

*И.М.Воронин, А.М.Белов, А.Г.Чучалин*

## ФАКТОРЫ РИСКА ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ;  
Медицинский центр Управления делами при Президенте РФ, Москва

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают обструктивные нарушения дыхания во время сна (ОНДС). Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена, влияет на качество жизни и есть все основания полагать, что ОНДС повышают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В ряде исследований было показано, что храп и синдром обструктивного апноэ и гипопноэ во время сна (СОАГС) могут способствовать развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушениям сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозговому инсульту. Поэтому понимание причин, предрасполагающих к возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, имеет не только научное, но и практическое значение.

ОНДС согласно современным представлениям включают в себя СОАГС, синдром повышенного сопротивления ВДП, который, однако, выделяется не всеми исследователями, и привычный храп (от англ. — *primary snoring*). Под СОАГС понимают клинический синдром, характеризующийся преходящими эпизодами обструкции ВДП во сне, во время которой наблюдаются прекращение (апноэ) и/или уменьшение (гипопноэ) воздушного потока дыхания, гипоксемия, нередко сопровождающаяся гиперкапнией, колебания внутригрудного давления и повторяющиеся реакции ЭЭГ-активации, которые нарушают структуру сна и вызывают избыточную дневную сонливость. Синдром повышенного сопротивления ВДП проявляется повышенным сопротивлением дыхательному потоку с необходимостью приложения чрезмерных дыхательных усилий во время сна, что также индуцирует частые реакции ЭЭГ-активации, фрагментирующие сон. Под привычным храпом подразумевают не осложненный звуковой феномен. Однако, на наш взгляд, его клиническое значение еще предстоит уточнить.

Патофизиологические механизмы ОНДС многочисленны и до конца не изучены. Необходимо отметить,

что во время сна у здоровых лиц в результате снижения тонуса мышц глотки и изменения механики дыхания происходит физиологически безопасное повышение сопротивления ВДП [30,43]. Но у пациентов с ОНДС наблюдается частичный или полный коллапс глотки, проявляющийся храпом, апноэ и гипопноэ. Наиболее часто обструкция ВДП локализуется на уровне ротоглотки, между хоанами и эпиглоттисом, в наиболее податливом сегменте глотки. Установлено, что состояние ВДП во время сна определяется исходным диаметром глотки, функциональным состоянием мышечного аппарата глотки, уровнем давления в трахее и бронхах во время вдоха и центральной регуляцией дыхания. Следовательно, различная патология, трансформирующая любой из этих компонентов, может привести к развитию ОНДС.

К ним прежде всего относятся факторы, уменьшающие исходный калибр ВДП, которые подробно будут рассмотрены ниже. Активность глоточной мускулатуры детерминируется химической и парасимпатической стимуляцией, давлением в ВДП и барорецепторной реактивностью [9]. На начальных стадиях ОНДС изменение перечисленных параметров в условиях коллапса ВДП является мощным стимулом для повышения инспираторной тонической и фазической активности мышц — дилататоров глотки. Но в связи с чрезмерным объемом работы [53,54] в конечном итоге наступают их дистрофия и дисфункция [60,70]. Кроме того, дыхание через суженные ВДП формирует избыточное отрицательное давление в ВДП, которое на фоне ослабления контрактильной способности мышц, дилатирующих глотку, согласно принципу Бернулли, создает эффект "присасывания" и увеличивает вероятность коллапса ВДП. Немаловажное значение в патогенезе ОНДС имеют дефекты локальных и центральных механизмов регуляции дыхания, которые наблюдаются у пациентов с ОНДС в сравнении со здоровыми обследуемыми. Так, в литературе имеются сообщения об изменении при СОАГС состояния механорецепторов глотки [13,49], периферической и цент-

ральной хемо- и барорецепторной чувствительности и реактивности [12,38,39,49], а также о десинхронизации физической и тонической активности глоточной мускулатуры, диафрагмы и мышц грудной клетки [27].

