и связано с гиперкапнией напрямую. Длительное мониторирование сатурации — оптимальный способ скрининга ДН. Технически этот метод наиболее простой и позволяет выявить длительные эпизоды падения сатурации,

которые у больных с факторами риска нарушения альвеолярной вентиляции (ХОБЛ, ожирение, кифосколиоз, нейромышечная патология) являются ранним проявлением ДН во сне, связанной с накоплением углекислого газа [13].

О давности гиперкапнии позволяет судить кислотно-щелочной анализ артериальной крови: нормальный уровень рН и избыток HCO_3^- говорит о скомпенсированном ацидозе, т.е. о ситуации длительно не несколько часов, а несколько дней и более. Кроме того, высокий уровень гемоглобина будет отображать компенсаторные изменения при длительной гипоксемии, что также указывает на длительный характер течения ДН. Аналогичным признаком длительного течения хронической ДН является развитие ЛГ и признаков хронического легочного сердца.

Заключение

Гиперкапния является одним из ключевых проявлений ДН. Развитие гиперкапнии связано с формированием гиповентиляции вследствие obstructивной или рестриктивной патологии, роста объема мертвого пространства и/или утомления дыхательных мышц. Диагноз гиперкапнии и гиперкапнической ДН может быть основан на кислотно-щелочном анализе артериальной крови или неинвазивном мониторинге парциального давления углекислого газа. Дополнительно можно оценивать динамику изменения показателя сатурации, но она обладает меньшей специфичностью и не всегда соответствует изменению парциального давления углекислого газа.

Гипокапния

Наряду с формированием гиперкапнии при патологии респираторной системы часто встречается и гипокапния. Гипокапния определяется как снижение парциального давления углекислого газа ниже 35 мм рт.ст. В отличие от гиперкапнии, гипокапния не всегда соответствует патологии легких, но всегда отображает состояние гипервентиляции, когда за минуту времени объем вентиляции превышает необходимый и парциальное давление углекислого газа в альвеоле снижается. Это приводит к увеличению градиента, по которому происходит газообмен, что, в свою очередь, вызывает снижение $p_v\text{CO}_2$ (парциальное давление углекислого газа в центральной венозной крови) и затем $p_a\text{CO}_2$. Наблюдается феномен гипокапнии.

Среди причин, которые приводят к развитию гипокапнии, выделяют патологические, связанные с дыхательной или сердечной недостаточностью и расстройством дыхания, которые могут иметь под собой патологическую или психологическую причину. Так, развитие гипокапнии во многих случаях наблюдается у пациентов с острой и хронической гипоксемической дыхательной не-

достаточностью. В данном случае гипокапния и гипервентиляция носят компенсаторный характер. При сердечной недостаточности также может наблюдаться ДН I типа за счет интерстициального и альвеолярного отека легких, который приводит к нарушению диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны, вентиляционно-перфузионному разобщению или шунтированию крови [14]. Кроме того, острая и хроническая сердечная недостаточность приводит к нарушению кровоснабжения дыхательного центра, который теряет способность точно контролировать уровень углекислого газа; в такой ситуации гипокапния усугубляется, часто осложняется развитием периодического дыхания Чейн–Стокса и/или синдромом центрального апноэ [15]. Поражение дыхательного центра вследствие нарушения мозгового кровообращения или наличия объемных образований также может приводить к расстройству вентиляции различного генеза, в том числе с формированием гипокапнии и гипервентиляции. Также известным проявлением невроза является гипервентиляционный синдром (ГВС), обязательно выражаемый наличием гипокапнии [16].

Развитие ДН I типа не связано с нарушением альвеолярной вентиляции, однако всегда сопровождается гипоксемией и гипокапнией или нормокапнией. Среди причин ДН I типа выделяют: дыхание воздухом с низким парциальным давлением кислорода (нахождение в высокогорье), вентиляционно-перфузионное разобщение, нарушение диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны и шунтирование крови. Во всех случаях, за исключением тяжелых случаев шунтирования, у пациентов развивается гипоксемия, однако элиминация углекислого газа не нарушается, и компенсаторная гипервентиляция приводит к выведению чрезмерного количества углекислого газа, что вызывает развитие гипокапнии. Дыхательный центр не может нормализовать концентрацию углекислого газа, так как снижение минутной вентиляции привело бы к ухудшению газообмена и ухудшению ДН. Лишь при развитии утомления дыхательных мышц может произойти нормализация уровня углекислого газа и даже развитие гиперкапнии; такое состояние, как правило, является очень серьезным осложнением и требует незамедлительной терапии и проведения респираторной поддержки.

ГВС — комплексное заболевание, к развитию которого приводят как психологические факторы, так и особенности реагирования дыхательного центра; у больных вследствие панических атак формируется гипервентиляция, что вызывает падение уровня углекислого газа. Гипокапния обладает рядом симптомов (похолодание конечностей, головокружение, страх, покалывание в конечностях), которые могут негативно восприниматься пациентом, приводя к большему возбуждению и нарастанию проявлений гипокапнии.

Диагностика

В диагностике гипоксии важно уделять внимание поиску причины развития данного состояния. Следует уделить особое внимание проблеме ДН, которая может манифестировать легкой гипоксемией и гиперкапнией. В рутинном обследовании важно исключить наличие альвеолярной инфильтрации и патологии легочного интерстиция. При проведении исследования кислотно-щелочного состояния артериальной крови важно определять не только показатели газообмена, но и индексы оксигенации. Так, снижение показателя p_aO_2/FiO_2 (индекс оксигенации, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе) и рост показателя альвеоло-артериального градиента (разница между парциальным давлением кислорода в альвеолярном газе и в артериальной крови) будут указывать на патологию легочной паренхимы или альвеоло-капиллярной мембраны; у больных с наличием внутрилегочных или внелегочных шунтов будет отмечаться рост показателя Q_s/Q_t (фракция шунта, отношение крови, которая проходит через легочные и внелегочные шунты, к общему объему крови, проходящему через малый круг кровообращения). Методом выбора оценки сердечной недостаточности является эхокардиография с определением типа сердечной недостаточности, фракции выброса и неинвазивным определением параметров центральной гемодинамики. Важным может оказаться мониторинг уровня про-

BNP, который является высоко специфичным маркером сердечной недостаточности. В диагностике ГВС важны рутинная консультация психолога и проведение исследования уровня выдыхаемого углекислого газа.

Заключение

Таким образом, гипоксия — важная и частая находка у больных с хронической дыхательной недостаточностью по гипоксемическому типу, но у них, в отличие от больных с вентиляционной дыхательной недостаточностью, изменение уровня углекислого газа является вторичным по отношению к падению парциального давления кислорода. Уровень гипоксии не может являться критерием для оценки степени тяжести гипоксемической ДН. Однако он — важное проявление заболеваний с расстройством центральной регуляции дыхания, у больных с сердечной недостаточностью гипоксия может быть связана с формированием дыхания Чейн–Стокса. Наконец, при отсутствии органической причины гипоксия может быть проявлением достаточно распространенного ГВС, который может сопровождаться развитием неприятных симптомов в виде одышки, панических атак. В отличие от больных с дыхательной недостаточностью при гиповентиляционном синдроме не будет наблюдаться снижения индекса оксигенации и альвеоло-артериального градиента.

Список литературы

См. +