

УДК: 616.24-008.444.8-009.836"312"

## Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, М.О. Полянська, В.В. Куц, Г.В. Сидун СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО СОННОГО АПНОЕ — ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України*

Різноманіття розладів сну та їх висока розповсюдженість серед населення роблять питання їх діагностики та лікування однією з найбільш актуальних задач сучасної медицини [1, 2, 3].

Синдром обструктивного сонного апное (ОСА) є однією з таких проблем. Його можна визначити як патологічний стан, при якому у пацієнта виникають багаточисельні, повторні короткочасні зупинки дихання внаслідок повного чи часткового звуження дихальних шляхів під час сну, що супроводжується звучним хрипінням, кисневою десатурацією та частими пробудженнями [4, 5, 6].

Вперше подібні прояви були описані у 1919 році Osler [7] у молодих осіб з надмірною масою тіла, які відмічали підвищену денну сонливість. У 1966 році Burwell та співавт. [8] назвали подібний стан "синдромом Піквіка". В той же час Gastaut та співавтори [9] також спостерігали серії випадків частих порушень дихання під час сну у пацієнтів, які страждають на ожиріння. Пізніше з'явилися дані про можливість існування апное у осіб з нормальною масою тіла та при відсутності денної сонливості. На початку 70-х років Guilleminault та колеги [6] описали сонне апное як синдром, пов'язаний з безсонням. Пізніше Gould [10] запропонував застосовувати термін "синдром гіпапное під час сну" для характеристики підгрупи хворих з ознаками апное, у яких спостерігались епізоди обмеження повітряного потоку. Оскільки фізіологічні ефекти апное та гіпапное подібні, для відображення цих порушень був запропонований термін "синдром апное-гіпапное" [5, 10].

Сонне апное вельми поширена патологія. Перші епідеміологічні дослідження розповсюдженості обструктивного сонного апное були проведені в 1983 році групою французьких вчених під керівництвом Р. Lavie [12]. В результаті цих досліджень вони визначили розповсюдженість ОСА, що становила 4,5 %. За даними інших авторів воно зустрічається у 3–5 % чоловіків у віці від 20 до 75 років та менше, як у 1 % жінок переважно у менопаузі [13]. Інші автори [14, 15, 16] вважають, що сонне апное зустрічається у 4 % чоловіків та 2 % жінок, переважно у менопаузі. За даними W. Karger [17] — у 3 % чоловіків та у 1 % жінок. В Німеччині частота виявлень обструктивного сонного апное складає 1–10 % в загальній популяції, серед хворих пульмонологічного профілю — близько 6 %, серед хворих на ожиріння старше 45 років — 20 %, в кардіологічних госпіталях — 20–40 % (хворі з артеріальною гіпертензією, коронарною хворобою, інфарктом міокарду) [16]. Guilleminault та співавт. [18] синдром нічних апное спостерігали у 1–3 % дорослого населення. В Італії серед працюючих чоловіків частота сонного апное складає 2,7 %, в Фінляндії — 1,9 %, в Ізраїлі 1,3 %, в Австралії — 8,5 %. В Англії [19] воно спостерігається у 5 % чоловіків, у 10 % чоловіків та 7 % жінок в Австралії, у 7,8 % чоловіків та 2,3 % жінок в США та у 10,9 % чоловіків та 6,3 % жінок в Данії. У пацієнтів старше 60 років частота цієї патології коливається в межах 26–73 % [20]. Вважають, що чоловіки частіше мають сонне апное, ніж жінки. Смертність хворих від "чистого" сонного апное складає в середньому 6–8 % [12], але цей синдром приводить до інвалідизації та смертності від хвороб органів дихання, кровообігу, нервової та інших систем, однак в статистиці ССА не враховується. До того ж значна частка "нічних" смертей, які трактується як "раптова кардіальна смерть", в дійсності пов'язані з сонним апное, і, таким чином, сукупна летальність від ССА може досягати 37 % [12].

В зв'язку з цим були створені спеціальна Національна Комісія США по дослідженню порушень сна і Американська

Асоціація Сонних Розладів [21, 22]. В 1994 році вони опублікували дані про розповсюдженість розладів сну та їх шкоді для економіки США. Наслідки ОСА зменшують продуктивність роботи та навчання в 20 разів, якість сімейного та суспільного життя в 15 разів, підвищують захворюваність та смертність в 2 рази; 38000 людей гине щорічно із-за проблем, пов'язаних із ОСА; автомобільні катастрофи, що закінчуються смертю, в 2,5 рази частіше трапляються серед пацієнтів з ОСА. Шкода, яка наноситься американському суспільству від різноманітних проявів ОСА становить 150 млрд доларів щорічно, із них 40–50 мільярдів доларів приходить на нещасні випадки серед хворих сонним апное.

Не дивлячись на широке розповсюдження ОСА більшість випадків залишаються не діагностованими та не лікуються [23, 24, 25, 26].

