

## Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.L.Babak, M.V.Gorbunova, L.A.Golubev

## Current detection and treatment of respiratory disorders during sleep in therapeutic practice

### Введение

В 2006 г. исполнится 39 лет событию в истории медицины, когда *R.Jung* и *W.Kuhlo* [1] впервые описали и выделили из "синдрома Пиквика" самостоятельно существующий патологический комплекс, основным проявлением которого являлись регулярные эпизоды ночных асфиксий — апноэ сна. Они впервые установили, что такие апноэ сопровождаются выраженной гипоксией, гиперкапнией, изменениями электрической активности мозга и приводят к частым ночным пробуждениям. Руководствуясь представлениями *C.S.Burwell* [2] о "синдроме Пиквика" и рекомендациями *A.Rechtschaffen* и *A.Kales* [3] об интерпретации и проведении ночной полисомнографии (множественной регистрации биологических сигналов человеческого тела), они зарегистрировали обструктивное апноэ сна, предложили объяснение найденному феномену и осуществили попытку его коррекции с помощью трахеотомии [4].

Найденный феномен послужил толчком к развитию нового направления в медицине — "медицины сна" [5], которое во всем мире в настоящее время вызывает бурный интерес. Одним из ключевых направлений "медицины сна" является диагностика и коррекция дыхательных расстройств во сне [6] у пациентов с разнообразными патологиями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ожирением и метаболическим синдромом.

В результате многочисленных работ, проведенных исследователями в различных странах мира, к 1998 г. произошло окончательное формирование представлений об апноэ сна [7] как о самостоятельном патологическом состоянии и выделении его в отдельную рубрику в международной классификации болезней — синдром апноэ сна (G.47.3).

Первые эпидемиологические исследования распространенности синдрома апноэ и гипопноэ сна (СОАГС) были предприняты группой французских ученых под руководством *P.Lavie* [8]. Они провели открытое рандомизированное исследование среди 1 502 рабочих, занятых в машиностроительном про-

изводстве. Результатом их работы явилось определение процентной распространенности СОАГС, которая составила 4,5 %. Аналогичные данные были позже получены группой бельгийских и шведских исследователей. В более поздних исследованиях английских эпидемиологов под руководством *T.Yong et al.* [9] частота встречаемости СОАГС среди взрослого населения Великобритании в средневозрастной группе составила: среди женщин — 2–4 %, а среди мужчин — 4–6 %. Это оказалось сопоставимо с распространенностью БА, которая в средневозрастной группе достигает 4,5 %.

Последним из масштабных рандомизированных когортных эпидемиологических исследований распространенности дыхательных расстройств во время сна является Висконсинское когортное исследование расстройств сна (*Wisconsin Sleep Cohort Study*), начатое в 2000 г. в 300 крупнейших клиниках Северной Америки и Западной Европы, охватившее к 2006 г. более 15 тыс. человек. Первые результаты анализа явились шокирующими: распространенность дыхательных расстройств в 2003 г. достигла 14 %. Другими словами, каждый 7-й житель Западной Европы и Северной Америки имеет дыхательное расстройство и ощущает его последствия в своей жизни в виде избыточной дневной сонливости, гиподинамии, ожирения, артериальной гипертензии, ИБС, нарушений сердечного ритма. Если бы речь шла об инфекционном заболевании, то для такой распространенности можно было бы применить термин "пандемия", означающий массовое повсеместное распространение болезни.

### Диагностические критерии

Дыхание, или вентиляция легких, — это необходимый процесс жизнедеятельности человека, направленный на поддержание постоянства двух основных метаболических показателей: а) напряжения артериальной крови кислородом ( $paO_2$ ); б) кислотно-щелочного равновесия артериальной крови, или pH крови.

Понимая это, легко выделить группу состояний, при которых происходит патологическое изменение указанных показателей, т. е. развиваются дыхательные расстройства.

СОАГС — потенциально угрожающее жизни пациента дыхательное расстройство, определяемое как период острой асфиксии во время сна, приводящее к развитию избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [10].

Степень выраженности синдрома апноэ сна определяется частотой развития асфиксических состояний: условная норма — менее 5 событий/час; легкое течение — 5–10 событий/час; среднетяжелое течение — 10–15 событий/час; тяжелое течение — более 15 событий/час.

Наиболее характерными и часто наблюдаемыми проявлениями СОАГС являются: коллапсы глоточного отдела верхних дыхательных путей, повышенное сопротивление дыхательных путей к прохождению воздушного потока на уровне глоточного отдела, гиповентиляционные дыхательные расстройства различной степени выраженности.

Подавляющее большинство дыхательных расстройств во сне сопровождаются эпизодами выраженного падения насыщения артериальной крови кислородом (десатурация крови) с развитием гипоксии сердца, мозга, почек. Гипоксия этих жизненно важных органов (шоковые органы) сопровождается резкими изменениями артериального давления и нарушениями сердечного ритма, что может привести к внезапной смерти во время сна.

Дыхательные расстройства во время сна резко изменяют качество жизни пациентов. Ведущим "дневным" проявлением болезни является избыточная дневная сонливость, которая в буквальном смысле лишает пациента сил. Усталость, мышечная слабость, ослабление концентрации внимания, трудно преодолимое желание спать, с которым пациентам приходится "бороться" всеми силами, — вот неполный перечень симптомов, к которым приводит систематическая гипоксия. С другой стороны, систематическая гипоксия вызывает развитие кардиоваскулярных нарушений, таких как стойкая артериальная гипертензия, ишемия миокарда, ишемия мозга.

Тканевая гипоксия имеет еще одно свойство: не происходит "правильное" окисление жиров, нарушаются углеводный обмен и "базовый" метаболизм в организме. За этим обязательно последует резкий прирост массы тела, ожирение и гиподинамия, что в свою очередь вызовет снижение тонуса мышц и усилит явления апноэ во сне. Патологическая цепочка замкнется и будет сама себя поддерживать до тех пор, пока не произойдет ее случайный "разрыв" из-за внешних или внутренних причин — несчастного случая на производстве или в быту, автодорожной катастрофы или инфаркта, гипертонического криза, инсульта.

