

ГЛАВА 7. ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

А.М. Белов

CHAPTER 7. PHYSIOLOGY OF RESPIRATION DURING SLEEP

Alexander M. Belov

Сон – сложноорганизованный, жизненно необходимый, циклический, физиологический процесс с характерным изменением уровня сознания. Сон важен для восстановления энергетических затрат, иммунитета, процессов памяти, психоэмоционального состояния, половой активности, уровня дневной активности, энергичности и работоспособности. Современные исследования показывают, что во время глубокого сна создаются оптимальные условия для «вымывания» из мозга продуктов его жизнедеятельности, в частности амилоида, характерного для болезни Альцгеймера. Для обеспечения оптимального здоровья взрослый человек должен регулярно спать ночью не менее 7 ч. Регулярный ночной сон < 7 ч сопровождается неблагоприятными исходами, включающими увеличение веса и ожирение, диабет, гипертензию, заболевания сердца и инсульты, депрессию и повышенный риск смерти, а также сочетается с угнетением иммунитета, нарастанием болевого синдрома, снижением работоспособности, увеличением количества профессиональных ошибок и более высоким риском несчастных случаев и аварий [1].

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

Сон и состояние бодрствования

Сон и бодрствование – процессы, регулируемые различными зонами головного мозга с вовлечением различных нейромедиаторов. Активацию мозга во время бодрствования обеспечивают серотонин, норадреналин, гистамин, допамин, орексин, ацетилхолин и группы клеток, содержащих глутамат. На энцефалограмме (ЭЭГ) данная активность мозга проявляется относительно низкоамплитудными и быстрыми волнами. В регуляцию бодрствования вовлечены ядра моста и продолговатого мозга, клет-

ки голубого пятна, тубермамиллярные ядра, зоны латерального гипоталамуса, а также зоны переднего мозга и ретикулярной формации. Объективная оценка и анализ сна осуществляются при мониторинге ряда отведений ЭЭГ (F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1, O1-M2), электроокулограммы и подбородочной электромиограммы [2]. В процессе сна выделяют два различных физиологических состояния: сон без быстрых движений глаз (*non rapid eye movement sleep* – NREM) и сон с быстрыми движениями глаз (*rapid eye movement sleep* – REM). При анализе NREM-сна выделяют 3 стадии: N1 – поверхностный сон, N2 – устойчивый сон, N3 – глубокий сон. REM-сон отмечается как стадия R. Сон представляет собой циклический процесс, при этом каждый эпизод NREM-сна сменяется эпизодом REM-сна приблизительно каждые 90 мин (рис. 1).

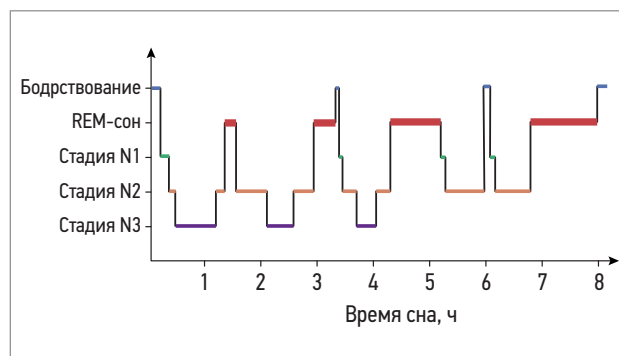


Рис. 1. Гистограмма сна здорового молодого человека

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

нейронов сопровождается относительно высокоамплитудной и медленноволновой ЭЭГ-активностью, характерной для NREM-сна в сочетании со снижением тонуса постуральных мышц [2, 3].

REM-сон, называемый также парадоксальный сон, представляет собой более активное состояние мозга и ассоциируется с периодом сновидений в сочетании с атонией скелетных мышц. Во время REM-сна происходит реактивация холинергических нейронов моста мозга и базальных зон переднего мозга с восходящей кортикальной активацией. Это приводит к появлению характерной для REM-сна низкоамплитудной и быстрой ЭЭГ-активности. Одновременно посредством нисходящих путей к медиальным и вентральным рогам спинного мозга происходит ингибирование спинальной моторной активности с атонией скелетных мышц за счет повышенной выработки глицина (основной медиатор) и ГАМК [4]. Угнетение активности мышц верхних дыхательных путей, по-видимому, вовлекает другие механизмы. Подавление активности *m. genioglossus* во время REM-сна происходит за счет двух дополнительных механизмов:

- 1) уменьшения норадренолиновых и серотониновых возбуждающих импульсов в моторных путях *n. hypoglossus*;
- 2) ингибирования, вызванного недавно идентифицированным мускариновым рецепторным механизмом, опосредованным калиевыми каналами, связанными с G-протеином [5].

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

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

Регуляция дыхания

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

- 1) *респираторные нейроны* — нейроны, генерирующие ритм дыхания и передающие эту ритмическую активность другим компонентам респираторной нейрональной сети;

- 2) *респираторные нейрональные моторные пулы*, иннервирующие и активирующие первичные и вторичные дыхательные мышцы. Первичные дыхательные мышцы (диафрагма) генерируют воздушный дыхательный поток, тогда как вторичные (вспомогательные) респираторные мышцы либо существенно модулируют пассаж воздуха (например, фарингеальные мышцы, поддерживающие просвет верхних дыхательных путей), либо способствуют акту дыхания (например, межреберные мышцы, расширяющие и стабилизирующие грудную клетку);

- 3) *хемосенсорные нейроны*, определяющие изменения газового состава крови и мозговой внеклеточной жидкости и вызывающие соответствующий физиологический ответ респираторной системы. Рассмотрим структуру и функционирование данных компонентов с учетом влияния процесса сна.

Респираторные нейроны

Респираторный центр представляет собой сложноорганизованную нейрональную сеть. Два основных кластера этих нейронов расположены в продолговатом мозге и формируют дорсальную и вентральную респираторные группы. Среди респираторных нейронов выделяют проприобульбарные и бульбоспинальные премотонейроны [6]. Проприобульбарные нейроны образуют связи и влияют на активность других медуллярных респираторных нейронов и не имеют соединений с мотонейронами. Бульбоспинальные премотонейроны соединены со спинальными мотонейронами, иннервирующими респираторные мышцы.