Ступінь важкості синдрому сонного апное оцінюють по індексу дихальних розладів (ІДР), що вираховується за формулою [26, 27]:

$$ІДР = \frac{\text{Кількість епізодів апное / гіпапное}}{\text{загальна тривалість (хв)}}$$

Апное визначається як повне припинення або зменшення на 40 % амплітуди реєструемого дихального потоку через ніс та рот на тлі збережених (обструктивний тип) або незбережених (центральний тип) грудними дихальними м'язами зусиль, яке триває не менше 10 секунд. Гіпапное — це зменшення амплітуди реєструемого повітряного потоку на величину від 20 до 40 % також при збережених (обструктивний тип) або незбережених (центральний тип) грудними дихальними м'язами зусиллях, тривалістю не менше 10 секунд [11, 15].

Епізоди зупинок дихання під час сну найчастіше характеризуються колапсами в області верхніх дихальних шляхів, які повторюються і можуть приводити до повної зупинки дихання, підвищенням опором повітряному потоку на рівні фарінгеального відділу [6,9], гіповентиляційними дихальними розладами різного ступеню вираженості.

У більшості пацієнтів (86 %) їх розвиток супроводжується гучним нічним хрипінням, а також частими пробудженнями, які пацієнти не усвідомлюють [28, 29, 30, 31].

Крім ССА зустрічаються близькі до нього порушення дихання уві сні: це нічне хрипіння без епізодів апное (можливо, це рання ступінь розвитку ССА) та гіповентиляційні синдроми (по типу первинної та вторинної гіповентиляції, що пов'язана із ураженням центральної нервової, м'язової, серцево-судинної та дихальної систем) [32].

Розрізняють три типи апное — обструктивне, центральне та змішане [1, 3, 6, 10].

Центральне визначається як недостатність повітряного потоку внаслідок тимчасової відсутності імпульса з ЦНС для активації дихального зусилля. Воно зустрічається у осіб з порушенням центральних механізмів регуляції дихання, пов'язане з глибоким, нерідко анатомічним ураженням ЦНС та її провідних шляхів.

При обструктивному апное (або периферичному) спостерігається припинення потоку повітря на рівні верхніх дихальних шляхів, внаслідок чого повітря, що вдихається, не зважаючи на екскурсії грудної клітини та живота, не досягає легень, тобто, це недостатність повітряного потоку незважаючи на тривале дихальне зусилля. Змішане вміщує в собі ознаки обох вищезазначених типів. Найбільш розповсюджене за даними багатьох лабораторій, які досліджують сон — це обструктивне сонне апное (ОСА). Але в загальній практиці реально переважає змішане [27, 33, 34].

В даний час немає чітко визначених критеріїв щодо визначення критеріїв синдрому сонного апное. "Класичне" ви-

значення передбачає індекс апное-гіпапное (АНІ) 5–10 епізодів на годину, Strohl K.P. із співавторами [27], Chervin R.D. із співавторами [33] вважають, що для верифікації ССА АНІ може складати 5 епізодів на годину. Деякі автори — Deegan P.C., McNickolas W.T. [34] пропонують більше 15 епізодів на годину.

Lugaresi E. [35] та співавтори запропонували класифікацію сонного апное (з урахуванням хропіння), в якій визначається 4 стадії:

Стадія 0 — передклінічна — хропіння із або без спорадичних апное, АНІ менше 10.

Стадія 1 — початкова — повторні апное, які посилюються в окремих положеннях тіла (лежачи на спині, коли підвищується можливість колапсу орофарингеальних м'язів; під час легкого сну в REM-фазі, коли у дихальному центрі відбуваються фізіологічні осциляції, АНІ приблизно дорівнює 30.

Стадія 2 — розпал хвороби — повторні апное на протязі всієї ночі, АНІ > 60.

Стадія 3 — ускладнена хвороба — коли приєднуються альвеолярна гіповентиляція, навіть у денний час, падіння SaO<sub>2</sub> під час REM-фази сну.

Запропоновано декілька гіпотез для пояснення причин виникнення цієї патології.

Вважається, що обструктивне апное виникає через повторні перекриття дихальних шляхів внаслідок повторних механічних звужень повітряпроводних шляхів [6, 31, 32]. Обструкція дихальних шляхів може локалізуватися як на рівні носоглотки, так і ротоглотки та гіпоглотки. Хоча роль поліпів в носі та викривлення носової перетинки у розвитку ОСА залишається неясною, деякі дослідники [3, 28, 34] вважають, що часткова або повна назальна обструкція може приводити до гіпапное та апное. Більш часто обструкція трапляється в ротоглотці [36]. Зниження тону м'язів дихальних шляхів під час сну та провисання м'яких тканин під час сну на спині ще більше сприяють зменшенню розмірів дихальних шляхів, що ще більше утруднює проходження повітря під час дихання [33, 37, 38, 39].

Фактори, які сприяють виникненню обструкції глотки під час сну, можна розділити на 2 групи — анатомічні і функціональні.

До анатомічних факторів належать:

— кісткові аномалії: мікрогнатія (маленьке підборіддя), ретрогнатія (зсування підборіддя взад), неправильне розташування під'язичної кістки, травма кісток носа і щелеп, що зменшують порожнину, де знаходиться язик [36, 40];

— перифарингіальною жировою інфільтрацією та/або зменшеним розміром м'якого піднебіння та язика. Надлишок перифарингіальних тканин зменшує розміри задніх дихальних шляхів, що збільшує шанси розвитку обструкції під час сну. Ростягнуте м'яке піднебіння та збільшений язичок можуть додатково сприяти обструкції. До того ж зменшений тонус м'язів під час сну також посилює обструктивні прояви [34, 36, 41, 42];

- аденоїди і гіпертрофія мигдалин;
- пухлини і кісти в області глотки;
- ектопія щитовидної залози;
- набрякло-запальні зміни м'яких тканин;
- акромегалія і макроглотсія.

