

14. Martin T.R., Goodman R.B. The role of lung mononuclear cells in Asthma // Immunol. Allergy Clin. North Am.— 1990.— Vol.10, Pt 2.— P.295—308.
15. Razzouk H. Allergisches Asthma in Hochgebirgsklimat // Atemwegs Lungenkrankh.— 1987.— Bd 13, № 1.— S.8—12.

16. Scold C.M., Eklund A., Hallden G., Hed I. Different cell surface and phagocytic properties in mononuclear phagocytes from blood and alveoli // APMIS.— 1990.— Vol.98.— P.414—422.

Поступила 04.05.94.

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24—008.444—07:616.12—008—07

А.Д.Пальман, Т.С.Елигулашвили

ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АПНОЭ ВО СНЕ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета, отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ ММА им. И.М.Сеченова

Апноэ — это дыхательная пауза во время сна длительностью более 10 секунд [3,5,20,51]. Частота таких эпизодов 5 и более за 1 час [3,5,20] или 30 и более за 7 часов сна [20] определяется как синдром апноэ во сне. Выделяют три типа апноэ: обструктивное, центральное и смешанное. Обструктивное апноэ вызывается закрытием верхних дыхательных путей во время вдоха; центральное связано с недостатком центральных респираторных стимулов и прекращением дыхательных движений; смешанное апноэ представляет собой комбинацию предыдущих вариантов [2,3,4,5,7,20,51].

Синдром апноэ во сне первоначально привлек внимание врачей своими сердечно-легочными осложнениями. В клинической картине, описанной C.S.Burwell et al. (1956) как “синдром Пиквика”, доминировали признаки правосторонней недостаточности, альвеолярной гиповентиляции, полицитемии и дневной сонливости [19]. Открытие в дальнейшем специфических вентиляционных нарушений и характеристизующихся повторными остановками дыхания [7,23], привело к новому пониманию синдрома Пиквика и концепции синдрома апноэ во сне [25]. В настоящее время выявлено, что синдром апноэ во сне не всегда представлен клинической картиной, описанной C.S.Burwell. Дыхательные нарушения во время сна могут в течение многих лет проявляться лишь шумным храпом и только под влиянием не до конца понятных пока факторов у части пациентов приводят к появлению клинической формы, описываемой как синдром Пиквика [5,31].

Наиболее распространенными являются синдромы обструктивного или смешанного апноэ во сне, в клинической картине которых существенное место нередко занимают нарушения легочной гемодинамики.

У больных с синдромом обструктивного апноэ во сне наблюдаются циклические колебания давления в легочной артерии. Во время эпизода апноэ легочное артериальное давление возрастает [4,8,9,10,13,24,26—28,43,49,57], причем систолическое увеличивается больше, чем диастолическое [13]. Это происходит в два этапа: постепенное увеличение в течение первых двух третей апноэ и резкий подъем его в конце [28]. Максимальная величина давления в легочной артерии наблюдается сразу после окончания апноэ [9,13,27,28,43,46]. После нормализации легочной вентиляции давление постепенно возвращается к исходному уровню [13,26].

Во время эпизода обструктивного апноэ давление заклинивания в легочных капиллярах также увеличивается [10,27], причем может достигнуть величины, достаточной, чтобы вызвать отек легких у некоторых пациентов [10].

Подъем давления в легочной артерии во время эпизодов обструктивного апноэ многими авторами объясняется в первую очередь за счет развивающихся в этот момент газовых изменений — гипоксемии и гиперкапнии [4,9,10,13,21,34,43,50,52,54,57]. Во время эпизода

апноэ развивается гипоксическая вазоконстрикция, а при возобновлении вентиляции частота сердечных сокращений и сердечный выброс резко возрастают, приводя к максимальному подъему давления в легочной артерии [45].

По мнению других исследователей, гипоксия сама по себе не приводит к повышению давления в легочной артерии во время эпизодов обструктивного апноэ [29], а для возникновения при этом циклической легочной гипертензии важное значение могут иметь колебания внутригрудного давления во время неэффективных дыхательных попыток и другие механизмы [29,47]. Этому противоречат данные J.S.Schroeder et al. (1978), свидетельствующие о том, что во время эпизодов центрального апноэ давление в легочной артерии также возрастало [43].