В генерации вдоха и основного респираторного ритма у млекопитающих основную функцию выполняют проприобульбарные респираторные нейроны комплекса пре-Бётцингера (КпБ) [7]. Нейроны данного комплекса во время вдоха активируют бульбоспинальные нейроны дыхательного центра, которые, в свою очередь, активируют спинальные инспираторные мотонейроны диафрагмы и межреберных мышц. В моделях на животных инактивация комплекса КпБ ведет к атаксическому дыханию и центральным апноэ, особенно в период сна [8, 9]. Через КпБ также реализуется ингибирующий респираторный эффект опиоидов [10].

Для обеспечения выдоха экспираторные нейроны КпБ ингибируют инспираторные премотонейроны и мотонейроны, что ассоциируется с повышением возбудимости спинальных экспираторных мотонейронов.

Автономный, бессознательный ритм дыхания генерируется свойствами мембран и связями индивидуальных нейронов в респираторной сети. В 1974 г. 2 группы исследователей сообщили о снижении медуллярной респираторной активности во время NREM-сна [11, 12]. Количественный анализ показал, что активность большинства респираторных нейронов ствола мозга во время NREM-сна ниже,

чем во время бодрствования, но степень снижения активности неодинакова для разных нейронов [13]. Характерно, что эффект, оказываемый сном на респираторный нейрон, пропорционален количеству нереспираторной активности в общей активности нейрона [14]. Респираторные нейроны, активность которых отражает большое количество тонических воздействий, больше подвержены ингибирующему эффекту сна по сравнению с четко запрограммированными респираторными нейронами. Типичные респираторные нейроны не показывают существенных изменений активности при переходе от расслабленного бодрствования к NREM-сну, и дифференцировать эти состояния по активности данных респираторных нейронов невозможно.

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

Респираторные нейрональные моторные пулы и мышечная активность

В активности респираторных мышц можно выделить фазическую электромиографическую активность, соответствующую ритму дыхания, и тоническую, неритмическую, постоянную активность. Различные дыхательные мышцы имеют разные уровни данной активности. Например, активность диафрагмы — практически исключительно ритмичная и фазическая, тогда как мышцы верхних дыхатель-

ных путей, межреберные мышцы, мышцы живота показывают в разной степени оба вида активности. Физиологической основой этих вариаций является неодинаковая степень чувствительности различных респираторных моторных нейронов к генерируемым респираторным импульсам [15]. Одни респираторные мотонейронные пулы практически полностью управляются нейронами, генерирующими ритм дыхания, и слабо реагируют на другие импульсы. Напротив, другие респираторные мотонейронные пулы мало реагируют на респираторные импульсы, и их активность определяется нереспираторными тоническими влияниями.

Исследования показывают, что во время сна происходит преимущественно подавление тонического компонента моторной активности, наиболее выраженное в период REM-сна (рис. 2) Снижение тонической активности фарингеальных мышц функционально выражается в повышенной коллаптоидности глотки, а межреберных мышц — в повышении комплаенса грудной стенки и снижении остаточной функциональной емкости. Основным источником тонической активности для подъязычных мотонейронов являются норадренергическая и глутаматергическая импульсация, являющиеся важными компонентами стимулов бодрствования. Глицинергическая и ГАМК-импульсация ингибирует данное тоническое возбуждение. Прекращение во время сна возбуждающих тонических импульсов и выделение в ствол мозга ГАМК снижает респираторную моторную тоническую активность и способствует у предрасположенных лиц развитию гиповентиляции и обструктивного апноэ сна (ОАС) [16].

Хемосенсорные нейроны и хеморефлексы

Газовый состав крови регулируется периферическими и центральными хеморецепторами. Основные периферические хеморецепторы расположены в области бифуркации общих сонных артерий. Централь-

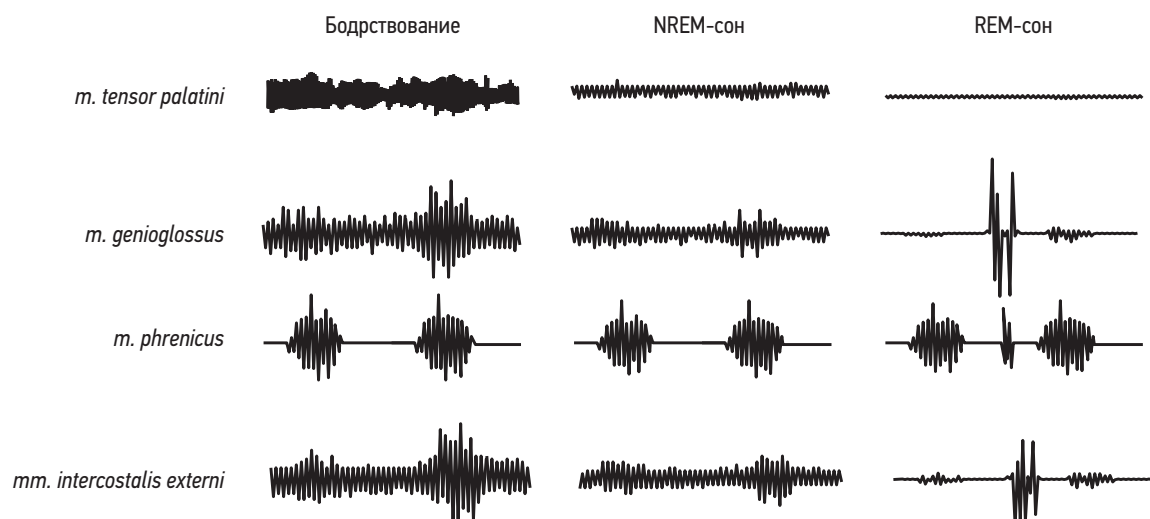


Рис. 2. Активность респираторных мышц (по Horner R.L., 2009 [20])

ные хеморецепторы располагаются на вентральной поверхности продолговатого мозга в каудальной области *nucleus retrotrapezoid* [17]. Нейроны этой зоны чувствительны к изменениям CO_2/H^+ . Дендриты данных нейронов выходят на вентральную медулярную поверхность и оценивают pH окружающей цереброспинальной жидкости. Аксоны этих нейронов идут в ростральную зону вентральной респираторной группы и регулируют активность респираторной сети.

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

Регуляция дыхания во время сна

Для обеспечения адекватного респираторного ритма, мышечной активности дыхательных мышц и, соответственно, вентиляции важное значение имеет достаточный уровень стимулирующей тонической активности. Нейрональные системы, регулирующие состояние бодрствования, являются основным источником такой стимуляции для произвольной и непроизвольной модуляции дыхания. Данные системы принято называть поведенческим контролем дыхания или стимулами бодрствования [18].