Корінь язика також є розповсюдженим місцем гіпофарингіальної обструкції. Обструкцію може спричинити й збільшений язик. В цьому випадку обструкція виникає, коли корінь язика перекидає глотку [43].

Функціональними факторами, що сприяють обструкції глотки під час сну, є [3, 4, 6, 23, 23]:

— нервово-м'язові розлади (поліомієліт, бічний аміотрофічний склероз, м'язова дистрофія, бульбарні порушення та ін.);

— гіпотіреозидизм;

— інтоксикація алкоголем, застосування седативних, транквілізуючих та інших препаратів, що знижують м'язовий тонус.

На початкових етапах може виникати часткова обструкція та приводити до хропіння. 25–44 % людей страждають звичним хропінням [19].

На тлі розвитку подальшого колапсу або коли пацієнт перевертається на спину, дихальні шляхи можуть повністю перекирватися. Обструкція може бути частковою (гіпапное) або тотальною (апное). Апное на протязі 15–45 сек приводить до гіпоксії, гіперкапнії і метаболічного ацидозу, тому що кожний епізод за своєю сутністю є асфіксією, нехай навіть короточасною. Коли все це досягає крайнього ступеню, виникає пробудження, при якому здійснюється серія нормальних вдохів. Часто пробудження лише часткові та не відчуються пацієнтом. Свідомість при цьому відновлюється далеко не завжди, навіть якщо пробудження трапляються, наприклад, при ССА середньої важкості біля 50 раз на годину [3, 6, 16, 28, 34].

Якщо тривалість кожного епізоду становить в середньому 30–40 сек, то на протязі 6–7 годин сна сумарна тривалість апное, гіпоксії, гіперкапнії та ацидозу складає біля 3 годин, тобто половину загальної тривалості нічного сну [44].

Під час кожного пробудження тонус м'язів язика та дихальних шляхів зростає. Це зменшує обструкцію та закінчує епізод апное. Потім пацієнт знов засинає, язик та м'які тканини знов розслаблюються з повною або частковою обструкцією дихальних шляхів і супроводжується це гучним хропінням. Епізоди обструкції можуть супроводжуватись зниженням сатурації оксигемоглобіну.

Цикли сну, хропіння, обструкції, пробуджень та знову сну повторюються протягом всієї ночі. Епізоди апное подрібнюють сон на фрагменти, а фрагментація сну — термін, прийнятий в сомнології — призводить до того, що про повноцінний сон нема й мови [29, 30, 32, 45].

Багаточисельні пробудження на тлі фрагментації сну являються причиною денної сонливості людини. Пацієнти часто скаржаться на те, що вони не відпочивають після нічного сну і часто вранці вони більш схильні до сну, ніж ввечері [7, 9, 29].

Існує декілька факторів ризику розвитку ССА [2, 3, 6, 7, 8, 9, 23, 24]. Перш за все це ожиріння. У 65–70 % хворих ССА є надлишкова вага. Збільшення розміру об'єму шиї (у чоловіків > 43 см, у жінок — > 40 см) корелює з збільшенням ризику виникнення ОСА та з важкістю апное [34, 35, 41]. Далі йдуть вроджені і набуті деформації та захворювання носу, глотки, ротової порожнини, язика, щелеп, які звужують просвіт верхніх відділів дихальних шляхів; захворювання ЦНС, які зменшують або дискоординують нейрореспіраторну імпульсацію, що може супроводжуватись порушенням нейром'язового контролю верхніх дихальних шляхів [34, 35, 36, 37, 38]. Важливим фактором ризику є алкогольна інтоксикація, зловживання седативними, снодійними та транквілізуючими препаратами [39]; м'язова слабкість будь-якого генезу; ендокринні порушення (гіпотіреозидизм, акромегалія, ниркова недостатність), ураження сполучної тканини (наприклад при хворобі Марфана); деякі рестриктивні захворювання легень внаслідок сколіозу; стать (чоловіки хворіють частіше), вік (у людей похилого віку ССА спостерігається частіше) [20]. Спадковість також відіграє значну роль.

Досить часто ця патологія зустрічається серед хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) та бронхіальною астмою (БА) [46]. Також цьому сприяє постійно існуюча обструкція дрібних дихальних шляхів та додаткова нічна бронхоконстрикція (у хворих БА). Приєднання до дихальної недостатності, що пов'язана з ХОЗЛ, недостатності за рахунок ССА, повинно дати більш важкі клініко-функціональні наслідки. Поєднання ХОЗЛ із ССА отримало назву “перехресного синдрому” (“overlap syndrome”). Вперше цей термін запропонував Flenley [47, 48, 49]. Дані про частоту існування ССА у хворих ХОЗЛ суперечливі. Так, за даними Weitzenblum E., Krieger J. та співавт. [50], Orth M. та співав., Chaonolt A. та співавторів [51, 52], “Overlap syndrome” зустрічається у 11–20 % хворих ХОЗЛ (FEV<sub>1</sub> < 60 %). У той же час деякі автори при дослідженні хворих ХОЗЛ із нормальною або зниженою масою тіла виявляють ССА в 1–2 % випадків [13, 49, 52]. Дослідження, які проводились серед дорослих хрупунів в Великобританії в 1993 році, свідчать про те, що ССА зустрічається в 6 % випадків серед хворих на бронхіальну астму [19, 53].