Одним из главных факторов риска ОНДС считается избыточный вес, определяемый как индекс массы тела ( $ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2$ ) более  $27 \text{ кг} / \text{м}^2$  или как превышение идеального веса более чем на 20%. Этот вывод сделан на основании того, что среди больных с ОНДС преобладают тучные люди. Например, среди 1000 пациентов с СОАГС Стенфордской клиники расстройств сна более 2/3 имели вес, превышающий 130% от должного [22]. При статистической обработке результатов в многочисленных исследованиях выявлялись положительные корреляции между степенью ожирения и тяжестью ОНДС. Так, при множественном регрессионном анализе было установлено, что ИМТ является в 2 раза более сильным предиктором ОНДС, чем мужской пол и возраст [3]. По данным *T. Yang и соавт.* [85], повышенный ИМТ ассоциируется с 4-кратным увеличением риска развития СОАГС. Но решающим доказательством роли ожирения в патогенезе ОНДС являются исследования, по данным которых снижение веса на 31–47% сопровождается уменьшением числа апноэ и гипопноэ на 89–98% [26,57]. Причем это проявляется не только уменьшением апноэ и гипопноэ, но и статистически достоверным понижением одного из главных маркеров обструкции ВДП — повышенного назофарингеального сопротивления [78].

Считается, что ожирение способствует структурным и функциональным изменениям ВДП, которые предрасполагают к возникновению ОНДС. Так, по данным компьютерной томографии (КТ) [68,76] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8,65] увеличение количества перифарингеальной жировой клетчатки у пациентов с СОАГС непосредственно уменьшает диаметр глотки. Определенную роль в сужении ВДП играет утолщение и удлинение мягкого неба [68]. Еще одним патогенетическим механизмом является внешняя компрессия глотки подкожными жировыми отложениями в области шеи. В опытах на животных было показано, что при наложении груза на переднюю поверхность шеи у анестезированных и лежащих на спине кроликов наблюдается существенное увеличение сопротивления ВДП [35]. Кроме того, окологлоточные жировые отложения изменяют геометрию ВДП. При проведении КТ [68] и МРТ [66] было установлено, что пациенты с СОАГС и ожирением в отличие от рандомизированных по ИМТ лиц без СОАГС имеют эллипсоидную форму просвета ВДП с длинной осью, ориентированной в переднезаднем направлении. У здоровых обследуемых эта ось расположена поперечно, а у лиц с храпом, но без апноэ геометрия ВДП занимает промежуточное положение.

Влияние избыточного веса на функцию ВДП в основном сводится к тому, что уменьшение легочных дыхательных объемов, которое наблюдается при ожирении из-за понижения экскурсии живота и гру-

ди, способствует дальнейшему понижению давления в ВДП [28,67]. Кроме того, жировая инфильтрация мышц глотки может напрямую снижать их контрактильность.

Еще одним механизмом, участвующим в развитии ОНДС при ожирении, может быть нарушение центральной регуляции дыхания. Считается, что в основе часто встречающихся у данных пациентов гиповентиляции и периодического дыхания находится снижение активности и нестабильность респираторных нейронов головного мозга [87]. В литературе также имеются данные о нарушении при ожирении центральной и периферической хемочувствительности и реактивности во время бодрствования. Хотя данные, полученные в различных исследованиях, противоречивы [12,38,39].

Тесно связаны с ожирением такие факторы риска ОНДС, одновременно выступающие в качестве клинических маркеров этого состояния, как увеличение окружности шеи и центральный (или абдоминальный) тип ожирения. Их патогенетическая роль понятна из сказанного выше [85].

Следующим по значению фактором риска считается мужской пол. Данное заключение было сделано на основании того, что ОНДС преимущественно встречаются у мужчин. Среди пациентов сомнологических клиник соотношение мужчин и женщин с СОАГС составляет 7:1 и 8:1 [5,18,23], а в популяционных выборках — 2:1 и 3:1 [63,85]. Однако причины этого до сих пор неясны, так как результаты исследований, посвященных изучению этого феномена, разноречивы. Например, *D. Hate и соавт.* [83] в одной из работ сообщили, что у здоровых мужчин отмечается статистически достоверное повышение сопротивления ВДП во время бодрствования в сравнении со здоровыми женщинами. Однако в его же недавнем исследовании указанные факты не нашли своего подтверждения. При электромиографии во время бодрствования авторы обнаружили более высокую активность *m.genioglossal* у женщин и предположили, что это может способствовать большей стабильности ВДП во время сна [61].