При переходе от бодрствования к NREM-сну данные поведенческие воздействия, активирующие респираторную систему, или снижаются, или прекращаются (рис. 3). В результате для обеспечения адекватного дыхания респираторная система становится зависимой от автономной регуляции, работающей по типу обратной связи. В нормальных условиях тоническая активность периферических и центральных хеморецепторов достаточна для обеспечения эффективного дыхания во время NREM-сна. У здоровых лиц во время устойчивого NREM-сна дыхание становится стабильным по амплитуде и частоте, а минутная вентиляция имеет тенденцию к снижению по мере углубления процесса сна, что, вероятно, отражает общие метаболические потребности [19]. Однако если во время NREM-сна в условиях отсутствия тонических стимулов бодрствования по какой-либо причине возникнут нарушения автономного хеморецепторного контроля

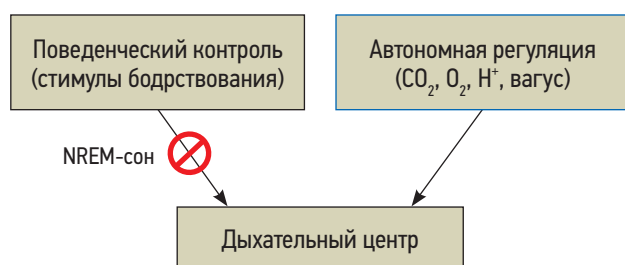


Рис. 3. Модель регуляции дыхания во время NREM-сна

дыхания, то это может привести к тяжелым дыхательным нарушениям.

Интересно, что, в отличие от NREM-сна, в период REM-сна более высокая активация мозга может восстановить достаточный уровень неспецифической тонической импульсации к респираторной нейронной сети и восстановить дыхание. У здоровых лиц дыхание во время REM-сна классически описывается как нерегулярное по частоте и амплитуде, что связывают либо с эмоциональными реакциями на контекст сновидений [20], либо с воздействием других эндогенных процессов, присутствующих в REM-сну.

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

Гипокапния и центральные нарушения дыхания во время сна

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

Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции

У пациентов с синдромом врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции происходит нарушение автономного центрального контроля дыхания за счет мутации гена *PHOX2B*, контролирующего нейроны, вовлеченные в периферические и центральные хеморецепторы. Основные нарушения вентиляции у данных пациентов происходят во время NREM-сна, тогда как в период бодрствования и REM-сна за счет сохранения поведенческого контроля дыхания может сохраняться достаточно стабильное дыхание.

Нарушения дыхания при приеме наркотических препаратов

Опиоиды оказывают депрессивное действие на респираторную активность за счет преимущественного влияния на КпБ, который является основным регулятором респираторного ритма [10]. В период бодрствования за счет поведенческого стимуляционного тонического воздействия на респираторный центр пациенты, принимающие наркотические препараты, могут поддерживать достаточно стабильный ритм дыхания. Однако в период глубокого NREM-сна или анестезии данный эффект прекращается, и возникают выраженная дыхательная депрессия и тяжелые нарушения дыхания. Подобная ситуация особенно опасна, если опиоиды или бензодиазепины назначены пациенту с тяжелыми расстройствами дыхания во время сна или если после анестезии подобный пациент оставлен без должного медицинского наблюдения.

Коэффициент обратной связи

Процесс регуляции дыхания представляет собой биологический процесс с отрицательной обратной связью, при котором изменение выходного сигнала системы (газовый состав крови) приводит к такому изменению входного сигнала (вентиляции), которое противодействует первоначальному изменению (рис. 4).

Коэффициент обратной связи – технический термин, который отражает степень стабильности системы (например, электрической или физиологической), контролируемой обратной отрицательной связью (также используется термин «петлевое усиление» – от англ. *loop gain*). В случае респираторной системы коэффициент обратной связи представляет собой чувствительность отрицательной обратной связи, регулирующей вентиляцию. Коэффициент обратной связи определяют как отношение скорректированного ответа (например, гиперпноэ) к величине нарушения (например, апноэ). Высокий коэффициент обратной связи (≥ 1), т.е. выраженный вентиляционный ответ на нарушение, может привести к саморегулируемым осцилляциям, т.е. неустойчивости в работе системы. Низкий коэффициент обратной связи (< 1), т.е. небольшой вентиляционный ответ на возникшее изменение, с большей вероятностью будет поддерживать стабильное дыхание. Высокий коэффициент обратной связи с неустойчивостью

вентиляционного контроля – один из ключевых факторов патогенеза различных расстройств дыхания во время сна, включая дыхание Чейн–Стокса [21–23], дыхание во время сна при подъеме на большие высоты [24–27], периодическое дыхание во сне у новорожденных [28, 29], ОАС [30, 31].

Два основных компонента в формировании коэффициента обратной связи – чувствительность настроек контролера и исполнителя. В респираторной системе чувствительность контролера отражает хемочувствительность или гипоксический, гиперкапнический ответы, а исполнителя – эффективность вентиляции по элиминации CO_2 . Для респираторной системы деятельность исполнителя, реализующего зависимость артериального уровня CO_2 от минутной вентиляции, графически представляет собой метаболитическую гиперболу, а хемочувствительность – зависимость минутной вентиляции от артериального уровня CO_2 – имеет линейный характер (рис. 5). Следует отметить, что на коэффициент обратной связи респираторной системы будет влиять скорость передачи информации, которая определяется скоростью системного кровотока и другими взаимосвязанными показателями. Повышение чувствительности каждого из этих компонентов увеличивает коэффициент обратной связи и неустойчивость респираторной системы. Сон сопровождается снижением метаболизма, функциональной остаточной емкости легких, сердечного выброса и $P_a\text{CO}_2$, что повышает эффективность вентиляции и, следовательно, создает условия для неустойчивости дыхания. Для упрощенного понимания происходящих процессов удобна аналогия с контролем температуры в помещении, когда используются очень чувствительный термостат (контролер) и высокопроизводительный кондиционер (исполнитель).

Небольшое изменение параметров термостата (например, открыли окно) вызовет активную работу кондиционера, и если в этот период закрыть окно, температура снова изменится и кондиционер (аналог дыхания) «замолчит». В период ночного сна при переходе на автономный механизм регуляции дыхания важное значение имеет пороговый уровень CO_2 , при котором развивается апноэ. Для графического определения порогового уровня апноэ следует аппроксимировать кривую, отражающую функционирование контролера, до пересечения с осью абсцисс.