В свете вышесказанного представляет интерес исследование T.Podszus et al. (1990, 1991), показывающее, что во время центрального компонента смешанного апноэ давление в легочной артерии практически не изменяется, несмотря на падение сатурации кислорода. Возрастание давления в легочной артерии происходит лишь во время обструктивной фазы, причем это повышение коррелирует с длительностью обструктивного компонента. Авторами был сделан вывод, что повышение давления в легочной артерии в первую очередь связано с факторами, сопровождающими обструкцию (эквивалент маневра Мюллера), а гипоксемия в одиночку не ведет к повышению легочного артериального давления во время эпизода апноэ [35,36].

Однако описанные изменения давления в легочной артерии могут не достаточно точно отражать реальную картину изменений легочной гемодинамики. В приведенных исследованиях измерялось внутрисосудистое давление, находящееся под влиянием изменений внутригрудного давления, сопровождающих обструктивное апноэ [10,24,31,44,47,49].

Более объективным параметром является трансмуральное давление (разница между внутрисосудистым и внутригрудным давлением), так как представляет истинное давление, которое вынужден преодолевать правый желудочек [31]. J.Krieger et al. (1991) установили, что трансмуральное давление уменьшается в начальной части и увеличивается в конечной части эпизода обструктивного апноэ. Авторами было высказано предположение, что трансмуральное давление первоначально снижалось за счет урежения сердечных сокращений и уменьшения сердечного выброса, затем увеличивалось в конечной части за счет гипоксической вазоконстрикции. После возобновления дыхания возрастание частоты сердечных сокращений и сердечного выброса на фоне сохраняющейся гипоксической вазоконстрикции ведут к дальнейшему увеличению давления в легочной артерии [31]. Похожие данные были получены O.Marrone et al. (1989), показавшими, что на всем протяжении обструктивного

апноэ трансмуральное давление возрастало [53]. В обоих исследованиях изменения трансмурального давления коррелировали с сатурацией кислорода.

Таким образом, правожелудочковая постаназука во время эпизодов обструктивного апноэ возрастает. Вероятно, изменения легочного артериального давления во время обструктивного апноэ представляют собой результат взаимодействия многих факторов, включая изменения внутригрудного давления, гипоксическую вазоконстрикцию и изменения сердечного выброса [31].

Хроническая легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность считаются одним из основных осложнений синдрома обструктивного апноэ во сне [1—4,7,55,57]. Ранние исследования обнаружили высокую встречаемость (59%) легочной гипертензии в состоянии бодрствования у пациентов с синдромом апноэ во сне. Однако эти результаты были получены в маленькой группе, выбранной из большой популяции [43]. В более поздних работах было показано, что повышенное давление в легочной артерии в состоянии бодрствования встречается приблизительно у 20% таких больных [14,31,38,48]. Клинически значимая правосердечная недостаточность встречается у 12% больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [42], частота же дисфункции правого желудочка диагностируется значительно чаще, достигая, по данным некоторых авторов, 60% всех случаев [17,47]. С другой стороны, у многих больных длительность и глубина ночной гиповентиляции и гипоксемии оказываются недостаточными, чтобы привести к формированию хронического легочного сердца [8,44].

Таким образом, вопрос о том, какие причины приводят к возникновению постоянной легочной гипертензии и правосердечной недостаточности у больных с синдромом апноэ во сне до настоящего времени не совсем ясен.

По данным *C. Guilleminault* (1994), повторные циклические изменения гемодинамики могут вести к серьезной легочной гипертензии в конце ночи, что особенно выражено, если эпизоды апноэ распределены равномерно в течение всего времени сна, а не группами [26]. Кроме того, у больных с синдромом апноэ во сне нарушаются механизмы венозного возврата, что приводит к перегрузке объемом правых отделов сердца [15]. Как свидетельствуют многие авторы, у части больных с изолированной ночной гипоксемией и без какой-либо легочной и сердечной патологии могут развиваться постоянная легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность [1,4,28,47,48], причем встречаемость признаков дисфункции правого желудочка коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений во сне [40]. Все это подтверждает способность эпизодов апноэ во время сна самостоятельно приводить к постоянной легочной гипертензии.