Захворювання серцево-судинної системи часто зустрічаються у хворих із ОСА. Гіпертензія та ожиріння збільшують

ризик серцевих захворювань і є частою патологією у хворих з ОСА [46]. Деякі дослідження свідчать про те, що у хворих ОСА збільшений ризик розвитку аритмій, зокрема важкої брадикардії під час епізодів апное. Було показано, що ОСА може викликати дилатційну кардіоміопатію, яка, доречі, зворотня на тлі успішного лікування порушень сну [22, 54, 56].

У пацієнтів-курців з ОСА можуть бути захворювання коронарних судин та обструктивні захворювання легень. Найбільш важка десатурація оксигемоглобіну трапляється під час епізодів апное у пацієнтів з "перехресним" синдромом. ССА також впливає на розвиток легеневої та системної гіпертензії, формування легеневого серця, зміни серцевого ритму, виникнення інфарктів міокарду і порушень мозкового кровообігу та інше [52, 54, 55]. На думку інших авторів дане захворювання становить загрозу не тільки здоров'ю, а і життю хворих. Так, за даними Fletcher E. [57], у 90 % хворих ССА діагностується гіпертензія. При АНІ > 10 підвищується ризик розвитку гіпертензії, з іншого боку — у 30–35 % хворих із системною гіпертензією існує ССА. Автори вважають, що гіпоксія, яка має місце при ССА, підвищує активність симпатичної нервової системи, при цьому підвищується тонус периферичних судин та збільшується серцевий викид. На підвищення моторної активності симпатичної нервової системи під час епізодів апное у хворих ССА, зокрема, ОСА, наголошували також Hedner та співавтори [56, 57].

Актуальні для пацієнтів з ОСА і психологічні проблеми. Вони часто впадають в депресивний стан, роздратування, у них погіршується пам'ять, концентрація уваги. Нічні мари також асоціюються з ОСА [56].

ССА в значній мірі гіподіагностується в загальній медичній практиці [59], тому що для порушення дихання є багато причин.

Часто хворих з ОСА спонукають звернутись до лікаря їх рідні, яких турбує гучне хрипіння та несподіване припинення дихальних рухів партнерів по кімнаті, особливо після вживання ними алкоголю або снодійних препаратів (поскілки седативні зменшують тонус фарингіальних м'язів і можуть загострити прояви сонного апное). Особливість діагностики ССА полягає ще в тому, що самі хворі часто скаржаться на "денні" симптоми, тоді як основна патологія відбувається вночі [60, 61]. Головною скаргою є виражена денна сонливість. Хворим важко прокинутись вранці, вони прокидаються виснаженими, невідпочившими, часто при виконанні монотонної праці або під час перебування в транспорті вони засинають. Цьому є фізіологічне пояснення.

Сон поділяється на REM-фазу (фазу швидких рухів очей), або фазу швидкого сна та NREM-фазу (фазу без швидких рухів очей), або фазу повільного сна [6, 23, 25, 45].

REM-фаза займає у дорослої людини 20 % від 7-годинного сна, а у дитини у віці до року — біля 40 % 14-годинного сна. Ця фаза виникає, як правило, при засинанні та пробудженні. У REM-фазу центральна нервова система не відпочиває, а працює: асимілюється інформація отримана вдень, народжуються ідеї, тощо. Під час REM-фази сну виникає нестійкість вегетативної нервової системи, що проявляється дисритмією серцевих скорочень та швидкими змінами артеріального тиску, наповнення пульсу та іншими гемодинамічними коливаннями; порушенням ритму дихання, тону гладких м'язів дихальних шляхів, тону поперечно-смугастих м'язів глотки та рота; дистонією гладких м'язів кишкового сечового міхура (з цим пов'язане мимовільне сечовиділення уві сні); змінами секреторної активності, зокрема підвищеною пітливістю. Спостерігаються мимовільні рухи кінцівок (симптоми брикання уві сні), виникають сновидіння та нічні мари з переслідуваннями, гоніннями та ін.

Якщо сумарна тривалість REM-фази занадто велика, що спостерігається при багаточисельних засинаннях та пробудженнях, то сон вночі не тільки не є освіжаючим, а навпаки, вельми виснажливим та небезпечним.

На NREM-фазу припадає у дорослого та немовляти відповідно 80 та 60 % загальної тривалості сну, центральна нервова система в цей час відпочиває, а нейрони відновлюють свою працездатність.

Найчастіше сонне апное пов'язано з REM-фазою сна.

Також пацієнти скаржаться на ранковий головний біль, зниження пам'яті, інтелекту, стають психічно невірні, втомлюються, дратівливими, швидко втомлюються, починають скаржитись на депресію, важкість у концентрації уваги, тощо; у чоловіків спостерігається імпотенція, зниження лібідо [28, 29, 32, 62].