Тем не менее при сравнении рандомизированных по ИМТ, окружности талии и груди пациентов обоего пола было обнаружено, что половые различия при ОНДС не зависят от веса обследуемых и что более тяжелый СОАГС при прочих равных условиях наблюдается у мужчин [48]. Поэтому было высказано предположение, что причиной указанных отличий может быть повреждающее действие мужских и протекторное влияние женских половых гормонов [15,34]. С этой гипотезой согласуется тот факт, что распространенность ОНДС среди женщин существенно нарастает после наступления менопаузы [6]. Однако при сравнении женщин, находящихся в пре- и постменопаузе, *S. Guilleminault и соавт.* [24] установили, что последние имеют более выраженные структурные изменения ВДП и больший вес. Таким образом, в настоящее время полагают, что половые

различия при ОНДС обусловлены половыми особенностями в локальном распределении жира и морфофункциональными характеристиками ВДП. На наш взгляд, в качестве еще одной причины указанных различий может выступать большая интенсивность курения и употребления алкоголя среди мужчин.

В многочисленных исследованиях было показано, что ОНДС нарастают по мере увеличения возраста. До начала 90-х годов признавалась положительная монотонная зависимость распространенности и тяжести ОНДС от возраста больных [1,6,14,36].

В последние годы данное положение признается верным только у людей молодого и среднего возраста. В отношении распределения ОНДС в пожилом и старческом возрасте сохраняются некоторые неясности. Усиление частоты и выраженности ОНДС в старших возрастных группах ранее обосновывалось тем, что в некоторых исследованиях были замечены морфологические и физиологические предпосылки для появления ОНДС. Во-первых, у здоровых пожилых людей старше 60 лет достоверно чаще наблюдаются понижение и большая вариабельность минутной вентиляции, что предрасполагает к появлению периодического дыхания и более продолжительным эпизодам частого поверхностного дыхания (от англ. — *rapid shallow breathing*) [36,72,79,80]. Интересно, что *E.T.Shore и соавт.* [72] при сравнении респираторных показателей во время сна у лиц в возрасте  $75,8 \pm 6,1$  и  $24,8 \pm 3,8$  года обнаружили удлинение времени вдоха, более высокие значения минутной вентиляции и более низкую частоту дыхательных движений. Аналогичные изменения этих параметров наблюдаются при ОНДС. Поэтому до сих пор неясно, является ли это следствием более поверхностного сна, или это обусловлено понижением контроля над дыханием со стороны центральной нервной системы, или, наконец, это связано с субклинической обструкцией ВДП.

Во-вторых, в ранних работах у пожилых людей были выявлены структурно-функциональные изменения ВДП, предрасполагающие к появлению их обструкции во время сна. Так, в сравнении с молодыми обследуемыми сообщалось об уменьшении диаметра глотки [10], расстояния между подъязычной костью и нижней челюстью [44] и об увеличении сопротивления ВДП, хотя не исключалось, что последнее было обусловлено избыточным весом [83]. В дальнейшем были опубликованы противоположные данные. Например, *C.Burger и соавт.* [11] при обследовании 30 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет не обнаружили понижения активности мышц, дилатирующих глотку, различий в размерах ВДП и повышенной склонности к развитию коллапса по мере увеличения возраста. Увеличение сопротивления ВДП было характерно для мужчин, а также женщин, находящихся в менопаузе, и не коррелировало с ОНДС. Похожий результат получили *J.Stauffer и P.Levy* [42,73] при сравнении рандомизированных по половому составу, ИМТ и тяжести ОНДС групп пациентов старше и моложе 65 лет.

В работах, выполненных в последние годы показано, что распространенность и тяжесть ОНДС прогрессивно увеличиваются после 30 лет и максимальные значения наблюдаются в возрасте 45–64 лет. После 65 лет происходит снижение частоты и выраженности ОНДС [2,85]. Но представляет интерес точка зрения *D.Bliwise и соавт.* [3], по мнению которых распределение ОНДС в разных возрастных группах подчиняется более сложному закону. Они считают, что имеются 2 типа ОНДС. Первый тип, для которого характерны крайне тяжелый СОАГС, выраженное ожирение и серьезные сердечно-сосудистые осложнения, имеет максимальную распространенность в возрасте 50–55 лет. Пациенты с этим типом, как правило, имея меньшую продолжительность жизни, как бы "облегчают" течение ОНДС в пожилой популяции. Второй тип, при котором симптомы выражены слабо или умеренно и отсутствуют тяжелое ожирение и кардиоваскулярные расстройства, монотонно увеличивается с возрастом [4].