По мнению же других исследователей, тяжесть синдрома апноэ во сне не предопределяет дневную легочную гипертензию и не является фактором, первично определяющим развитие правосердечной недостаточности [11,42]. Им кажется маловероятным, что прерывистые эпизоды ночной десатурации способны вызвать реальную легочную гипертензию при отсутствии гипоксемии в дневное время [47,55]. Так, *И. Хаврилкевич и др.* (1990) и *G. Palasievicz et al.* (1994) не обнаружили у больных с синдромом апноэ во сне и без сопутствующих хронических заболеваний легких повышенного давления в легочной артерии в состоянии бодрствования в покое [6,37]. Правда, у многих из них наблюдалась легочная гипертензия при физической нагрузке, причем величина ее коррелировала с количеством эпизодов десатурации во время сна [6].

По данным большого числа исследователей, постоянная легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка наиболее часты у пациентов, имеющих гипоксемию и гиперкапнию в состоянии бодрствования, независимо от причины их возникновения [8,14,16,17,22,31,32,38,39,42]. Причем чем больше тяжесть и длительность гипоксемии, тем выше легочная гипертензия и чаще встречается правосердечная недостаточность [47].

У пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и сопутствующими обструктивными заболеваниями легких легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность развиваются чаще, чем у имеющих только патологию легких [16,37,56]. У таких больных чаще встречаются нарушения газового обмена [41], несмотря на то, что многие из них демонстрируют относительно мало измененную вентиляционную функцию легких [16]. Наличие дыхательной недостаточности у больных с синдромом ночного апноэ может быть обусловлено сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких [12]. Это, вероятно, происходит потому, что такие больные имеют две причины для ночной гипоксии. В результате развивается более тяжелая гипоксемия, чем наблюдалась бы, имея они только одно из этих состояний [16].

Многие авторы считают вентиляционные нарушения при хронических обструктивных заболеваниях легких основной причиной возникновения дневной легочной гипертензии у больных с син-

дромом апноэ во сне [14,37,38,42]. По мнению же *K. Kurashina et al.* (1992), ведущими в формировании постоянной легочной гипертензии у этих пациентов являются различные изменения легочной функции и гемодинамики в результате ожирения [32]. В ряде исследований, напротив, было показано, что выраженность бронхиальной обструкции и степень ожирения не являются определяющими факторами для развития легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [22,39].

О неоднозначности вклада различных факторов в возникновение постоянной легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне свидетельствуют результаты исследования изменений величины давления в легочной артерии после устранения апноэ трахеостомией. Операция предотвращает ночные повышения давления в легочной артерии [13,43,52]. У пациентов с сопутствующими обструктивными заболеваниями легких легочное артериальное давление также уменьшалось [18,30,33]. Однако в ряде случаев при наличии постоянной легочной гипертензии после операции достоверных изменений давления в легочной артерии не было [43,52].

Наиболее убедительным кажется мнение, что развитие хронической легочной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне является результатом взаимодействия между тяжестью апноэ, выраженностью обструкции дыхательных путей и ожирением [11,31].