В медицинской практике принято выделять состояние "диспноэ" — изменение дыхания (ненормальное дыхание). К нему относятся:

- одышка — субъективное чувство нехватки воздуха;
- периодическое дыхание — дыхание Биотта, Куссмауля, Чейн-Стокса, кашель, храп;
- частое дыхание — тахипноэ, гипервентиляция;
- редкое дыхание — брадипноэ, гиповентиляция;
- отсутствие дыхания — апноэ, асфиксия.

Эпизоды апноэ и гипопноэ относятся к виду расстройств дыхания, при которых происходит снижение вентиляции легких [6].

Апноэ — отсутствие или прекращение дыхания — определяется как снижение величины регистрируемого дыхательного потока на величину  $\geq 40\%$  от исходного показателя. При сохранении экскурсии грудной клетки и брюшной стенки оно называется обструктивным, при отсутствии экскурсии — центральным [6].

Гипопноэ — уменьшение дыхания — определяется как снижение величины регистрируемого дыхательного потока на величину от 20 % до 40 % от исходного показателя. При сохранении экскурсии грудной клетки и брюшной стенки оно называется обструктивным, при отсутствии экскурсии — центральным [7].

Чаще всего апноэ и гипопноэ сна сопровождаются повторяющимися вибрациями (коллапсами) верхних отделов дыхательных путей (ротоглотки). У подавляющего большинства пациентов (86 %) их развитие сопровождается громким ночным храпом, а также частыми неосознанными ночными пробуждениями. Однако если подобные проявления выявить не удастся, вероятность остановок дыхания во время сна невелика [6]. С другой стороны, часто наблюдаемые явления "перехватывания" дыхания или "дыхательной заслонки" могут служить предрасполагающими факторами в дальнейшем развитии СОАГС. В этих случаях необходим тщательный опрос близких родственников и супруга пациента для точного и полного представления о храпе и периодах ночных остановок дыхания [12].

Повышенный (избыточный) вес тела, в особенности при ожирении высокой степени, является достоверным фактором риска и значительно утяжеляет симптоматику и течение заболевания [13]. Подавляющее большинство пациентов СОАГС (93 %) имеют ожирение различной степени. Наиболее часто увеличение веса превышает 120 % от "идеального веса". Необходимо знать, что лишь незначительный процент пациентов СОАГС ( $\leq 2,3\%$ ) могут быть охарактеризованы как страдающие "синдромом Пиквика" — аутосомно рецессивным заболеванием, характеризующимся ожирением, гиповентиляцией, сонливостью, вторичной полицитемией, правожелудочковой недостаточностью и приступами апноэ во сне.

Ожирение следует рассматривать как фактор риска СОАГС. Следует отметить, что ожирение самостоятельно способно приводить к нарушению дыхатель-

ной функции, выраженной дневной гипоксемии и гиповентиляции легких вследствие характерных ночных дыхательных расстройств — синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ) [14]. Тем не менее различают следующие основные виды проявления СОАГС у пациентов с ожирением различной степени: 1) гипоксемия без изменения дыхательного рисунка; 2) периодическая гипоксемия без остановок дыхания; 3) периодическая гипоксемия с остановками дыхания — гипоксемия с апноэ сна.

*Гипоксемия без изменения дыхательного рисунка.* Этот феномен является характерным проявлением у большинства пациентов СОАГС с избыточным весом тела. Ее существование объясняется уменьшением легочных объемов в положении на спине. У одних пациентов наблюдается стабильная сатурация крови (SaO<sub>2</sub>) в пределах 90–94 % во время глубокого сна (NREM) со значительными снижениями показателя во время парадоксального сна (REM). У других имеют место выраженные периоды гиповентиляции. Отсутствие у таких пациентов апноэ сна является нормальным ответом дыхательных драйверов при отсутствии обструкции верхних дыхательных путей. В отличие от варианта циклической гипоксемии, описанной ниже, некоторые пациенты СОГ могут иметь постоянную "тяжелую" выраженную гипоксемию без аномалий дыхательного рисунка. Принято считать, что причиной гипоксемии в этом случае является гиповентиляция, при которой PaCO<sub>2</sub> превышает 100 мм рт. ст.

*Периодическая гипоксемия без остановок дыхания.* Изменения SaO<sub>2</sub> у пациентов СОГ могут наблюдаться без явлений апноэ сна. Это связано с периодическими изменениями вентиляции или с несостоявшейся окклюзией верхних дыхательных путей. Последствия для таких пациентов аналогичны таковым у пациентов СОАГС: частые ночные пробуждения, циклическая гипоксемия, сонливость и правожелудочковая недостаточность. Таких пациентов расценивают как "промежуточных", поскольку они находятся в переходном состоянии между нормальным сном и развитием СОАГС.

*Гипоксемия с остановками дыхания — сонным апноэ.* Очевидно, что пациенты с ожирением предрасположены к апноэ сна. Однако существуют исключения из правил. Сам по себе избыточный вес не является абсолютной причиной апноэ сна. Только

сочетание ожирения и анатомической склонности к обструкции верхних дыхательных путей является ключевым элементом в генезе заболевания. Необходимо избыточная податливость стенок верхних дыхательных путей, делающая их вибрирующими. Пациенты избыточного веса с явлениями апноэ сна обычно представлены двумя группами: 1) пациенты с гиповентиляцией во время бодрствования и со сниженной чувствительностью к химическим дыхательным драйверам; 2) пациенты без явлений дневной гиповентиляции и снижением чувствительности к химическим дыхательным драйверам. К сожалению, пациенты с апноэ сна и СОГ были широко популяризированы в литературе как страдающие "синдромом Пиквика" [5]. Однако пациенты с "синдромом Пиквика" имеют более выраженную полицистемию и легочное сердце, чем пациенты СОГ без явлений гиповентиляции во время бодрствования. На практике гиповентиляция во время бодрствования обнаруживается лишь у 10 % пациентов с дневной сонливостью и избыточным весом тела. Остается малоизученным, почему ночной рисунок дыхания пациентов СОАГС отличается от такового у пациентов с ожирением и обструктивным апноэ сна без явлений гиповентиляции во время бодрствования, хотя очевидно, что пациенты СОГ чаще имеют постоянную гиповентиляцию во время сна без периодов сонного апноэ.