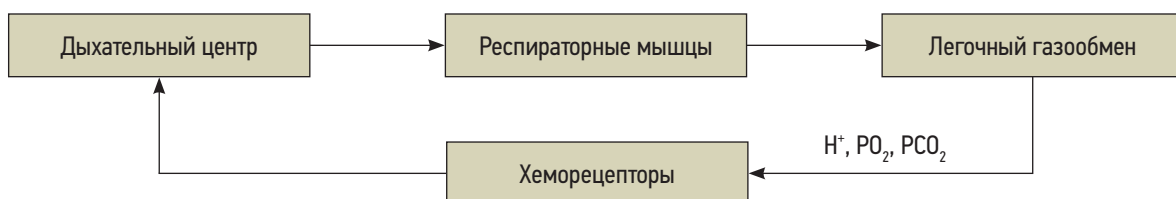


Рис. 4. Схема регуляции дыхания

Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа.

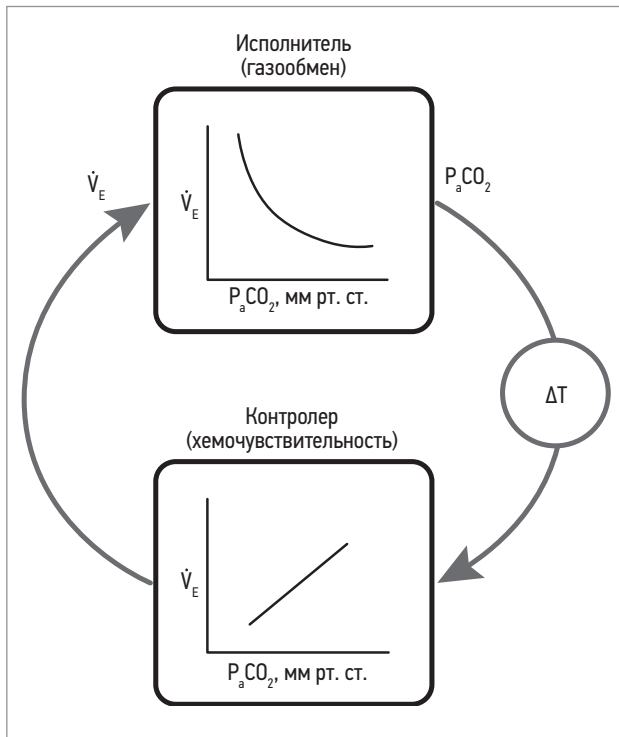


Рис. 5. Упрощенная схема коэффициента обратной связи для респираторной системы (по Gederi E. et al., 2014 [32])
Примечание: P_aCO_2 – парциальное давление CO_2 в артериях, V_E – минутная вентиляция, ΔT – время задержки.

Величина артериального PCO_2 в данной точке будет показывать значение порога апноэ. Точку пересечения кривой контролера с метаболической гиперболой принято называть точкой равновесия для стабильного дыхания, поскольку в данной точке хемочувствительность, определенная данным уровнем CO_2 , обеспечивает вентиляцию, необходимую для поддержания этого уровня CO_2 . Разница между значениями CO_2 в точке равновесия и порога апноэ показывает, какое изменение CO_2 необходимо для возникновения апноэ, а разница уровней минутной вентиляции между данными точками – какое изменение вентиляции для этого требуется – и называется резервом CO_2 (рис. 6).

С позиций порога апноэ и резерва CO_2 становится графически понятно, как повышение хемочувствительности влияет на стабильность дыхания (рис. 7). Чем выше хемочувствительность, тем больше угол наклона кривой контролера и ниже порог апноэ и резерв CO_2 . В клинике подобная ситуация возникает, например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью за счет симпатической активации.

Пациенты с альвеолярной гиповентиляцией, обусловленной нарушениями в центральной регуляции или нейромышечными заболеваниями, предрасположены к нестабильному дыханию во время сна. Несмотря на повышенный уровень CO_2 в артериальной крови, у данных пациентов происходит снижение резерва CO_2 за счет смещения точки равновесия вправо в зону гиповентиляции (рис. 8).