Таким образом, для больных с синдромом апноэ во сне характерны нарушения легочной гемодинамики, что приводит у части из них к хронической легочной гипертензии, легочному сердцу и правосердечной недостаточности. Это диктует необходимость ранней диагностики и адекватной терапии нарушений легочной гемодинамики у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. — М., 1974. — С.226—266.
2. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. — М.; Берлин, 1989. — С.188—191.
3. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. — М., 1989. — С.338—398.
4. Зильбер А.П. Синдромы апноэ во сне. — Петрозаводск, 1994.
5. Муртазаев М.С. Вегетативные нарушения во время сна // Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М.Вейна. — М., 1991. — С.571—586.
6. Хаврилкевич И., Числинский Я., Зелинский Я. Легочная гемодинамика у больных с обструктивным апноэ сна в покое и при нагрузке // Легочные артериальные гипертензии: Материалы 2-го международного симпозиума. — Бишкек, 1990. — С.35—36.
7. Яхно Н.Н. Нарушения бодрствования и сна при нарколепсии и пиквикском синдроме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1970.
8. Apprill M., Weitzenblum E. Hypertension arterielle pulmonaire et hypoxemie liees au sommeil // Rev. Prat. — 1991. — Vol.41. — P.1569—1572.
9. Lonsdorfer J., Meunier-Carus J., Lampert-Benignus E. et al. Aspects hemodynamiques et respiratoires du syndrome pickwickien // Bull. Physiopathol. Respir. — 1972. — Vol.8. — P.1181—1192.
10. Buda A.J., Schroeder J.S., Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressure in sleep-induced apnea // Int. J. Cardiol. — 1981. — Vol.1, N 1. — P.67—74.
11. Flemons W.W., Horne S.G., Guilleminault C. et al. Cardiac function during sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1994. — P.824—834.
12. Weitzenblum E., Krieger J., Oswald M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome // Sleep. — 1992. — Vol.25, Suppl.1. — P.33—35.
13. Coccagna G., Mantovani M., Brignani F. et al. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing // Bull. Physiopathol. Respir. — 1972. — Vol.8. — P.1159—1172.
14. Weitzenblum E., Krieger J., Apprill M. et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol.138. — P.345—349.
15. Langanke P., Podszus T., Penzel T. et al. Der Einfluss der obstructiven Schlafapnoe auf die Vorlast des rechten Herzens // Pneumologie. — 1993. — Vol.47, Suppl.1. — P.143—146.