*Маркеры заболевания.* Увеличение охвата шеи у мужчин и женщин в сочетании с храпом является предрасполагающим фактором развития апноэ сна. Было отмечено, что мужчины с охватом шеи ≥ 43 см, а женщины с охватом шеи ≥ 40 см достоверно имеют наиболее высокий риск развития остановок дыхания во время сна [15]. Другими маркерами заболевания являются артериальная гипертензия, избыточная дневная сонливость, сочетающаяся с нарушением концентрации внимания, а также трудно объяснимая легочная гипертензия и легочное сердце (табл. 1).

В случае жалоб пациента на избыточную дневную сонливость при отсутствии других симптомов / маркеров дополнительными критериями являются: характеристики (особенности) протекания сонного процесса — продолжительность, цикличность, структурность, изменения рисунка сна, приведшие к дневной сонливости и ухудшению качества бодр-

**Таблица 1**  
**Симптомы и маркеры СОАГС**

Симптомы	Маркеры
Хронический громкий ночной храп. Эпизоды "перехватывания дыхания" или "дыхательной заслонки" во время сна. Избыточная дневная сонливость, вялость, "дневная усталость"	Повышение веса тела, в особенности его значительное увеличение (≥ 120 % от идеального веса тела; BMI > 29 кг/м <sup>2</sup> ). Охват шеи (размер воротничка): мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 40 см
Несчастные случаи на производстве или автодорожные происшествия по причине избыточной дневной сонливости	Системная артериальная гипертензия Легочная гипертензия Легочное сердце

ствования. Иногда пациент может просто нуждаться в выяснении причин, приводящих к увеличению количества пробуждений во время сна. Если продолжительность сна пациента недостаточная, необходимо рассматривать такие состояния, как нарколепсия или депрессия.

В большинстве случаев пациенты СОАГС испытывают различной силы явления вялости, усталости, сонливости, расстройства памяти, раздражительность, трудность концентрации внимания, изменения личности, о которых они сообщают своим лечащим врачам. Для них характерно развитие непреодолимой сонливости в самые неподходящие моменты, высокая частота автодорожных происшествий, несчастные случаи на производстве и транспорте.

Сердечно-сосудистая система активно вовлекается в патологический процесс у пациентов СОАГС. Было отмечено, что артериальная гипертензия регистрируется более чем у 50 % пациентов [16]. Более того, частота утренней гипертензии линейно возрастает с ростом числа апноэ сна. Это достоверно как для пациентов с избыточным весом, так и для лиц без его увеличения. Развитие ночных аритмий имеет достоверную зависимость от явлений апноэ сна. Часто наблюдаемые при апноэ сна брадиаритмии, различного типа желудочковые тахикардии являются следствием тяжелой гипоксии. Явления апноэ сна вносят свой отрицательный вклад в развитие ишемических изменений миокарда, ведут к развитию инфаркта миокарда у пациентов с аортокоронарной недостаточностью.

### Особенности патогенеза заболевания

Несмотря на пристальное внимание к различным аспектам этиологии и патогенеза апноэ сна, четких представлений, объясняющих все стороны этого феномена, не существует до сегодняшнего дня. Наименее спорными являются представления о процессах, лежащих в основе развития окклюзии верхних дыхательных путей.

Фарингиальный коллапс считается основной проблемой таких пациентов. Особенностью коллапса является его развитие во время глубокого сна. Дыхательное усилие во время сна обычно постоянно, однако даже незначительная обструкция глоточного отдела воздухоносных путей может прекратить эффективную вентиляцию во время каждого периода апноэ или гипопноэ. В обоих случаях гипоксия и гиперкапния быстро приводят к вынужденному "неосознанному мозговому пробуждению", влекущему за собой восстановление воздухоносной функции и нормализацию вентиляции легких [17].

Обструкция верхних дыхательных путей может происходить между внутренними носовыми отверстиями (хоанами) и задней стенкой глотки, позади небной занавески и мягкого неба (велофарингс), позади корня языка (орофарингс) или в различных ком-



Рис. 1. Анатомическое расположение мягких тканей и костных структур ротоглоточной зоны

бинациях первых двух. Реже наблюдается коллапс воздухоносных путей на уровне эпиглоттиса (рис. 1).

Аномалии строения глотки, приводящие к функциональным нарушениям и коллапсам верхних дыхательных путей, являются второй причиной развития апноэ сна. Наиболее уязвимым является воздухоносный сегмент глотки между хоанами и эпиглоттисом, т. к. он имеет малую жесткость и слабую костную поддержку, особенно в своей передней и латеральной частях. Функциональные возможности этого воздухоносного сегмента во многом зависят от тонуса и активности глоточных мышц-дилаторов. Достаточный тонус и активность мышц-дилаторов поддерживают достаточную воздухопроводящую функцию. Снижение или падение тонуса отдельных или большинства указанных мышц достоверно уменьшает просвет воздухоносных путей или приводит к их полному закрытию. Таким образом, в человеческом организме существуют важные взаимоотношения между строением (анатомией) воздухоносных путей, их просветом и размером, а также тонусом глоточных мышц-дилаторов.

Исследования по изучению различных проекций глоточного отдела дыхательных путей показали, что пациенты СОАГС как во время бодрствования, так и во время сна имеют анатомически малый глоточный размер (рис. 2).