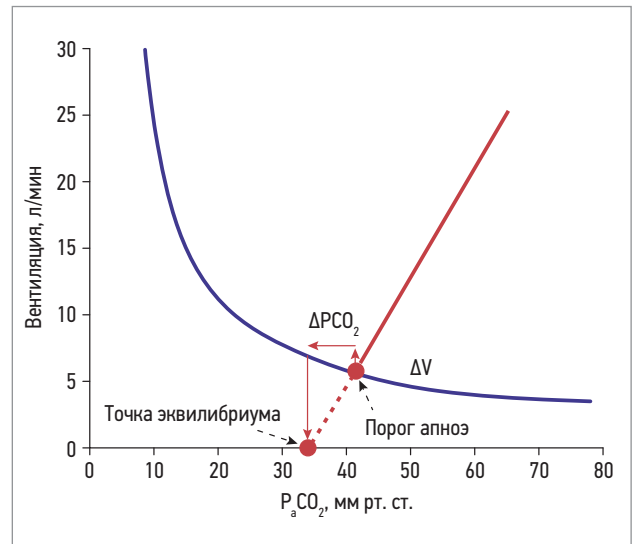


Рис. 6. Точка равновесия дыхания и порог апноэ

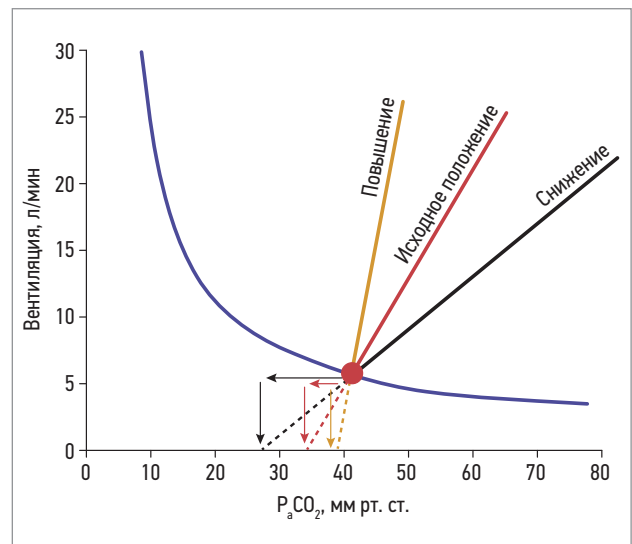


Рис. 7. Уровень хемочувствительности, резерв CO_2 и порог апноэ

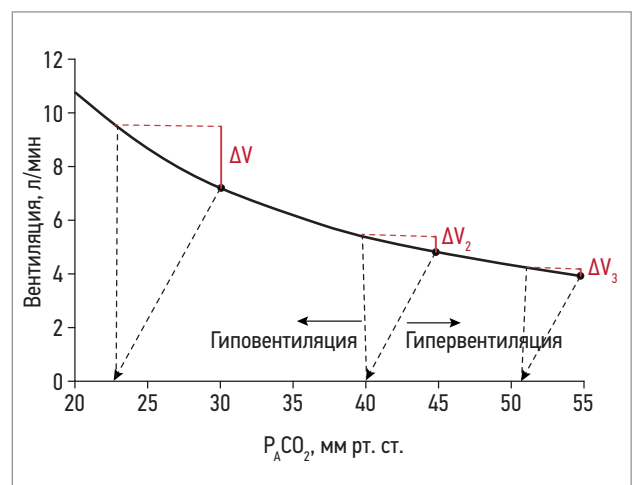
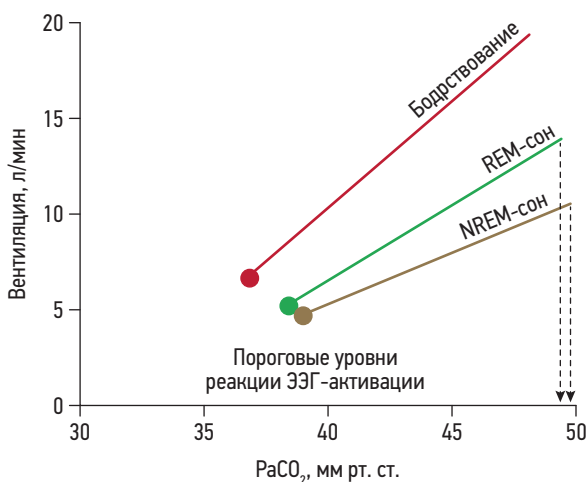


Рис. 8. Резерв CO_2 при различных условиях альвеолярной вентиляции (по Dempsey J.A., 2005 [33])
Примечание: $\Delta V_1, \Delta V_2$ (нормальные условия) $> \Delta V_3$.

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

Реакции ЭЭГ-активации – появление на фоне стабильного сна резких активаций ЭЭГ продолжительностью более 3 с [34]. В англоязычной литературе для этого используют термин *arousal*, что означает пробуждение. Поскольку при данных ситуациях истинного пробуждения не происходит, то предпочтительнее использовать термин «реакция ЭЭГ-активации», который отражает процесс возбуждения мозга. Так как условия регуляции дыхания в период сна и бодрствования различны, данные реакции ЭЭГ-активации с возбуждением определенных зон мозга сопряжены с изменениями паттерна дыхания и могут выполнять либо защитную функцию, либо провоцировать появление респираторных нарушений. Адекватный вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию – основа гомеостатической регуляции газового состава артериальной крови. NREM-сон сопровождается снижением вентиляционного ответа, который становится наименее выраженным в период REM-сна (рис. 9). Если во время сна в ответ на какие-либо респираторные нарушения (например, апноэ или гипопноэ) вентиляционный ответ оказывается неадекватным или отсутствует, возникает реакция ЭЭГ-активации, сопровождающаяся усилением вентиляции и выполняющая защитную функцию по отношению к респираторной системе, однако одновременно фрагментирует сон. Пороговый уровень гиперкапнии, вызывающий реакцию ЭЭГ-активации у людей, приблизительно одинаков во время NREM- и REM-сна, тогда как пороговый уровень асфиксионной гипоксии (например, гипоксии во время ОАС) часто ниже в период REM-сна (рис. 9). Изакапническая гипоксия – обычно слабый стимул к реакции ЭЭГ-активации, и пороговые значения насыщения крови кислородом имеют близкие значения во время NREM- и REM-сна [35].



Реакции ЭЭГ-активации, осуществляющие быстрые кратковременные переходы от сна к бодрствованию, создают условия для нестабильности дыхания и возникновения расстройств дыхания во время сна. Рассмотрим динамику подобных изменений по схеме, представленной на рис. 10. Точки А и С – это точки эквilibriumа дыхания для бодрствования и сна. При засыпании (переход из А в В) уровень P_aCO_2 становится ниже уровня P_aCO_2 в точке эквilibriumа для сна. Данная гипокапния сопровождается снижением вентиляции с последующим ее постепенным повышением при достижении точки эквilibriumа дыхания во время сна. Если после этого возникнет реакция ЭЭГ-активации, для дыхания в период бодрствования уровень P_aCO_2 сна будет означать условия гиперкапнии, что приведет к первоначальному усилению вентиляции с последующим ее снижением для достижения точки эквilibriumа дыхания в период бодрствования. Если в силу каких-либо причин расстояние между точками эквilibriumа дыхания для бодрствования и сна существенно увеличится (переход точки А в точку A_1), это приведет к значительно более выраженным нарушениям дыхания и центральному апноэ, поскольку уровень P_aCO_2 в точке эквilibriumа бодрствования может стать ниже уровня порога апноэ. Подобные ситуации могут возникнуть в условиях хронической гипервентиляции (смещение точки А влево) или при приеме лекарственных препаратов, подавляющих дыхательный центр (смещение точки С вправо).

Мышцы верхних дыхательных путей и сон

Основным источником активации для гипоглоссального моторного пула является ретикулярная формация. Вследствие этого активность данных мотонейронов, в отличие от спинальных инспираторных мотонейронов, не подавляется во время выдоха. Поэтому активность *m. genioglossus* во время выдоха отражает тоническую импульсацию. В структуру ре-

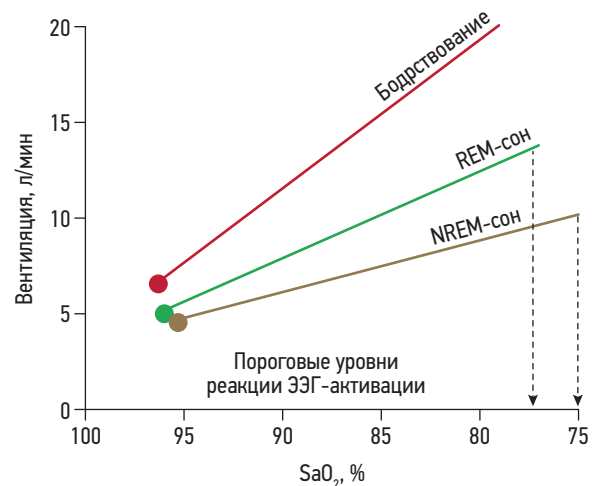


Рис. 9. Вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию во время сна и бодрствования
Примечание: SaO_2 – сатурация кислородом артериальной крови.