В последние годы большой интерес вызывает генетический аспект ОНДС. Одним из первых о семье из нескольких человек, имеющих тяжелый СОАГС, сообщили в 1978 г. *K.Strohl и соавт.* [75]. В 1986 г. *C.Guilleminault* [21] опубликовал наблюдение о наличии у нескольких поколений одной семьи аномально узких ВДП и выраженного СОАГС. В последнее 10-летие было проведено несколько больших исследований, в которых убедительно доказана возможность наследования ОНДС [25,62,84]. Сейчас установлено, что у лиц с тремя и более родственниками, имевшими СОАГС, риск появления ОНДС в 3,7 раза выше, чем у лиц без подобной наследственности [64]. Очевидно, что наследование при ОНДС может осуществляться через передачу предрасположенности к ожирению, наследование анатомически узких ВДП и челюстно-лицевых аномалий [25,45]. В многочисленных исследованиях у пациентов с СОАГС при проведении цефалометрии, КТ и МРТ были выявлены врожденные особенности ВДП, создающие условия для их для коллапса или сужения, даже при отсутствии ожирения. В этих исследованиях обнаружены уменьшение диаметра глотки, удлинение мягкого неба, увеличение языка, низкое расположение подъязычной кости, ретро- и микрогнатия [20,51,71]. Отдельно следует отметить патогенез ОНДС при часто встречающихся на практике аномалиях развития нижней челюсти. В этих случаях главным неблагоприятным фактором является смещение языка кзади, в результате чего происходит уменьшение и закрытие просвета ротоглотки во время сна. Поскольку нижнечелюстные аномалии являются врожденной патологией, то у таких пациентов нередко выявляется недостаточная активность мышц, дилатирующих глотку [40].

Но наиболее убедительным аргументом в пользу возможности наследования ОНДС является сочетание СОАГС с множественными врожденными аномалиями развития. Так, тяжелый СОАГС описан в структуре таких наследственных болезней, как син-

дромы Марфана [16], Робина [17], Тричера-Коллинза [33,34] и Крузона [31]. Кроме перечисленного выше, уменьшение калибра ВДП наблюдается при атрезии хоан [71] и краниофасциальном дизостозе [40,71].

В детском возрасте ОНДС зачастую связаны с гипертрофированными аденоидами и миндалинами [56,74]. Причем нередко при достижении 4-5 летнего возраста одновременно с регрессией аденоидов наблюдается исчезновение ОНДС. К более редким причинам ОНДС относят увеличение щитовидной железы [19], микседему [55], акромегалию [59], мукополисахаридоз [58] и новообразования, извне сдавливающие глотку [29,47,86].

Частой причиной развития ОНДС является нарушение носового дыхания. В экспериментах было показано, что окклюзия носа или анестезия его слизистой у здоровых людей во время сна ведут к появлению множественных апноэ, реакций ЭЭГ-активации и чрезмерному числу пробуждений [52,77,82]. На практике было замечено, что ОНДС появляются или усугубляются при сезонных обострениях ринитов [46], искривлении носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин и полипах носа [41]. Патогенез ОНДС при расстройствах дыхания через нос сводится к появлению турбулентных потоков воздуха и формированию в ВДП более низкого давления, что, как указывалось выше, способствует их коллапсу. Кроме того, дыхание через рот во время сна, которое часто наблюдается у пациентов с патологией носового дыхания, может понижать активность мышц-дилататоров глотки [50].

К факторам риска ОНДС также относят злоупотребление алкоголем и табакокурение. В ряде исследований было показано, что этанол увеличивает число и продолжительность эпизодов обструкции глотки [32,69]. Полагают, что этот эффект реализуется через уменьшение активности и чувствительности глоточной мускулатуры к гипоксии и гиперкапнии, а также путем угнетающего воздействия на центральную нервную систему [7,37].

Схожим с этанолом эффектом обладает табакокурение. В работе *D.W. Wetter и соавт.* [81] было показано, что курение является независимым дозозависимым фактором риска храпа и СОАГС. Авторы полагают, что никотин обладает преимущественно центральным действием, вызывающим нестабильность дыхательного центра и нарушение регуляции функционирования глоточной мускулатуры.