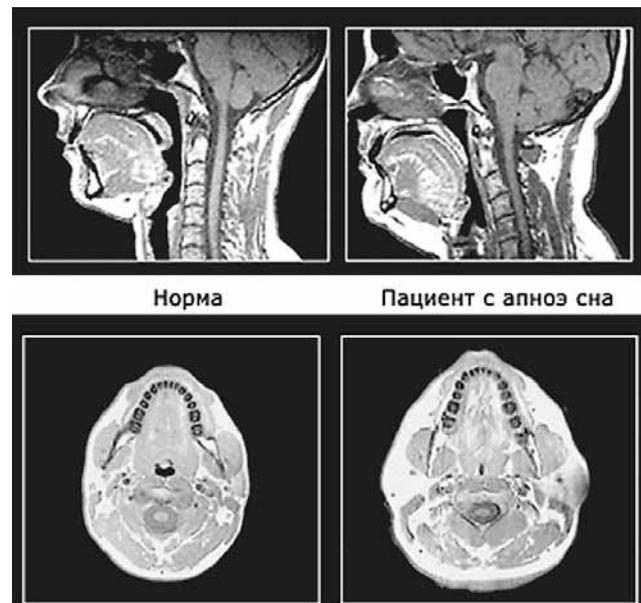


Рис. 2. Различные проекции глоточного отдела дыхательных путей у пациентов с апноэ сна и здоровых добровольцев

Практически одинаковый результат был получен при изучении дыхательных путей с помощью компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики и методов, анализирующих сопротивление верхних дыхательных путей [18]: пациенты СОАГС имеют структурно узкие воздухоносные пути. В одних случаях это происходило из-за формирования "жировых подушек" в области шеи, что взаимосвязано с проблемой ожирения у таких пациентов. В других случаях причиной являлись малые размеры нижней челюсти (микрोगнатия), приводящие к уменьшению воздухоносного размера. В третьих случаях гипертрофированные миндалины являлись основной причиной глоточной узости.

Таким образом, вариации различных причинных факторов у пациентов СОАГС приводят к объективной картине структурной узости и формируют малый просвет воздухопроводящего глоточного пространства.

Выраженное падение мышечной активности во время сна у пациентов СОАГС отражает аномальный мышечный ответ на наступление сна и утрату нейромышечной компенсации, существующей во время бодрствования. Уменьшение мышечной активности у пациентов СОАГС компрометирует воздухоносную потенцию, что приводит к началу периодов апноэ или гипопноэ.

Уменьшение мышечной активности во время сна обусловлено парадоксально сильным падением тонического компонента, при физиологическом снижении фазического компонента дыхательной мускулатуры. Такая комбинация эффектов приводит к формированию сонно-зависимой "нейромышечной недостаточности", изменяющей просвет воздухоносных путей и уменьшающей воздухоносную возможность (рис. 3).

### Звуковой феномен вибрации мягких тканей глотки – храп

Звук, издаваемый рядом пациентов СОАГС, называемый в быту храпом, и апноэ сна не являются синонимами. Храпом, или храпением, называют звук, возникающий в результате вибрации мягких тканей ротоглоточной области по причине низкого мышечного тонуса. Храп является лишь признаком того, что пациент имеет риск развития апноэ сна. Процесс напоминает движение воды по эластичной трубке. Если вода бежит ненормально, трубка будет вибрировать. То же происходит с дыхательными путями, когда они частично закрыты.

Храпящих пациентов возможно разделить на несколько разных категорий. С одной стороны, мы наблюдаем пациентов с храпом, у которых нет клинически значимых проблем. С другой стороны, есть храпящие пациенты, страдающие от апноэ сна. В середине окажутся пациенты, у которых храп сочетается с повышенным сопротивлением дыхательных путей к проведению воздушного потока. Такие больные не имеют явлений апноэ сна, однако из-за затрудненного дыхания и необходимости преодолевать вы-

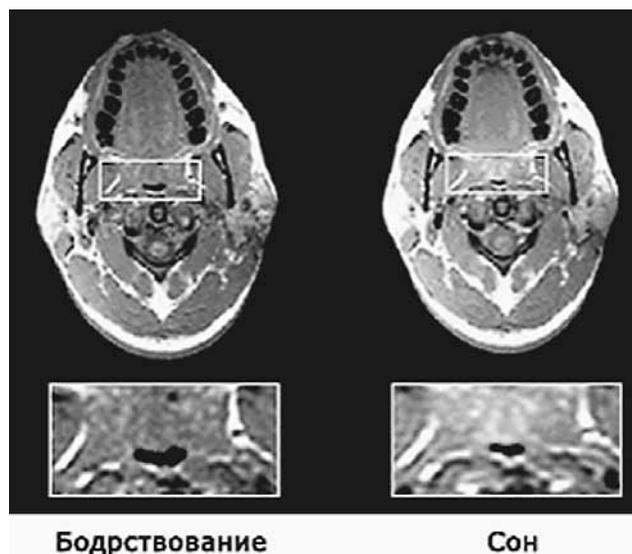


Рис 3. Изменение просвета ротоглоточной области в период сна здорового добровольца

сокое сопротивление дыхательных путей (возрастающая работа дыхания) они испытывают многократные пробуждения среди сна, что вызывает у них развитие избыточной дневной сонливости, вялости и снижение работоспособности.

Таким образом, СОАГС сна является значимой клинической проблемой, отрицательно влияющей на качество жизни пациентов. Апноэ сна преимущественно распространено у мужчин в средней возрастной группе (трудоспособный возраст). Ведущими факторами развития СОАГС являются метаболические, обменные и алиментарные нарушения, изменения веса тела, стрессовые ситуации и нагрузки, табакокурение и употребление алкоголя [14]. Основными маркерами болезни являются: избыточная дневная сонливость, стойкая утренняя артериальная гипертензия, сочетающаяся с явлениями легочного сердца, ИБС и сосудистой патологией. Вовлечение в патологический круг апноэ сна сердечно-сосудистой системы формирует высокий риск развития у пациента мозгового инсульта и инфаркта миокарда, нередко приводящих к летальному исходу. Именно поэтому СОАГС расценивают как заболевание, ограничивающее работоспособность пациентов, резко ухудшающее качество и уменьшающее продолжительность их жизни [11].

### Диагноз заболевания

Необходимо выделять основную форму обструкции дыхательных путей внутри СОАГС. В таком случае совершенно логичным становится планирование дальнейших лечебных мероприятий, обеспечивающих максимальную эффективность и индивидуальный подход. Внутри понятия СОАГС принято выделять следующие взаимосвязанные синдромальные комплексы:

1. синдром "патологического храпа" или повышенного сопротивления дыхательных путей к проведению воздушного дыхательного потока (СПХ);
2. синдром ожирения-гиповентиляции (СОГ);
3. синдром сочетанной обструкции дыхательных путей во время сна — сочетание обструкции верхних дыхательных путей с обструкцией нижних дыхательных путей — синдром перекреста (ССО);
4. синдром патологической гиповентиляции во время сна (СПГ);
5. синдром патологических апноэ сна (СПАС).