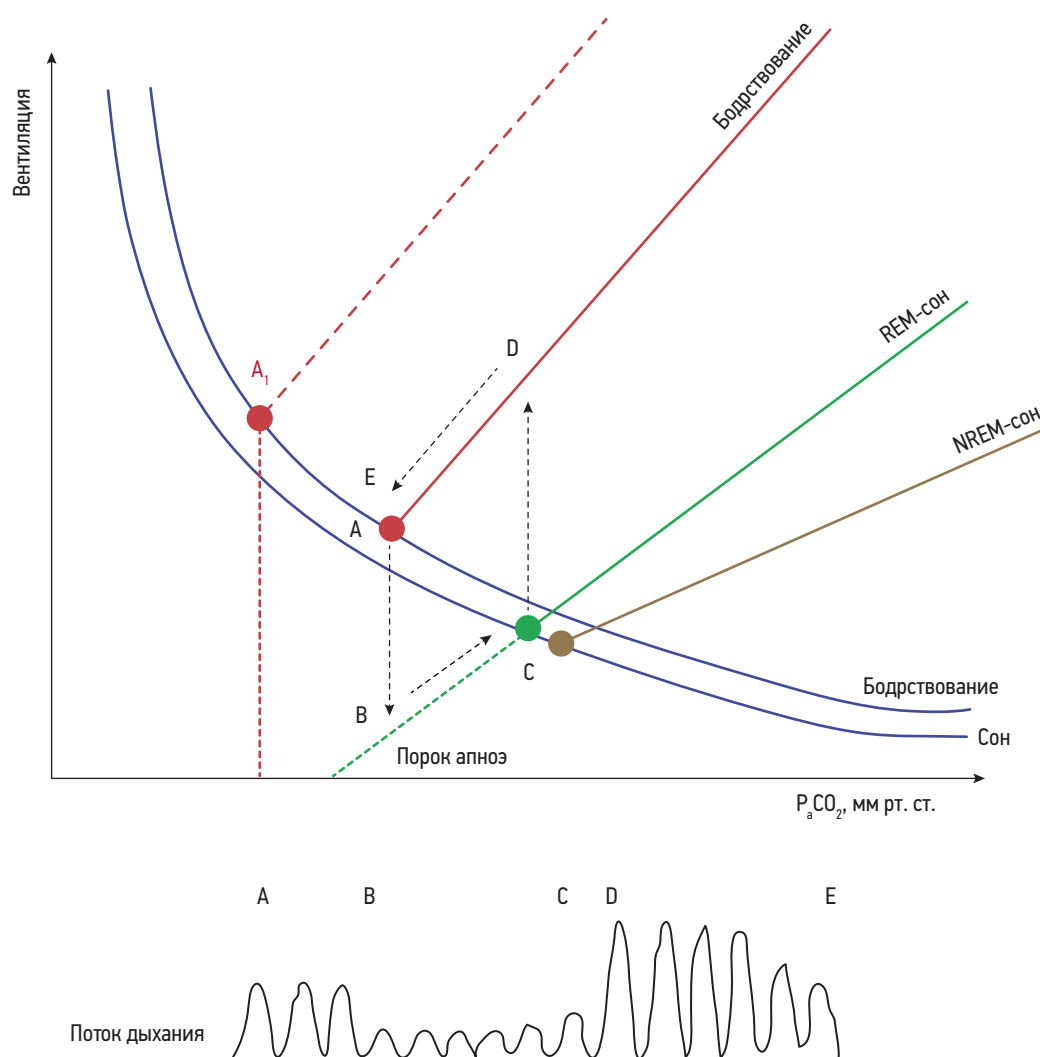


Рис. 10. Влияние реакции ЭЭГ-активации на дыхание (по Horner R.L., Malhotra A., 2015 [36])

тикулярной формации входят группы клеток, активность которых снижается во время сна, что существенно модулирует возбудимость гипоглоссального моторного пула при переходе от бодрствования ко сну и делает его особенно чувствительным к воздействию нейродепрессантов.

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

Тоническая активность мышц языка и неба влияет на просвет и жесткость верхних дыхательных путей, поэтому снижение данной активности во время

сна приводит к их сужению и нестабильности, что имеет важное значение в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Факторы, способствующие расстройствам дыхания во время сна

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

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

Ожирение

Ожирение представляет собой важную и быстро распространяющуюся проблему. По данным ВОЗ за 2014 г., более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте

≥ 18 лет и старше имеют избыточный вес, из которых свыше 600 млн чел. страдают от ожирения.

Респираторные эффекты ожирения включают механическое воздействие на верхние дыхательные пути и грудную стенку, нейрогуморальные влияния различных адипоцитокинов и, возможно, воздействие на респираторные нейроны. Отложение жира вокруг верхних дыхательных путей уменьшает их просвет и стабильность, способствуя их коллапсу во время сна [37]. Адбминальное отложение жира способствует дополнительному снижению просвета верхних дыхательных путей за счет уменьшения объема легких в конце выдоха и снижения тракционных сил, прикладываемых к верхним дыхательным путям. Снижение легочных объемов ведет к повышению коэффициента обратной связи исполнителя и нестабильности дыхания, согласно концепции петлевого усиления. Продукция провоспалительных цитокинов при ожирении может способствовать воспалению в дыхательных путях и, возможно, связана с развитием БА у лиц с ожирением. Модели на животных свидетельствуют о важном значении лептина в контроле дыхания с развитием гиповентиляции при его дефиците. Однако влияние лептина на вентиляцию у людей с ожирением остается недоказанным [38]. На центральные респираторные нейроны может влиять повышенный уровень артериальной PCO_2 . Полагают, что во время реакций ЭЭГ-активации в период сна пациенты с чрезмерным ожирением не успевают элиминировать CO_2 . Это ведет к постепенному повышению CO_2 сначала в период сна, а потом и во время бодрствования.