Таким образом, простое перечисление причин развития ОНДС показывает пересечение профессиональных интересов врачей различных специальностей. В лечение пациентов с ОНДС должны принимать участие отоларингологи, стоматологи, эндокринологи, хирурги, генетики, пульмонологи и невропатологи. Только путем их тесного взаимодействия можно достичь индивидуального подхода в профилактике и лечении ОНДС в каждом конкретном случае.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Mason W., Messin S.* Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep* 1981; 4: 283-291.
2. *Bixler E.O., Vgontzas A.N., Have T.T. et al.* Effects of age on sleep apnea in men. 1. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 144-148.
3. *Bliwise D., Feldman D., Bliwise N. et al.* Risk factors for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 132-141.
4. *Bliwise D.* Normal aging. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. 26-39.
5. *Block A.J., Boysen P.G., Wynne J.W. et al.* Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 513-517.
6. *Block A.J., Wynne J.W., Boyson P.G.* Sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1980; 69: 75-79.
7. *Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L. et al.* Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 156-161.
8. *Bradley T., Brown I., Grossman R. et al.* Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1327-1331.
9. *Brouillette R.T., Thach B.T.* Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 801-808.
10. *Brown I.G., Zamel N., Hoffstein V.* Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *Ibid.* 1986; 61: 890-895.
11. *Burger C.D., Stanson A.W., Sheedy P.F. et al.* Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 846-852.
12. *Burki N., Baker R.* Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Ibid.* 1984; 129: 538-543.
13. *Cala S.J., Sliwinsky P., Cosio M.G., Kimoff R.J.* Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2618-2626.
14. *Caskadon M.A., Dement W.C.* Respiration during sleep in the aged human. *J. Gerontol.* 1981; 36: 420-423.
15. *Cistilli P.A., Grunstein R., Sullivan C.E.* Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 530-532.
16. *Cistilli P.A., Sullivan C.E.* Sleep apnea in Marfan's syndrome: increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995; 108: 631-634.
17. *Cozzi F., Fierro A.* Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 836-843.
18. *Crocker B.D., Olson L.G., Saunders N.A. et al.* Estimation of the probability of the disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 14-18.
19. *Deegan P.C., McNamara V.M., Morgan W.E.* Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 500-502.
20. *Ferguson K.A., Ono T., Lowe R. et al.* The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995; 108: 375-381.
21. *Guilleminault C., Powell N., Heldt G., Riley R.* Small upper airway in near miss SIDS infants and their families. *Lancet* 1986; 1: 402-407.
22. *Guilleminault C., Dement W.C.* Sleep apnea syndromes and related disorders. In: Willams R., Karacan I., Moore C., eds. Sleep disorders: diagnosis and treatment. New York: Wiley; 1988. 47-71.
23. *Guilleminault C., Qeura-Salva M.A., Partinen M., Jamieson A.* Women and the obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 93: 104-109.
24. *Guilleminault C., Stoohs R., Kim Y.-D. et al.* Upper airway sleep disordered breathing in women. *Ann. Intern. Med.* 1988; 122: 493-501.
25. *Guilleminault C., Partinen M., Hallman K. et al.* Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1275-1282.