В связи с плохой изученностью этиологии и патогенеза явлений апноэ во сне нет убедительных доказательств того, что СОАГС является самостоятельной нозологической формой болезни, хотя на сегодняшний день такой взгляд считается доминирующим.

Необходимо отметить, что слово "диагноз" отражает врачебное суждение о заболевании с целью упорядочивания лечебной тактики. Таким образом, обоснованной возможно считать такую форму написания диагноза, в которой указывается не только само заболевание в соответствии с международной классификацией болезней (обструктивное апноэ сна — G.47.3), но и его клинический вариант вместе с основными осложнениями и факторами прогноза, например: "Синдром обструктивных апноэ-гипопноэ сна: синдром ожирения-гиповентиляции тяжелого течения, выраженная ночная гипоксемия, торакоабдоминальный дыхательный парадокс, ночная предсердная аритмия высоких градаций, артериальная гипертензия, ДН = 2, НК = 1. Ожирение высокой степени, метаболический синдром".

В ряде случаев уместно не выделять СОАГС в отдельную нозологическую форму, а указать его в качестве синдрома, сопутствующего основному заболеванию, например: "ХОБЛ средней степени тяжести: хронический обструктивный бронхит, стадия нестойкой ремиссии, эмфизема, пневмосклероз, хроническое легочное сердце, синдром патологической гиповентиляции во время сна тяжелого течения, ДН = 3, НК = 2"; или "Гипертоническая болезнь 2-й стадии, синдром ожирения-гиповентиляции средней степени тяжести, ДН = 2, НК = 2".

## Лечебная тактика при обструктивном апноэ сна

Лечебная программа для пациентов СОАГС включает медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия. Она направлена на поддержание постоянного просвета дыхательных путей во время сна и преследует достижение следующих целей:

- предотвращение коллапсов верхних дыхательных путей во время сна;
- предотвращение хронических и неприятных симптомов (избыточная дневная сонливость, громкий ночной храп);
- поддержание обычного уровня активности (включая упражнения и прочие физические нагрузки);
- обеспечение оптимальной терапии при минимальном числе побочных эффектов или полном их отсутствии.

**Базисная терапия.** Основу терапии пациентов с обструктивным апноэ сна составляет неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) — метод искусственной вентиляции легких, при котором проведение воздуха в дыхательные пути осуществляется через естественные отверстия без использования дополнительных инвазивных инструментов (трубок, расширителей, держателей и т. д.). Использование периферических носовых или лицевых масок позволило с легкостью применять указанный метод в стационарных и амбулаторных условиях.

Вариант НВЛ, при которой давление воздуха является основным управляемым параметром вентиляции, в 1981 г. был предложен *C.E. Sullivan et al.* [19] в качестве основополагающей терапии обструктивного апноэ сна. Поскольку вентиляция легких проводилась с постоянным давлением на вдохе и выдохе, она получила название CPAP-терапии (от английского *Continuous Positive Airway Pressure* — постоянное положительное давление в воздухоносных путях). На сегодняшний день CPAP-терапию выделяют в категорию основных методов "респираторной поддержки", поскольку она позволяет устойчиво контролировать просвет воздухоносных путей и не требует синхронизации пациента с дыхательным оборудованием (рис. 4).

Сегодня CPAP-терапия назначается приблизительно 80 % всех пациентов с диагностированными



Рис. 4. Механизм проведения чрезмасочной неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) в домашних условиях



Рис. 5. Внешний вид современных CPAP-машин: А — REMStar-auto C-flex, Respironics Inc., USA; Б — ResMed S8 Escape, ResMed Inc., USA

коллапсами верхних дыхательных путей. Механизм действия CPAP-терапии достаточно понятен. В гипофарингеальной зоне создается своеобразный воздушный "клин", который, с одной стороны, способен смещать корень языка вперед, с другой — расширять заднеглоточный размер, в третьих — стабилизировать подвижную небную занавеску и небный язычок, что приводит к исчезновению звука храпа, часто являющегося единственной жалобой пациентов. Совершенно очевидно, что положительное давление в дыхательных путях останется неизменным при любой позиции тела человека (спина, живот), что является необходимым условием для коррекции "позиционных" дыхательных расстройств во время сна.

Медицинское устройство для проведения CPAP-терапии (CPAP-машина) представляет собою компрессор, нагнетающий воздух в дыхательные пути через воздухопровод и носовую маску под положительным давлением. Современные CPAP-машины очень компактные (1,2–1,5 кг), малошумные, позволяют профильтровывать, увлажнять и обогревать доставляемый воздух, обеспечивают точное дозирование давления и компенсацию возможных утечек. Кроме того, в большинстве приборов предусмотрена функция постепенного повышения давления до рабочего уровня в течение 5–15 мин, что облегчает процесс засыпания пациента (рис. 5).

Отсутствие клинических проявлений болезни не исключает возможности возврата коллапсов верхних

дыхательных путей, а следовательно, и явлений апноэ во время сна. Именно поэтому базисную CPAP-терапию необходимо осуществлять длительное время.

### Зубные (ротовые) аппликаторы

Индивидуальное ортопедическое стоматологическое репозиционное устройство, вытягивающее нижнюю челюсть вперед носит название "ротового аппликатора" [20]. Многочисленные аппликаторы существуют для лечения храпа и обструктивного апноэ сна. Исследования показали, что многие аппликаторы высоко эффективны и сегодня рассматриваются как альтернатива при выборе базисной терапии. Действительно, аппликаторы имеют целый ряд неоспоримых преимуществ. Они недороги, неинвазивны, просты в изготовлении и достаточно хорошо принимаются пациентами. Аппликаторы могут оказывать единичное или комбинированное воздействие. Они могут восстанавливать нормальное положение мягкого неба, переносить язык вперед или поднимать подъязычную кость. Так как они являются репозиториями, они воздействуют на устойчивость тканей, предотвращая коллапсы дыхательных путей. В конце концов, они способны увеличивать тонус ряда мышц, особенно активность глоточной и подбородочно-язычной мышцы.