Ожирение — один из главных факторов риска развития ОАС. В РКИ, включавшем 264 пациента с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и СОАС, была показана эффективность интенсивных коррекций стиля жизни с учетом диеты и физических упражнений. Изменения носили умеренный, но значимый характер: в первый год снижение массы тела на $10,7 \pm 0,7$ кг сопровождалось снижением индекса апноэ-гипопноэ на $9,7 \pm 2,0$ события/ч сна, но сохранялись, постепенно снижаясь, на протяжении 4 лет [39]. Поэтому диета и физические упражнения должны быть стандартной рекомендацией пациентам с ожирением и СОАС.

Застойная сердечная недостаточность

Застойная сердечная недостаточность сопряжена с высоким риском возникновения расстройств дыхания во время сна, включающих обструктивные и центральные апноэ, дыхание Чейн–Стокса. Механизм развития расстройств при сердечной недостаточности обусловлен рядом факторов. В соответствии с концепцией коэффициента обратной связи, при сердечной недостаточности отмечается повышение чувствительности контролера, что подтверждается более высоким уровнем хемочувствительности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сочетании с центральными

апноэ по сравнению с пациентами, не имеющими центральных апноэ [22]. Одной из причин повышения хемочувствительности является гипоксемия, обусловленная легочным интерстициальным отеком. Нестабильности дыхания при застойной сердечной недостаточности способствует также более низкий уровень артериального P_aCO_2 , приближающийся к порогу апноэ [23]. Повышенное давление в левом предсердии может усиливать вентиляцию и склонность к апноэ за счет снижения резерва CO_2 [40]. Застой в легких с накоплением внесосудистой жидкости также стимулирует юстакапиллярные рецепторы, что усиливает вентиляцию и создает условия для нестабильности дыхания за счет повышения чувствительности исполнителя. Кроме этого, смещение внесосудистой жидкости при горизонтальном положении во время сна создает дополнительную отечность на уровне верхних дыхательных путей, способствуя обструктивным нарушениям дыхания [41]. Поэтому у пациентов с застойной сердечной недостаточностью могут возникать как центральные, так и обструктивные нарушения дыхания во время сна.

В настоящее время контроль нарушений дыхания во время сна при сердечной недостаточности основывается на стандартных принципах лечения сердечной недостаточности. Применение технологической терапии постоянным положительным давлением и адаптивной сервовентиляции не дало ожидаемых позитивных результатов, и необходимы дополнительные исследования [42, 43].

Возраст

Возраст — один из факторов риска как обструктивных, так и центральных нарушений дыхания во время сна, что подтверждают различные эпидемиологические исследования [44–46]. При этом частота обструктивных нарушений у женщин нарастает после менопаузы [47]. Основной причиной данных изменений считают нарастающую с возрастом нестабильность верхних дыхательных путей, обусловленную, в частности, отложением парафаренгиального жира и снижением рефлекторной реакции мышц, расширяющих верхние дыхательные пути в ответ на отрицательное давление [48].

С использованием современной методики одновременной оценки во время сна склонности верхних дыхательных путей к коллапсу, коэффициента обратной связи, ответа мышц верхних дыхательных путей и порога реакции ЭЭГ-активации было показано, что в патогенезе обструктивных нарушений дыхания во сне у пожилых лиц большее значение имеет повышенная коллаптоидность верхних дыхательных путей, а у пациентов молодого возраста — более чувствительный вентиляционный контроль [49]. Высказывается идея о наличии двух физиологических фенотипов, что может объяснять различные последствия ОАС и подходы к терапии. Например, отрицательное эзофагеальное давление во время

апноэ у пожилых пациентов ниже, чем у молодых лиц [50]. Вследствие этого трансмуральное давление на миокард (постнагрузка) и противодействие его сократительной функции у пожилых лиц меньше, что может отразиться на физиологических последствиях апноэ у пациентов разного возраста [51].

Легочные и нейромышечные заболевания

Обструктивные и рестриктивные легочные заболевания, а также нейромышечные заболевания сопровождаются нарушением респираторной функции, степень которой зависит от тяжести заболевания. Респираторные нарушения могут первоначально проявляться, а впоследствии усиливаться во время сна. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, при переходе от бодрствования к NREM-сну происходит отключение поведенческих стимулов регуляции дыхания со снижением вентиляции. С учетом S-образной формы кривой диссоциации гемоглобина у здоровых лиц это приводит к небольшому снижению насыщения артериальной крови кислородом, поскольку данные изменения газового состава попадают на горизонтальную часть кривой. У пациентов с исходной гипоксемией подобные изменения попадают на крутую нисходящую часть кривой диссоциации оксигемоглобина и выражаются в более значимом снижении насыщения артериальной крови кислородом (рис. 11).

Во-вторых, гиповентиляция снижает резерв CO_2 и создает условия для нестабильности дыхания во время сна. В-третьих, снижение тонической активности мышц верхних дыхательных путей во время сна в случае значимого уменьшения их просвета создает дополнительную нагрузку на вентиляцию. В-четвертых, падение тонуса вспомогательных дыхательных мышц во время REM-сна ведет к существенному снижению вентиляции, особенно у пациентов с выраженной исходной патологией. При регистра-

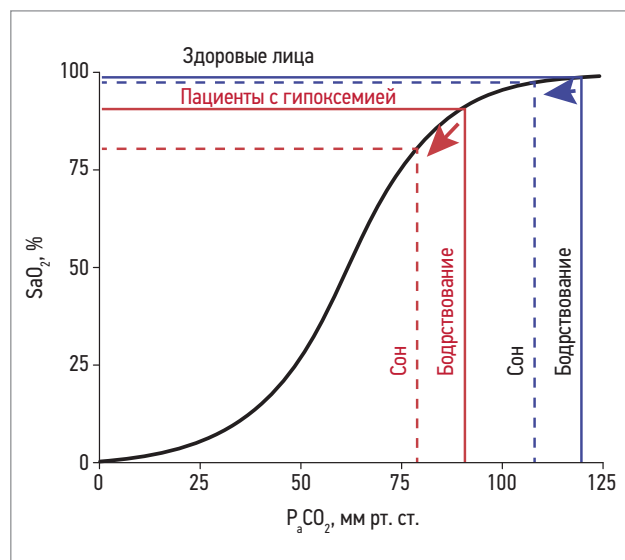


Рис. 11. Влияние гипоксемии в период бодрствования на насыщение артериальной крови кислородом (по Horner R.L., Malhotra A., 2015 [36])

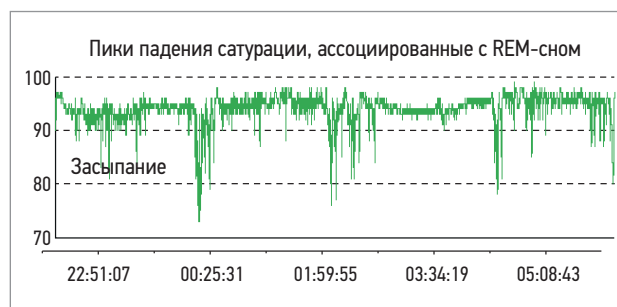


Рис. 12. Компьютерная пульсоксиметрия во время сна

ции ночной пульсоксиметрии это проявляется выраженными циклическими падениями насыщения артериальной крови кислородом, ассоциированными с REM-сном (рис. 12). Выраженные нарушения дыхания во время сна у пациентов с легочными и нейромышечными заболеваниями сопровождаются нестабильностью процесса сна с частыми пробуждениями, снижением восстановительной функции сна и ухудшением самочувствия пациентов. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения расстройств дыхания во время сна у данных пациентов является неинвазивная вентиляция легких.