26. Harman E., Wynne I., Block A. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Ibid.* 1982; 82: 291-294.
27. Hiland R.H., Hutcheon M.A., Perl A. et al. Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 180-185.
28. Hoffstein V., Zamel N., Phillipson E. Lung volume depended changes in the pharyngeal area in patients with obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1984; 130: 175-178.
29. Hoijer U., Ejnell H., Hedner J. Obstructive apnea in patients with pharyngeal tumors. *Acta Oto-laryngol.* 1992; 112: 138-143.
30. Hudgel D.W., Martin R.J., Johnson B., Hill P. Mechanisms of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1982; 56: 133-137.
31. Hui S., Yung-Kwok W., Kew J. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in a family with Crouzon's syndrome. *Sleep* 1998; 21: 298-303.
32. Issa F.G., Sullivan C.E. Alcohol, snoring, and sleep apnea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 353-359.
33. Johnson C., Taussig L.N., Koopmann C. et al. Obstructive sleep apnea in Treacher-Collins syndrome. *Cleft. Palate* 1981; 18: 39-44.
34. Johnson M.W., Anch A.M., Remmers J.E. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a women by exogenous androgen administration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1023.
35. Koenig J., Thach B. Effects of mass loading on upper airway. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2294-2299.
36. Krieger J., Maugin P., Kurtz D. Les modifications respiratoires au cour du sommeil du sujet age normah. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1980; 10: 175-185.
37. Krol R.C., Knuth S.L., Barlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 247-250.
38. Kronenberg R., Gabel R., Severinghaus J. Normal chemoreceptor function in obesity before and after bypass surgery to force weight reduction. *Am. J. Med.* 1975; 59: 349-353.
39. Kunimoto E., Kimura H., Tatsumi K. et al. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93: 968-973.
40. Lauritzen C., Lilja J., Jarlstedt J. Airway obstruction and sleep apnea in children with craniofacial abnormalities. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 77: 1-5.
41. Lavie P., Zomer J., Eliaschar F. et al. Excessive daytime sleepiness and insomnia associated with deviated nasal septum and nocturnal breathing disorders. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108: 373-377.
42. Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996; 19: 29-38.
43. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Leburn R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 701-705.
44. Maltais F., Carrier G., Cormier Y., Series F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax* 1991; 46: 419-423.
45. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 174-178.
46. McNicolas W.T., Tarlo S., Cole P. et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 625-626.
47. Metersky M.L., Castriotta R.J., Elnaggar A. Obstructive sleep apnea due to a carotid body paraganglioma. *Sleep* 1995; 18: 53-54.
48. Millman R.P., Carlisle C.C., McGarvey S.T. et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-366.
49. Montserrat J.M., Kosmas E.N., Cosio M.G., Kimoff R.J. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 988-993.
50. Moricawa S., Safar P., DeCarlo J. Influence of the headjaw position upon upper airway potency. *Anaesthesia* 1981; 22: 265-270.
51. Nelson S., Hans Y. Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers. *Chest* 1997; 111: 154-162.
52. Olsen K.D., Kern E.B., Westbrook P.R. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981; 89: 804-810.
53. Onal E., Lopata M., O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal EMG responses to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50: 1052-1055.
54. Onal E., Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 676-680.
55. Orr W.C., Males J.L., Imes N.K. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am. J. Med.* 1981; 70: 1061-1066.
56. Orr W.C., Martin R.J. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 990-992.
57. Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann. Surg.* 1984; 199: 112-115.
58. Perks W.H., Cooper R.A., Bradbury S. et al. Sleep apnea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980; 35: 85-91.
59. Perks W.H., Horrocks P., Cooper R.A. et al. Sleep apnea and acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 527-532.
60. Petrof B.J., Pack A.I., Kelly A.M. et al. Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 1746-1752.
61. Popovic R.M., White D.P. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 725-731.
62. Redline S., Tosteson T., Tishler P.V. et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 440-444.
63. Redline S., Kump K., Tishler P.V. et al. Gender differences in sleep-disordered breathing in a community-based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 722-726.
64. Redline S., Tishler P.V., Tosteson T.R. et al. The familial aggregation of obstructive sleeps apnea. *Ibid.* 1994; 151: 682-687.
65. Rivolin J., Hoffstein V., Kalbfleisch J. et al. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 355-360.
66. Rodenstein O., Dooms G., Thomas Y. et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
67. Rubinstein I., Hoffstein V., Bradley T. Lung volume related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 344-351.
68. Schwab R., Geftter W., Hoffman E. et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1385-1400.
69. Scrima L., Broudy M., Nay K.M., Cohn M.A. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion. *Sleep* 1982; 5: 318-328.
70. Series F., Simoneau J.-A., St. Pierre S. et al. Characteristics of the genioglossal and muscles uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1870-1874.
71. Shafer M.E. Upper airway obstruction and sleep disorders in children with craniofacial abnormalities. *Clin. Plast. Surg.* 1982; 9: 555-567.
72. Shore E.T., Milman K.P., Silage D.A. et al. Ventilatory and arousal patterns during sleep in normal young and elderly subjects. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1607-1615.
73. Stauffer J.L., Zwillich C.W., Cadieux R.J. et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 623-627.
74. Stradling J.R., Thomas G., Warley A.R.H. et al. Effect of adenotonsilectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335: 249-253.