Конструкция аппликатора зависит от метода крепления, типа используемого материала, простоты пригонки, а также возможности контролировать вертикальный размер. При выборе аппликатора обязательно оценивается состояние височно-нижнечелюстного сустава пациента, околозубных структур, количество и состояние зубов (рис. 6).

### Консервативное лечение дыхательных расстройств во время сна

**Снижение веса тела.** Пациенты с тяжелыми формами апноэ сна имеют избыточный вес. Снижение веса тела уменьшает чрезмерный объем тканей в верхних дыхательных путях, снижает нагрузку на



Рис. 6. Внешний вид ротового аппликатора и механизм открытия аппликатором дыхательных путей. А — до аппликатора: дыхательные пути сильно сдавлены окружающими тканями. Б — после аппликатора: дыхательные пути открыты и видны голосовые связки

грудную клетку и брюшную стенку, улучшает работу мышц, участвующих в вентиляции легких. При легком течении апноэ сна изолированное снижение веса может привести к полному излечиванию. В других случаях снижение веса тела повышает эффективность проводимой базисной терапии.

**Сон на боку.** Было показано, что пациенты с апноэ сна, спящие на спине, имеют значительно более высокий уровень дыхательных расстройств и нарушенный сон. Сон в позиции на спине является причиной западения языка, который под действием силы тяжести смещается настолько, что способен соприкаться с задней стенкой глотки. Использование способа, при котором возможно избежать сна на спине, можно считать оправданным в комплексной терапии дыхательных расстройств во время сна.

**Воздержание от алкоголя в течение двух или трех часов до сна.** Алкоголь является депрессантом центральной нервной системы и изменяет двигательную активность мышц, которые контролируют нормальное дыхание. Эти изменения неблагоприятно влияют на верхние дыхательные пути, вызывая коллапс.

**Воздержание от определенных фармакологических средств.** Пациентам СОАГС необходимо воздерживаться от употребления седативных препаратов, гипнотиков, опиатов, о которых известно, что все они могут вызвать обструкцию дыхательных путей. Например, флюразепам усиливает тяжесть течения СОАГС до крайней степени тяжести и даже может вызывать расстройства дыхания у тех, у кого не было ранее таких проблем.

**Прекращение табакокурения.** Табакокурение нарушает процессы инициации и поддержания сна, вызывает частые пробуждения и, как правило, способствует повышению дневной сонливости и усталости. В случае пациентов СОАГС табакокурение усиливает клинические проявления апноэ сна. Не мало важным является то, что "злостные курильщики" с продолжительным стажем табакокурения (ИКЧ > 200) наиболее часто приобретают не только дисфункцию воздухоносных путей и повышенное сопротивление дыхательных путей ко вдоху, но и различной степени дыхательные расстройства во время сна.

## Оперативное лечение дыхательных расстройств во время сна

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства того, что хирургическое лечение обструктивного апноэ сна не является основополагающим в терапии пациентов СОАГС, а может рассматриваться только как вспомогательное лечение при наличии дефектов и аномалий строения черепно-челюстно-лицевой и ротоглоточной зон, препятствующих свободному прохождению воздушного потока. Такая хирургическая "интервенция" в основном направлена на увеличение воздухоносной потенции верхних дыхательных путей (табл. 2).

## Медикаментозная терапия дыхательных расстройств во время сна

Медикаментозная терапия не является основополагающей при явлениях обструктивного апноэ сна. Она должна рассматриваться лишь с позиции дополнительной терапии, в комбинации с другими вариантами базисной коррекции заболевания. Уместное сочетание базисной и медикаментозной терапии у пациентов СОАГС способно достоверно усилить положительный эффект от проводимого лечения.

**Алмитрин (Almitrine).** Алмитрин относится к группе лекарственных препаратов, способных увеличивать артериальный кислородный потенциал. В рандомизированном двойном слепом исследовании алмитрин в дозе 50 мг, принимаемый дважды в день ежедневно в течение 2 нед., улучшал оксигенацию крови во время сна, не изменяя при этом качество сна. Этот результат по окончании терапии поддерживался в течение 1 года. Тем не менее роль алмитрина в терапии пациентов СОАГС остается невыясненной, и потребуются дальнейшие исследования для установления механизмов воздействия этого интересного лекарственного средства. На сегодняшний день еще не определены ни дозировка, которую необходимо использовать, ни клиническая значимость основного побочного эффекта — перифери-

**Таблица 2**  
*Хирургические методы коррекции храпа и обструктивного апноэ сна*

Характер аномалии	Хирургические процедуры
Увеличение носового сопротивления вдыхаемому воздушному потоку	Носовая хирургия (реконструкция носовой перегородки, каутеризация, полипэктомия и редукция носовых раковин); радиочастотная редукция объема носовых раковин
Сужение в заднеглоточной зоне	Увало-палато-фаринго-пластика (УПФП) (классическая, увало-палато-фаринго-язычная пластика, транспалато-фаринго-пластика, лазерная увало-палато-пластика); радиочастотная редукция объема увало-палато-региона
Сужение в заднеязычной зоне	Корневая язычная редукция (лингво-пластика со срединной лазерной глосэктомией, лингво-пластика, глоспексия (частичная резекция языка с его уменьшением в переднем направлении), изолированная резекция корня языка с пластикой подъязычной кости и радиочастотной редукцией его объема); челюстно-лицевая хирургия (язычно-подъязычное вытяжение с миотомией подъязычной кости, максилло-мандибулярная остеотомия); трахеостомия

ческой нейроангиопатии, ассоциированной с использованием алмитрина [21].