Серед нічних скарг у хворих сонним апное переважають: хрипіння, особливо те, яке супроводжується періодичними паузами, неспокійний сон, вертіння в постелі, рухи ногами уві сні, ніктурія. Нерідко при ССА виникають гастроцефалогальний рефлюкс, нічні мари. Перелік вищезначених скарг був покладений в основу «анкети ССА» за допомогою якої можна попередньо запідозрити наявність у хворого ССА [63].

Дослідження, що проводяться для діагностики порушень сну, можна розділити на ті, що проводяться під наглядом медичного персоналу (такі, що контролюються) та дослідження, які не потребують безперервного нагляду з боку чергового персоналу (такі, що не контролюються) [64].

Найчастіше в діагностиці порушень сна застосовуються наступні методики: множинний тест латенції до сну; кардіореспіраторне дослідження сну; нічна оксиметрія, полісомнографічне дослідження [65, 66, 67].

Множинне тестування латентного сну (МТЛС) — стандартизована діагностична процедура, що застосовується для виявлення порушень сну та сонливості вдень та для діагностики нарколепсії. Дослідження проводиться в денний час звичайно після нічного полісомнографічного дослідження. Реєструються центральні та потиличні відведення електроенцефалограми, два стандартні та два додаткових відведення електроокулограми, електроміограма з підборіддя та ЕКГ. При цьому дослідженні пацієнтам надають декілька можливостей засинати вдень, таким чином фіксують час, за який вони засинають. Звичайно люди потребують на засинання 10–20 хвилин, якщо цей час складає менше 5 хвилин, ці пацієнти можуть мати проблеми зі сном вночі і потребують лікування. Основним показанням для проведення МТЛС є підозра на наявність у пацієнта нарколепсії.

Кардіореспіраторне дослідження сну застосовується здебільше при обстеженні пацієнтів напередодні оперативного втручання — увулопластики та для оцінки результатів лікування після досягнення клінічного покращання у пацієнтів, які застосовують стоматологічні пристрої для лікування ОСА. При цьому дослідженні реєструються: дихальне зусилля, повітряний потік, насичення артеріальної крові киснем, ЕКГ або частота серцевих скорочень. Стадії сну та аналіз його структури не вивчаються.

Нічна оксиметрія використовується для оцінки вираженості нічної гіпоксемії найчастіше у пацієнтів з ХОЗЛ та іншими захворюваннями легень шляхом довготривалого моніторингу насичення киснем артеріальної крові.

Але найбільш чулим та специфічним методом верифікації сонного апное є полісомнографія [65, 66, 67, 68].

Полісомнографія — комплексна методика моніторингу різних функцій організму під час сну, яка передбачає реєстрацію протягом як мінімум 6 годин наступних показників: від 1 до 4 каналів електроенцефалограми (ЕЕГ) з метою дослідження електричної активності мозку, 2 каналів електроокулограми (ЕОГ) для реєстрації рухів очей, підборідної електроміограми (ЕМГ), вимірювання носового та ротового повітряного потоку, дихальних рухів грудної клітки, живота, рухів верхніх кінцівок, вимірювання дихальних шумів (хрипіння) за допомогою сенсору хрипіння, насичення киснем артеріальної крові (пульсоксиметрія), а також ЕКГ або частоти серцевих скорочень [67]. Електроміограма з передніх великоберцевих м'язів також є часто реєструємим параметром при проведенні полісомнографії. Полісомнографічне дослідження передбачає наявність обов'язкового підрахунку стадій сну лікарем або спеціально навченим медичним персоналом, а також підсумковий аналіз лікарем результатів проведеного дослідження. Воно застосовується як для діагностики сонного апное, так і для визначення його важкості. Показаннями для проведення полісомнографічного дослідження, відповідно до критеріїв Американської асоціації розладів сну, [28, 66] є:

1. Діагностика порушень дихання, які пов'язані із сном;