75. Strohl K., Saunders N.A., Feldman N.T., Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 969–973.
76. Suratt P., Dee P., Atkinson R. et al. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 487–492.
77. Suratt P.M., Turner B.L., Wilhoit S.C. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324–329.
78. Suratt P., McTier R., Findley L. et al. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1987; 92: 631–637.
79. Tobin M.J., Sackner M.A. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Ibid.* 1983; 84: 202–293.
80. Webb P. Periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1974; 37: 899–903.
81. Wetter B.W., Young T.B., Bidwell T.R. et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2219–2224.
82. White D.P., Cadieux R.J., Lombard R.M. et al. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 927–975.
83. White D.P., Lombard R.M., Cadieux R.J., Zwillich C.W. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 365–371.
84. Witting R.M., Zorick F.R., Roehrs T.A. et al. Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp. Med.* 1988; 36: 13–15.
85. Yang T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
86. Zorick F., Roth T., Kramer M., Flessa H. Exacerbation of upper airway sleep apnea by lymphatic lymphoma. *Chest* 1980; 77: 689–690.
87. Zwillich C., Sutton F., Pierson D. et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 1975; 59: 343–348.

Поступила 21.03.2000

© ФИСЕНКО В.П., 2003

УДК 616.24–036.12–085.234

В.П.Фисенко

## ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА) — НОВЫЙ М-ХОЛИНОБЛОКАТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В последние 15–20 лет отмечается неуклонный рост заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Принято считать, что ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока (ОВП), которое не является полностью обратимым [14]. Важно отметить, что ОВП обычно прогрессирует и сопровождается нарушениями реакции дыхательных путей на повреждающие стимулы, которые приводят к поражению мелких бронхов и деструкции паренхимы легких. ОВП проявляется снижением вентиляционной функции легких, в том числе уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [14]. Частота заболеваемости ХОБЛ имеет тенденцию к возрастанию: с 1965 по 1998 г. она выросла на 163%. По данным ВОЗ, в 2000 г. в мире насчитывалось 2,74 млн пациентов с ХОБЛ. В связи с этим очевидна необходимость поиска и создания новых эффективных лекарственных средств, способных устранять основные проявления ХОБЛ.

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ХОБЛ, особое место занимают бронхолитические средства. Они создают условия, при которых дыхание у пациентов с ХОБЛ становится менее напряженным, уменьшается одышка [5]. В качестве средств, устраняющих и предотвращающих бронхоспазм при ХОБЛ, используют м-холиноблокаторы, агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, теofilлин [1–3],

оказывающие влияние на бронхи за счет разных механизмов действия. Вместе с тем м-холиноблокаторы являются средствами выбора при ХОБЛ, причем во многих случаях эти вещества по эффективности превосходят  $\beta_2$ -адреномиметики [6,7].

Известно, что в регуляции тонуса гладкомышечных элементов (ГМЭ) бронхов принимают участие парасимпатические нервные окончания, выделяющие ацетилхолин, стимулирующий м-холинорецепторы (ХР), что приводит к повышению тонуса ГМЭ [2–4]. Увеличение активности холинергической иннервации может быть одним из элементов, обуславливающих прогрессирование ХОБЛ [6,17]. В настоящее время выделены 5 подтипов м-ХР ( $m_1$ – $m_5$ ), которые представлены как в ЦНС, так и в периферических тканях [8].  $m_2$ - и  $m_4$ -ХР сопряжены с  $G_{\alpha 1a1}$ -белком, стимуляция этих ХР приводит к ослаблению активности аденилатциклазы, для  $m_2$ -ХР также характерна способность "закрывать"  $K^+$ -каналы в предсердиях.  $m_1$ -,  $m_3$ - и  $m_5$ -ХР связаны с  $G_{q11}$ -белком и стимулируют активность фосфолипазы  $C_{\beta}$ , что вызывает изменения содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [20].  $m_1$ -ХР представлены в парасимпатических ганглиях, локализованных в легочной ткани и эндотелии сосудов. Стимуляция  $m_1$ -ХР облегчает ганглионарную передачу, способствует высвобождению ацетилхолина из постганглионарных парасимпатических нервных окончаний, который вызывает спазм ГМЭ бронхов. Кроме того, отмечают увеличение секреции желез