16. Douglas M.J. Breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.—Philadelphia, 1994.— P.758—768.
17. Valera Sanchez A., Capote Gil F., Ramos Ruiz A. et al. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz sobre la función ventricular derecha en el síndrome de apnea obstructiva del sueño // Med. Clin. (Barc.).— 1993.— Vol.101.— P.128—131.
18. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Brignani F. Effect of tracheostomy in two cases of hypersomnia with periodic breathing // J. Neurol.— 1973.— Vol.36.— P.15—26.
19. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome // Am. J. Med.— 1956.— Vol.21.— P.811—818.
20. Fletcher E.C. History, techniques and definition in sleep related respiratory disorders // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.1—20.
21. Weitzblum E., Krieger J., Ratomaharo J. et al. Frequency and cause of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome // Sleep Disorders and Respiration / Eds P.Levi-Valensi, B.Duron.— London, 1988.— P.171—172.
22. Valera Sanchez A., Ramos Ruiz A., Rodriguez Bacerra E. et al. Función ventricular derecha en el síndrome de apnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica // Rev. Clin. Esp.— 1991.— Vol.198.— P.363—367.
23. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick // Rev. Neurol.— 1965.— Vol.112.— P.568—579.
24. Guilleminault C., Cumiskey J., Dement W.C. Sleep apnea syndrome: recent advances // Adv. Intern. Med.— 1980.— Vol.26.— P.3471—3472.
25. Guilleminault C., Tilkian A.G., Dement W.C. The sleep apnea syndromes // Ann. Rev. Med.— 1976.— Vol.27.— P.465—484.
26. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Ed. M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.667—677.
27. Tilkian A.G., Guilleminault C., Schroeder J.S. et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea // Ann. Intern. Med.— 1976.— Vol.85.— P.714—719.
28. Hudgel D.W. Clinical manifestations of the sleep apnea syndrome // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.21—38.
29. Ringler J., Basner R.C., Shannon R. et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apnea // J. Appl. Physiol.— 1990.— Vol.69.— P.2143—2148.
30. Aubert-Tulkens G., Willems B., Veriter C. et al. Increase in ventilatory response to CO₂ following tracheostomy in obstructive sleep apnea // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1980.— Vol.16.— P.587—593.
31. Krieger J., Weitzblum E. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome // Sleep and Health Risk / Eds J.H.Peter, T.Penzel, T.Podszus, P. von Vichert.— Berlin, 1991.— P.356—370.
32. Kurashina K., Akashiba T., Horie T. Pulmonary function and pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.— 1992.— Vol.30.— P.1923—1930.
33. Fletcher E.C., Schaaf J.W., Miller J., Fletcher J.G. Long term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.135.— P.526—533.
34. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M. Clinical, respiratory, and cardiocirculatory aspects of HPA // Hypersomnia with Periodic apneas / Ed. E.Lugaresi.— New York, 1978.— P.27—58.
35. Podszus T. Hemodynamics in sleep apnea // Sleep and Respiration / Eds F.G.Issa, P.M.Suratt, J.E.Remmers.— New York, 1990.— P.353—361.
36. Podszus T., Peter J.H., Guilleminault C., von Vichert P. Pulmonary artery pressure during central sleep apnea // Sleep and Health Risk / J.H.Peter, T.Penzel, T.Podszus, P. von Vichert.— Berlin, 1991.— P.364—370.
37. Palasiewicz G., Hawrylkiewicz I., Cieslicki I. et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnea and overlap syndrome // International Congress of the Polish Sleep Research Society, 1-st, Abstracts.— Warsaw, 1994.— P.48—49.
38. Krieger J., Sforza E., Apprill M. et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.729—737.
39. Sajkov D., Cowie R.J., Thornton A.T. et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome // J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149.— P.416—422.
40. Leech J.A., Onal E., Givan V. et al. Right ventricular dysfunction relates to nocturnal hypoxemia in patients with sleep apnea syndrome (Abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.A104.
41. Bradley T.D., Rutherford R., Lue F. et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134.— P.920—924.
42. Bradley T.D., Rutherford R., Grossman R.F. et al. Role of day-time hypoxemia in the pathogenesis of right failure heart in the obstructive sleep apnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.131.— P.835—839.
43. Schroeder J.S., Motta J., Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea // Sleep Apnea Syndromes / Eds. C.Guilleminault, W.C.Dement.— New York, 1978.— P.177—196.
44. Shepard J.W. Cardiorespiratory changes in obstructive sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.657—666.
45. Shepard J.W. Cardiopulmonary disorders during sleep: diagnosis and management // Geriatrics.— 1987.— Vol.42.— P.51—58.
46. Shepard J.W. Gas exchange and hemodynamics during sleep // Med. Clin. North. Am.— 1985.— Vol.69.— P.1243—1263.
47. Shepard J.W. Hemodynamics in obstructive sleep apnea // Abnormalities of Respiration During Sleep / Ed. E.C.Fletcher.— Orlando, 1986.— P.39—62.
48. Podszus T., Bauer W., Mayer J. et al. Sleep apnea and pulmonary hypertension // Klin. Wochenschr.— 1986.— Bd 64.— S.131—134.
49. Guilleminault C., Eldridge F.L., Simmon F.B., Dement W.C. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? // West. J. Med.— 1975.— Vol.123.— P.7—16.
50. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M. et al. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man // Electroenceph. Clin. Neurophysiol.— 1972.— Vol.32.— P.701—705.
51. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. (ASDA).— Kansas, 1990.— P.337.
52. Motta J., Guilleminault C., Schroeder J.S., Dement W.C. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea // Ann. Intern. Med.— 1978.— Vol.89.— P.454—458.
53. Marrone O., Bellia U., Ferrara G. et al. Transmural pressure measurement: importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.338—344.
54. Waldhorn R.E. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea // Snoring and Obstructive Sleep Apnea / Ed. D.N.Fairbanks.— New York, 1987.— P.39—64.
55. White D.P. Central Sleep apnea // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. 2-nd Ed.— Philadelphia, 1994.— P.630—641.
56. Whyte K.F., Douglas N.J. Peripheral edema in the sleep apnea/hypopnea syndrome // Sleep.— 1991.— Vol.14.— P.354—356.
57. Doll E., Kuhlo W., Stein H., Keul J. Zur Genese des Cor pulmonale beim Pickwick Syndrom // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1968.— Bd 93.— S.2361—2365.

Поступила 04.10.95.