2. Підбір режиму допоміжної вентиляції (CPAP) у пацієнтів з порушеннями дихання під час сну;
3. Обстеження пацієнтів перед оперативним втручанням — увулопалатофарингопластика (у т.ч. лазерна);
4. Оцінка результатів лікування після досягнення клінічного поліпшення у пацієнтів, що використовують стоматологічні пристрої для лікування ОСА;
5. Оцінка результатів хірургічного лікування пацієнтів ОСА або для підтвердження клінічного поліпшення, або у випадках, коли симптоми ОСА зберігаються після хірургічного лікування;
6. Оцінка результатів лікування у пацієнтів, яким проводиться CPAP-терапія, у випадку істотного зниження ваги пацієнта з метою визначення необхідності корекції тиску CPAP;
7. Оцінка результатів лікування у пацієнтів, яким проводиться CPAP-терапія, у випадку істотного збільшення ваги пацієнта і поновлення симптоматики ОСА з метою визначення необхідності корекції тиску CPAP;
8. Оцінка стану пацієнтів, у яких, незважаючи на успішно проведenu CPAP-терапію, зберігаються або відновилися клінічні симптоми;
9. Діагностика нарколепсії;
10. Обстеження пацієнтів з пароксизмальними реакціями активації, пробудженнями або іншими порушеннями цілності сну, якщо є підстави припустити зв'язок цих явищ із судорожними розладами;
11. Обстеження пацієнтів з парасомніями у випадках, коли поведінка пацієнта в сні є потенційно небезпечною для нього чи оточуючих;
12. Обстеження пацієнтів з підозрою на наявність парасомнії в тих випадках, коли вік пацієнта, час, тривалість або частота виникнення розладів є незвичайними чи нетиповими;
13. Відсутність ефекту від звичайної терапії при лікуванні пацієнтів з парасомніями чи нічною епілепсією;
14. Підозра на наявність розладу періодичних рухів кінцівок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Rochester.- Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.
2. Odens M.L., Fox C.H. Adult sleep apnea syndroms // Amer. Family Physician. 1995.-N3.- P.859-866, 871-872.
3. Зильбер А.П. Синдромы сонного апноэ. - Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета, 1994. - 184 с.
4. Вейн А.М., Карлов А.В., Муртазаев М.С. Синдром сонных апноэ. // Советская медицина. - 1988. - N 11. - С. 25-27.
5. Kuhl W. Sleep attacks with apnoe. The Abnormalities of Sleep // Men. Proc. 15th Eur. Meet. Electroencephalogr., Bologna, 1967. - P. 205-207.
6. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C. The sleep apnea syndromes // Ann. Rev. Med. - 1976. - V.27. - P.465-484.
7. Jung R., Kuhl W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome // Progr. Brain. Res. - 1967. - V.18. - P.141-159.
8. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation and pickwickian syndrome // Am. J. Med. - 1956. - V.21. - P.811-818.
9. Gastaut H., Tassinari C.A., Duret B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome // Brain. Res. - 1965. - V. 2. - P. 167-186.
10. Gould G., Whyte K.F., Rhind G.B. The sleep hypopnea syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. - 1988. - Vol. 137. - P. 895-898.
11. 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.
12. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population // Sleep. - 1983. - Vol. 6. - P. 312-318.
13. Guilleminault C., Quera-Salva M., Partiney M. Women and the Obstructive Sleep Apnea Syndrome // Chest. - 1988. - Vol. 93, N 1. - P. 104-109.
14. Breznitz E.A., Goldberg R., Kosinski R.M. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea // Epidemiologic Reviews. - 1994. - Vol. 6, N2. - P.210-227.
15. Scharf S.M., Garshick E., Brown R. Screening for subclinical sleep - disordered breathing // Sleep. - 1990. - Vol. 13. - P. 344-353.
16. Berry D.T., Webb W.B., Block A.J., Switzer D.A. Sleep-disordered breathing and its comorbidities in a subclinical population // Sleep. - 1986. - Vol. 9. - P.478-83.
17. Karer W. Sleep and respiration // Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis. - 1995. - Vol.84. - P. 487-492.
18. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., et al. // Sleep. - 1992. - Vol. 15. - P. S13-S16.
19. Fitzpatrick M.F., Martin K., Fossey E. et al. Snoring, asthma and sleep disturbances in Britain: a community-based survey // European Respiratory Journal. - 1993. - Vol. 6, N4. - P. 531-535.
20. Yong T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol.328. - P.1230-1235.
21. National Commission on Sleep Disorders Research: Wake Up, America: A National Sleep Alert, Vol 1, Executive Summary and Executive Report, Report of the National Commission on Sleep Disorders Research. National Institutes of Health. January 1993, pp 1-76. DHHS Pub. No-(in press), Washington, DC, Sup. of Docs., US Govt. Print Off, 1993.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute. Fact Book: Fiscal Year 1993. // U. S. Department of Health Services, U. S. Public Health Service, National Institutes of Health. - 1994.
23. Вейн А.М. Медицина сна. // Тер. архив. - 1991. - Т.4. - С.143-56.
24. Yamashiro Y., Kryger M. H. // Sleep. - 1995. - Vol. 18. - P. 167-171
25. Findley L.J., Unverzagt M.E., Suratt P.M. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis. - 1988. - Vol. 138. - P. 337-340.
26. Ferran Bars, Jordi Peri, Aracell Musboo, Larry Findley, Josep Marsma et al. Automobile Accidents in Patients with Sleep Apnea Syndrome . An Epidemiological and Mechanistic Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - Vol.158. - P.18-22.
27. Strochl K.P., Redline S. Recognition of obstructive sleep apnoea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - Vol.154. - P. 279-289.
28. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia // Sleep. - 1995. - Vol. 18. - P. 58-70.
29. Guilleminault C., Stoohs R., Duncan S. Snoring (I): Daytime sleepiness in regular heavy snorers // Chest. - 1991. - Vol. 99. - P. 40-48.
30. Liistro G., Stanescu D. C., Veriter C., Rodenstein D. O., Aubert-Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea patients and in heavy snorers // Sleep. - 1991. - Vol. 14. - P. 517-525.
31. Минин Ю.В., Покотиленко О.К. Патоморфологические особенности тканей мягкого неба у лиц, страдающих храпом и обструктивным апноэ во сне // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1993. - N 1. - С. 21-26.
32. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Cetel M., Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // Chest. - 1993. - Vol. 104. - P. 781-787.
33. Chervin R.D., Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and related disorders // Neurol. Clin. North Am. - 1996. - Vol. 14. - P.583-609.
34. Deegan P.C., McNickolas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome // Eur. Respir. J. - 1996. - Vol. 9. - P. 117-244.
35. Lugaresi E., Cirignotta F., Gerardi R., Montanagna P. Snoring and sleep apnea: Natural history of heavy snorers disease; in Guilleminault C., Partinen M (eds): Obstructive Sleep Apnea Syndrome // Clinical Research and Treatment. - New York, Raven Press, 1990. - P. 25-36.
36. Rivlin J., Hoffstein V., Klabfleish J., McNicholas W., Zamei N., Bryan A. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea // AM. Rev. Resp. Dis. - 1984. - Vol. 129. - P. 335.
37. Rubinstein I., Slutsky A.S., Zamei N., Hoffstein V. Paradoxical glottic narrowing in patients with severe obstructive sleep apnea // J. Clin. Invest. - 1988. - Vol. 81. - P. 1051-1055.
38. Stauffer J.L., Zwillich C.W., Cadieux R.J., Bixler E.D., Kales A., Varano L.A., White D.P. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea // Am. Rev. Resp. Dis. - 1987. - Vol. 136. - P. 623-627.
39. Von Lunteran E., Strohl K.P. The muscles of upper airways // Clin. Chest. Med. - 1986. - Vol. 7 - P. 171.
40. Минин Ю.В., Розенфельд Л.Г. Рентгено-анатомические параметры элементов глотки и мягкого неба у больных храпом и с обструктивным апноэ во сне // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1991. - N 5. - С. 47-50.
41. 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. - Vol. 3. - P. 509-514.
42. Millman R.P., Carlisle C.C., McGarvey S.T., Eveloff S.E., Levinson P.D. Body fat distribution and sleep apnea severity in women // Chest. - 1995. - Vol. 107. - P. 362-366.
43. Lowe A.A., Ono T., Ferguson K.A., Pae E.K., Ryan C.F., Fleetham J.A. Cephalometric comparison of craniofacial and upper airway structure by skeletal subtype and gender in patients with OSA // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. - 1996. - Vol. 110. - P. 653-664.
44. Colt H.G., Haas H., Rich G.B. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea // Chest. - 1991. - Vol.100. - 1542-1518.
45. Минин Ю.В., Мищанчук Н.С., Перезовникова Н.И. Функциональное состояние головного мозга и мозгового кровообращения у лиц с храпом и с обструктивной остановкой дыхания во время сна // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1991. - N 5. - С. 40-44.
46. Kessler R., Chaouat A., Weitzenblum E., Oswald M., Ehrhart M., Apprill M., Krieger J. Pulmonary hypertension in the OSAS: prevalence, causes and therapeutic consequences // Eur. Resp. J. - 1996. - Vol. 9, N4. - P.787-794.
47. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease // Clin. Chest. Med. - 1985. - Vol. 6. - P.651-661.
48. Douglas N.J., Flenley D.C. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease // Am. Rev. Respir. Dis. - 1990. - Vol. 141. - P.1055-1070.
49. Bishara H., Haj S., Omari M. Obstructive sleep apnea syndrome in patients referred for obstructive lung disease // The Europ. Resp. J. - 1995. - V. 8, Suppl. 19. - P. 212.
50. Weitzenblum E., Krieger J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome // Sleep. - 1992. - Vol. 14. - S. 33 -35.
51. Orth M., Kashke K., Bayer T. et al. Incidence of chronic respiratory tract disease in patients with OSA // Pneumologie. - 1996. - Vol.50, N4. - P. 286-289.
52. Chaouat A., Weitzenblum E. et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. - 1995. - Vol.151, N1. - P. 82-86.