**Протриптилин (Protriptyline).** В одиночном неконтролируемом исследовании *F.Series et al.* [22] выявил, что протриптилин в дозе 20 мг ежедневно улучшает ночное насыщение артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) у пациентов СОАГС. Возможный механизм положительного действия препарата следовал из подавления REM-сна. У всех пациентов отмечались сухость во рту, у 6 исследуемых из 11 обнаруживалась дизурия. В другом одиночном исследовании установлено, что протриптилин способен повышать дневные показатели напряжения артериальной крови кислородом ( $\text{PaO}_2$ ) и снижать уровень напряжения артериальной крови углекислотой ( $\text{PaCO}_2$ ). Побочные эффекты, о которых сообщали авторы, требовали прекращения терапии уже через 10 нед. у 4 из 14 исследуемых пациентов. Схемы длительной терапии протриптилином, учитывая побочные эффекты, а также ее влияние на длительность и качество жизни пациентов СОАГС, требуют более тщательной оценки [23].

**Медроксипрогестерона ацетат (Medroxyprogesterone acetate).** *J.Skatrud et al.* [24] сообщили, что медроксипрогестерон ацетат повышал показатели  $\text{PaO}_2$  и уменьшал величину  $\text{PaCO}_2$  во время глубокого и парадоксального сна у 5 из 17 исследуемых пациентов СОАГС с гиперкапнией. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании медроксипрогестерона ацетата, проведенного *F.R.Dolly et al.* [25], выявлено, что у 19 исследуемых пациентов с выраженной гиперкапнией не было значимого изменения в газовом составе артериальной крови при использовании препарата. Медроксипрогестерона ацетат у большинства исследуемых вызвал большое количество побочных эффектов, включая выраженную импотенцию у мужчин. В контексте сказанного клиническая роль медроксипрогестерона ацетата при терапии пациентов СОАГС является весьма ограниченной и спорной [25].

**Ацетазоламид (Acetazolamide).** У 5 исследуемых пациентов СОАГС ацетазоламид достоверно улучшал дневные показатели  $\text{PaO}_2$  и ночную  $\text{SaO}_2$ . Препарат не воздействовал на показатели  $\text{PaCO}_2$  во время сна у 2 из 5 пациентов. Отмеченные побочные эффекты — парестезии, нефролитиаз, ацидоз — ограничивают возможности использования препарата в терапии таких пациентов [24].

**Теофиллин (Theophylline).** В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании теофиллина при его внутривенном введении у 11 пациентов с гиперкапнией не происходили какие-либо достоверные изменения в параметрах газового состава артериальной крови как во время бодрствования, так и во время сна. Роль теофиллина в терапии пациентов СОАГС остается невыясненной [26].

**Снотворные средства.** Многие из пациентов СОАГС получают снотворные средства при предъявлении ими жалоб на расстройство сна. Вместе с тем

снотворные препараты не должны использоваться у таких больных, поскольку они приводят к снижению вентиляционного ответа и способствуют развитию как явлений апноэ, так и острой или хронической дыхательной преципитирующей недостаточности. У пациентов с нормокапнией в ряде исследований, но не во всех, использование препаратов бензодиазепинового ряда приводило к уменьшению длительности сна при одновременном снижении частоты и выраженности ночной гипоксемии. Таким образом, даже у пациентов СОАГС, получающих базовую терапию, снотворные средства должны использоваться с высокой степенью осторожности. Циклопирролон (*cyclopirrolone*), торговое название зопиклон (*zopiclone*), — снотворное средство небензодиазепиновой структуры. Взаимодействует с центральными рецепторами (подтипы омега-1 и омега-2) макромолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионофорного комплекса и не взаимодействует с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС. В ряде исследований было показано, что назначение зопиклона в дозе 7,5 мг в течение 7 дней пациентам СОАГС, получающим СРАР-терапию и имеющим высокую продолжительность парадоксального сна, приводило к нормализации сонного процесса, увеличивало продолжительность и качество сна, уменьшало сонливость и утомляемость в дневные часы [27].

**Ингибиторы серотонина.** В нескольких исследованиях было показано, что серотонин влияет на активность мышц-дилаторов как верхних дыхательных путей, так и диафрагмы. Это приводит к уменьшению просвета верхних дыхательных путей и воздухоносной возможности легких особенно во время парадоксального сна, когда чувствительность рецепторов мышц к серотонину максимальна.

**Флуоксетин (fluoxetine),** торговое название прозак (*Prozac*), — антидепрессант, производное пропиламина. Действие лекарства связано с избирательной блокированием обратного нейронального захвата серотонина. Флуоксетин является слабым антагонистом холино-, адрено- и гистаминовых рецепторов. В отличие от большинства антидепрессантов, флуоксетин не вызывает снижение функциональной активности постсинаптических  $\beta$ -адренорецепторов. В ряде исследований назначение 20 мг/день флуоксетина пациентам СОАГС достоверно уменьшало частоту апноэ-гипопноэ с  $57 \pm 9$  до  $34 \pm 6$  (*mean*  $\pm$  *SE*) без достоверного влияния на частоту пробуждений. Препарат повышал латенцию ко сну независимо от влияния на апноэ-гипопноэ сна и процентного уменьшения доли парадоксального сна. Несмотря на имеющиеся положительные эф-

факты применение этого лекарственного вещества у пациентов СОАГС остается спорным [28].

**Лекарственные средства для поддержания состояния бодрствования.** Существует несколько потенциальных причин того, что пациенты СОАГС, получающие адекватную СРАР-терапию и имеющие устойчивые показатели  $\text{SaO}_2$ , предъявляют жалобы на усталость и повышенную сонливость в течение дня. Во-первых, продолжительность сна и его поддержание при проведении СРАР-терапии у таких пациентов восстанавливается, но редко достигает нормальных величин. Во-вторых, разнообразные внешние причины, изменяющие вес тела пациента, его гигиену сна и когнитивную функцию, способны сильно изменить эффективность проводимой базисной терапии. Совокупность таких причин потребует проведения "вспомогательной" медикаментозной терапии, стимулирующей ЦНС, для поддержания состояния бодрствования. Исторически амфитамины являются тем классом веществ, которые принято относить к стимуляторам ЦНС. Однако использование амфитаминов в медицинских целях резко ограничено из-за их губительного действия на кардиореспираторную и центральную нервную системы.