Заключение

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

Литература

1. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 6: 486–495.
2. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 2.2, 2015.
3. Berssenbrugge A., Dempsey J., Iber C et al. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J. Physiol.* 1983; 343: 507–524.
4. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T. et al. Effects of age on sleep apnea in men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 144–148.

5. Block A.J., Wynne J.W., Boysen P.G. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1980; 69 (1): 75–79, 1980.
6. 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.
7. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure. Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822–1826.
8. Bradley T.D., Logan A.G., Kimoff R.J. et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 353: 2025–2033, 2005.
9. Burgess K.R., Johnson P.L., Edwards N. Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. *Respirology* 2004; 9: 222–229.
10. Burgess K., Subedi P., Ainslie P. et al. Prediction of periodic breathing at altitude. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 605: 442–446.
11. Chenuel B.J., Smith C.A., Skatrud J.B. et al: Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog. *J. Appl. Physiol.* 101: 76–83, 2006.
12. Cowie M. R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1095–1105.
13. Douglas N.J. Respiratory physiology: understanding the control of ventilation. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011. 250–258.
14. Edwards B.A., Wellman A., Sands S.A. et al. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *Sleep* 2014; 37 (7): 1227–1236.
15. España R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep* 2004; 27 (4): 811–20.
16. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B. et al: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–360.
17. Grace K.P., Hughes S.W., Horner R.L. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2013; 187: 311–319.
18. Gray P.A., Janczewski W.A., Mellen N. et al. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 927–930.
19. Guyenet P.G., Stornetta R.L., Bayliss D.A., Mulkey D.K. Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. *Exp. Physiol.* 2005; 90: 247–253, discussion 253–247.
20. Horner R.L. Emerging principles and neural substrates underlying tonic sleep-state-dependent influences on respiratory motor activity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2009; 364 (1529): 2553–2564.
21. Horner R.L. Central neural control of respiratory neurons and motoneurons during sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. St. Louis; MO: Elsevier; Saunders, 2011. 237–249.
22. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 949–954.
23. Kobayashi M., Namba K., Tsuiki S. et al. Clinical characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset. *Chest* 2010; 137: 1310–1315.
24. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. *Principles and practice of sleep medicine*. Ed 2nd. Philadelphia: Saunders, 1994. 212–223.
25. Kuna S.T., Reboussin D.M., Borradaile K.E. et al: Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep* 2013; 36: 641–649A.
26. Malhotra A., Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008; 63: 925–931.
27. Malhotra A., Huang Y., Fogel R. et al: Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am. J. Med.* 2006; 119 (1): 72.e9–e14.
28. McKay L.C., Janczewski W.A., Feldman J.L. Sleep-disordered breathing after targeted ablation of preBotzinger complex neurons. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 1142–1144.
29. Montandon G., Qin W., Liu H. et al: PreBöttinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons mediate opioid-induced respiratory depression. *J. Neurosci.* 2011; 31: 1292–1301.
30. O'Donnell C.P., Schaub C.D., Haines A.S. et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 199; 159: 1477–1484.
31. Orem J. Respiratory neurons and sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994. 177–193.
32. Geder E., Nemati S., Edwards B.A. et al. Model-based estimation of loop gain using spontaneous breathing: A validation study. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014; 201: 84–92.
33. Dempsey J.A. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp. Physiol.* 2005; 90 (1): 13–24.
34. Orem J., Montplaisir J., Dement W. Changes in the activity of respiratory neurons during sleep. *Brain Res* 82: 309–315, 1974.
35. Orem J., Osorio I., Brooks E., Dick T. Activity of respiratory neurons during NREM sleep. *J Neurophysiol* 1985; 54: 1144–56.
36. Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep. In: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Elsevier, 2015. 1511–1526.
37. Phillipson E.A., Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack N.S., Widdicombe J.G., ed. *Handbook of physiology*, section 3. The respiratory sys-

tem, Vol II, Control of breathing, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986. 649–689.

38. Puizillout J.J., Ternaux J.P. Variations d'activités toniques, phasiques et respiratoires au niveau bulbaire pendant l'endormement de la préparation encephala isole. *Brain Res.* 1974; 66: 67–83.

39. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 136–143.

40. Salvaggio A., Insalaco G., Marrone O. et al. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 408–413.

41. Siegel J.M. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2000. 112–133.

42. Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K. et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991; 254: 726–729.

43. Snyder F., Hobson J.A., Morrison D.F. et al. Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 417–422.

44. Vanini G., Lydic R., Baghdoyan H.A. GABA-to-ACh ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. *Sleep* 2012; 35 (10): 1325–1334.

45. Von Czettritz G., Vax R.T., Eckardt T. et al. Periodic breathing with periodic oxygen variation in infancy. *Wien Med. Wochenschr.* 1996; 146: 317–319.

46. Watson N.F., Badr M.S., Belenky G. et al. Consensus statement recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep* 2015; 38 (6): 843–844.

47. Wellman A., Jordan A.S., Malhotra A. et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1225–1232.

48. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J. Physiol.* 2013; 591: 1179–1193.

49. Wilkinson M.H., Skuza E.M., Rennie G.C. et al. Postnatal development of periodic breathing cycle duration in term and preterm infants. *Pediatr. Res.* 2007; 62: 331–336.

50. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S. et al. Apnea–hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2002; 165: 1245–1250.

51. Younes M., Ostrowski M., Thompson W. et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1181–1190.

Об авторе

Белов Александр Михайлович — д. м. н., профессор, зав. кабинетом сомнологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ»; тел.: (499) 333-30-00; e-mail: belovalex@gmail.com