53. *Rashe K.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *The Europ. Resp. J.* - 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 211.
54. *Kajba S.* Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and cardiac arrhythmias in COPD patients with chronic respiratory failure // *The Europ. Resp. J.* - 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 210.
55. *Александров О.В., Колодкина О.Ф., Алексина П.М. и соавт.* О роли ночного апноэ в патогенезе легочно-сердечной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом // *Клинич. мед.* - 1991. - N 1. - С. 79-81.
56. *Smoller J.W., Pollack M.H., Otto M.W., Rosenbaum J.F., Kradin R.L.* Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease // *Am. J. Respir. Dis. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol.154. - P.6-17.
57. *Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S., Gorin A.B.* Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* - 1985. - Vol. 103. - P. 190-195.
58. *Wittig R.* Clinical evaluation of excessive daytime sleepiness. // *L.D. Victor. Clinical pulmonary medicine.* - Boston: Little, Brown, 1992. - P.439-460.
59. *Cohen R.* Obstructive sleep apnea: oral appliance therapy and severity of condition // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Radiol. Endol.* - 1998. - Vol.85. - P.388-397.
60. *Krol R.C., Knuth S.L., Bartlett D. Jr.* Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1984. - Vol.129. - P.247-250.
61. *Martin R.J., Sanders M.H., Gray B.A., Penneck B.E.* Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1982. - Vol. 125. - P.175-180.
62. *Task Force on Daytime Sleepiness, Association of Sleep Disorders Centers, Carscaddon MA, Chairman.* Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness // *Sleep.* - 1986. - № 9. - P. 519-524.
63. *Victor L.D.* Obstructive sleep apnea in primary care. Dearborn, Mich.: Oakwood hospital, 1997.
64. *Каллистов Д.Ю., Романов А.И.* Инструментальная диагностика расстройств сна: показания и вопросы стандартизации // *Кремлевская медицина "Клинический вестник"*, 1998. - Доп.номер. - С.17-22.
65. *Butkov N.* Atlas of clinical polysomnography. Copyright 1996, Synapse Media Inc., Medford, OR.
66. *American Sleep Disorders Association.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures // *Sleep.* - 1997. - Vol. 20. - P. 406-422.
67. *AARC - APT Clinical Practice Guideline: Polysomnography* // *Respir. Care.* - 1995. - Vol. 40, N12. - P. 1336-1343.
68. *Fry J.M., DiPhillipo M.A., Curran K., Goldberg R., Baran A.S.* Full polysomnography in the home // *Sleep.* - 1998. - Vol.21. - P.635-642.