**Модафинил (modafinil),** торговое название провигил (*Provigil*), — неамфитаминовый агонист центральных  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов с возможными допаминергическими эффектами и влиянием на 5-HT<sub>2</sub> рецепторы. В ряде исследований было показано, что модафинил повышает степень поддержания бодрствования, снижает сонливость и улучшает память пациентов. В 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании *Pack et al.* (2001) было достоверно показано, что назначение препарата в дозе 200 мг/день пациентам СОАГС, получающим СРАР-терапию и испытывающим дневную сонливость, позволяет устранить таковую без воздействия на частоту апноэ-гипопноэ сна и насыщение артериальной крови кислородом. Кроме того, отмечались положительные эффекты, связанные с усилением памяти и когнитивных функций у таких пациентов [29].

## Заключение

В период с 1995 г. по 2005 г. нами обследованы и пролечены 1 486 пациентов СОАГС различной степени тяжести. Наблюдаемую нами группу составили пациенты пульмонологического стационара и амбулаторные больные. Из 1 486 обследованных: 1) 25 % страдали хроническим обструктивным бронхитом, 2) 22 % имели патологию сердечно-сосудистой системы, 3) 53 % не имели четко сформулированного диагноза в связи с изменчивостью симптоматики и отсутствием четко очерченных патологических изменений.

Большинство пациентов (более 92 %) имели ожирение высокой степени, 40 % в ближайший 5-летний

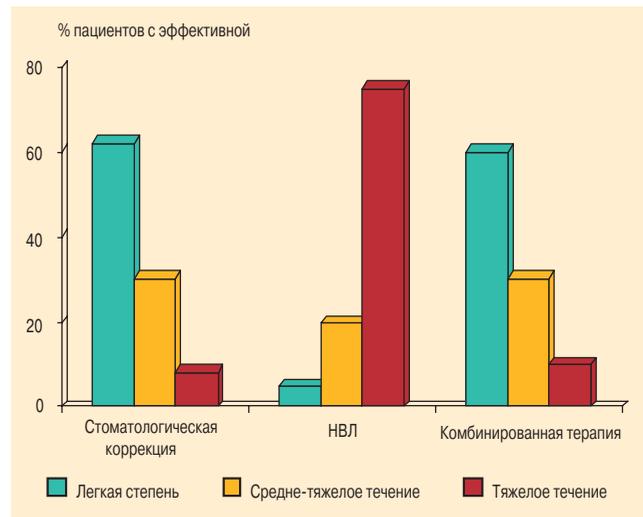


Рис. 7. Эффективность различных методов лечения пациентов СОАГС при различной степени тяжести заболевания

период перенесли инфаркт миокарда, у 12 % отмечались проходящие нарушения мозгового кровообращения. По результатам собственных исследований 67,8 % страдали СОАГС тяжелого течения, 23,2 % имели среднетяжелое течение заболевания и только у 9 % пациентов СОАГС имело легкое течение.

СРАР-терапия проводилась у 88 % пациентов, стоматологическая коррекция оказалась эффективной у 10 % больных, и только 2 % отказались от терапии. Комбинированная лекарственная терапия применялась у 67 % пациентов. Сравнительный анализ результатов проведения комбинированной и базисной терапии пациентов СОАГС свидетельствует об их высокой эффективности в течении длительного периода времени (рис. 7).

## Литература

1. *Jung R., Kuhlo W.* Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Progr. Brain Res.* 1967; 18: 141–159.
2. *Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D.* Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation and pickwickian syndrome. *Am. J. Med.* 1956; 21: 811–818.
3. *Rechtschaffen A., Kales A.* A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California at Los Angeles; 1968.
4. *Kuhlo W.* Sleep attacks with apnoe. The abnormalities of sleep. In: *Men. Proceedings. 15 European meeting electroencephalography.* Bologna; 1967. 205–207.
5. *Вейн А.М.* Медицина сна. *Тер. арх.* 1991; 4: 143–156.
6. *Bradley T.D., Floras J.S.* Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (12): 1671–1678.
7. *Bradley T.D., Floras J.S.* Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (13): 1822–1826.
8. *Lavie P.* Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population. *Sleep* 1983; 6: 312–318.
9. *Yong T., Palta M., Dempsey J. et al.* The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.

10. Kumano-Go T., Mikami A., Saganuma N. et al. Three components of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 57 (2): 197–203.
11. Pearce S, Saunders P. Obstructive sleep apnoea can directly cause death. *Thorax* 2003; 58 (4): 369.
12. Nakano H., Ikeda T., Hayashi M., Ohshima E. et al. Effects of body position on snoring in apneic and nonapneic snorers. *Sleep* 2003; 26 (2): 169–172.
13. Loubé D.I., Loubé A.A., Mitler M.M. Weight loss for obstructive sleep apnea: optimal therapy for obese patients. *J. Am. Diet. Assoc.* 1994; 94: 1291–1295.
14. Shneerson J. Managing sleep disorders. *Practitioner* 2003; 247 (1644): 231–235.
15. Davies R.J.O., Stradling J.R. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 509–514.
16. Strohl KP, Novak R.D., Singer W. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994; 17: 614–618.
17. Neill A.M., Angus S.M., Sajkov D., McEvoy R.D. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 199–204.
18. Haponik E., Smith P., Bohlman M. et al. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 221.
19. Sullivan C. E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airways pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
20. Sato K. Oral appliances used in treating obstructive sleep apnea syndrome — participation by otolaryngologists. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2003; 106 (2): 150–155.
21. Heijdra Y., Dekhuijzen P. Hypoxia, almitrine and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247–250.
22. Series F., Cormier V., La Forge J. Changes in day and in night time oxygenation with protriptyline in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989; 44: 275–279.
23. Brownell L.G., West P., Sweatman P. et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: A double blind trial. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1037–1042.
24. Skatrud J., Dempsey A. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of carbon dioxide retention. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983; 127: 405–412.
25. Dolly F.R., Block A.J. Medroxyprogesterone acetate in apnea: Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest*, 1983; 84: 394–398.
26. Ebden P., Vathenen A.S. Does aminophylline improve nocturnal hypoxia in patients with chronic airflow obstruction? *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 384–387.
27. Steens R.D. et al. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993; 16: 318–326.
28. Hanzel D.A., Proia N.G., Hudgel D.W. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416–421.
29. Black J. Modafinil has a role in management of sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 105–106.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-008.444-06:616.8-009.836