УДК 616.2+546.17

## Т.В. Звягина, Т.В. Аникеева, Т.М. Белоконь КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

*Донецкий государственный медицинский университет*

Система оксида азота (NO) у человека обладает широким спектром биорегуляторного действия [21, 40, 44]. Сейчас трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимал бы участия [10]. Он является уникальным медиатором межклеточного взаимодействия, участвующим в поддержке гомеостатических параметров организма в формировании базального тонуса сосудов, улучшения реологических свойств крови путем регуляции процессов агрегации ее форменных элементов, стабилизации проницаемости сосудистой стенки, обладает свободнорадикальными свойствами [2, 7, 38, 44]. Благодаря малым размерам и отсутствию заряда NO легко преодолевает клеточные мембраны органов и тканей организма [9].

NO является одним из важнейших медиаторов дыхательной системы [4, 8, 11, 41] и активно изучается в последние годы при легочных заболеваниях [5, 13, 39]. Расслабление бронхов может реализовываться через накопление NO. Данные, позволяющие рассматривать NO в качестве медиатора, препятствующего бронхоконстрикции, получены в экспериментах на моделях изолированных трахеи и бронхов [43]. Нормальная концентрация NO в бронхах составляет ~7 (от 3 до 11) ppb (part per billion — молекул на 1 млрд молекул воды), а содержание NO в полости носа и носоглотке достигает 1000 ppb [6]. NO участвует в обеспечении синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях [53].

У здоровых людей в образовании эндогенного NO преимущественно участвуют верхние дыхательные пути. При этом в полости носа образуется более 90 % NO, а 50–70 % газа аутоингибируется и попадает в легкие. У курильщиков синтез эндогенного NO в верхних дыхательных путях снижен. Как продукция, так и аутоингибирование NO значительно страдают у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Вырабатываемый конститутивно верхними отделами дыхательных путей NO необходим для поддержания воздухопроводности кондукторного отдела легких [12].

Угнетение синтеза NO при курении подтверждает роль холинергической системы в регуляции обмена NO. Активность оксидазной синтазы (NOS) снижается даже после одной сигареты [18]. Уменьшение интенсивности продукции NO может быть одним из механизмов развития бронхоконстрикции у злостных курильщиков. По всей видимости, сни-

жение активности NOS сопряжено с активацией никотином холинергической системы [16].

В респираторном тракте представлены все три типа NOS. NO продуцируют конститутивная NOS (cNOS) эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы, эпителиальных клеток, а также индуцибельная NOS (iNOS) эпителии дыхательных путей, воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток), эндотелия, миоцитов [7, 19].

Высокие концентрации NO в клетках бронхолегочной системы, образующиеся под воздействием цитокинов или эндотоксинов, могут подавлять активность cNOS и угнетать активность растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается уменьшением продукции циклического гуанозинмонофосфата и увеличением содержания внутриклеточного кальция, а в конечном счете ведет к спазму дыхательных путей [45]. NO, произведенный в физиологических количествах cNOS, направлен на поддержание определенного тканевого равновесия в синтезе и преобразовании NO, в то время как NO, являющийся продуктом iNOS, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях [24].

Источником NO в выдыхаемом воздухе в основном являются эпителиальные клетки дыхательных путей, в которых помимо cNOS при воспалении экспрессируется iNOS, иногда на порядок увеличивающая продукцию NO. Индукторами повышенного синтеза NO являются цитокины, эндотоксины и липополисахариды микроорганизмов, участвующие в формировании воспаления, а содержание метаболитов NO в выдыхаемом воздухе может отражать степень активности патологического процесса [4]. NO регулирует тонус и структуру легочных сосудов, участвует в бронходилатации, цилиарном транспорте, в иммунной защите [47].

Повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных изменений в бронхах, которые влияют на активность NOS [12]. Это подтверждается данными о том, что при заболеваниях, сопровождающихся воспалением дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, хронический бронхит с бронхоэктазами, легочный туберкулез) содержание NO в выдыхаемом воздухе значительно возрастает [20, 27, 37, 39, 52]. Внелегочные причины могут также влиять на уровень NO в выдыхаемом воздухе [36, 42, 48], поскольку в этих случаях изменяется активность цитокинов и со-

© ЗВЯГИНА Т.В., АНИКЕЕВА Т.В., БЕЛОКОНЬ Т.М., 2002