

Karolina Gruca-Stryjak

**Sen i zaburzenia oddychania podczas snu w ciąży o przebiegu prawidłowym
i ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym**

**Sleep and disturbances of breathing in sleep during physiological pregnancy and
pregnancy complicated by hypertension**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n.med. Grzegorz H. Bręborowicz

Klinika Perinatologii i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2013

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Spis rycin.....	7
1. Wstęp.....	9
1.1 Fizjologia snu.....	9
1.1.1 Rys historyczny.....	9
1.1.2 Fale mózgowo.....	11
1.1.3 Fazy i stadia snu.....	12
1.1.4 Rola snu.....	16
1.1.5 Oddychanie w czasie snu.....	17
1.2 Fizjologia snu u kobiet ciężarnych.....	18
1.2.1 Regulacja nerwowa, hormonalna i behawioralna snu.....	18
1.2.2 Architektura snu w poszczególnych trymestrach ciąży.....	20
1.2.3 Fizjologiczne zmiany w układzie oddechowym i krwionośnym w czasie snu u kobiet ciężarnych.....	20
1.3 Zaburzenia oddychania w czasie snu u kobiet ciężarnych.....	22
1.3.1 Chrapanie.....	22
1.3.2 Obturacyjny bezdech senny.....	22
1.4 Cięża powikłana nadciśnieniem tętniczym.....	24
1.4.1 Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży.....	24
1.4.2 Stan przedrzucawkowy (preeklampsja).....	25
1.4.3 Patofizjologia snu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym.....	25
1.5 Wpływ zaburzeń snu i zaburzeń oddychania podczas snu na wyniki perinatologiczne.....	26
1.6 Diagnostyka i leczenie zaburzeń snu.....	28
1.6.1 Metody diagnostyczne.....	28
1.6.2 Leczenie.....	28
2. Cel pracy.....	29

3. Materiał	31
4. Metodyka	37
4.1 Wywiad	37
4.2 Badanie fizykalne i badania dodatkowe	37
4.3 Badanie ankietowe	38
4.4 Badanie polisomnograficzne	41
4.5 Analiza statystyczna	42
5. Wyniki	46
5.1 Cięża o przebiegu prawidłowym	46
5.1.1 Subiektywna ocena zaburzeń snu na podstawie badania ankietowego	46
5.1.2 Ocena architektury snu i zaburzeń oddychania podczas snu na podstawie badania polisomnograficznego	49
5.1.3 Ocena zależności między wybranymi parametrami z badania przedmiotowego, ankietowego i polisomnograficznego	58
5.1.4 Ocena zależności między zaburzeniami oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi	61
5.2 Cięża powikłana nadciśnieniem tętniczym	62
5.2.1 Subiektywna ocena zaburzeń snu na podstawie badania ankietowego	62
5.2.2 Ocena architektury snu oraz zaburzeń oddychania podczas snu na podstawie badania polisomnograficznego	66
5.2.3 Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, ankietowego i polisomnograficznego	71
5.2.4 Ocena zależności między zaburzeniami oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi	73
5.3 Opis sytuacji klinicznych pacjentek, u których rozpoznano obturacyjny bezdech senny	75
5.4 Przykłady fragmentów badań polisomnograficznych stanowiących podstawę do przeprowadzonych badań ilościowych	78
6. Dyskusja	83
7. Wnioski	107
8. Streszczenie	108

9. Abstract.....	113
10. Piśmiennictwo.....	118

Wykaz skrótów

AASM- American Academy of Sleep Medicine (dawniej ASDA)

ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologist

AHI- ang. apnoea-hipopnoea index- wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania

ANP- ang. atrial natriuretic peptide- przedsiolkowy peptyd natriuretyczny

ASDA- American Sleep Disordered Association

BMI- ang. body mass index- wskaźnik masy ciała

CBS- centralny bezdech senny

ChNS- choroba niedokrwienna serca

CO₂- dwutlenek węgla

CPAP- ang. continuous positive airway pressure- stałe dodatnie ciśnienie w drogach
oddechowych

EEG- elektroencefalogram

EKG- elektrokardiogram

EMG- elektromiogram

EOG- elektrookulogram

FRC- ang. functional residual capacity- czynnościowa pojemność zalegająca

GDO- górne drogi oddechowe

IUGR- ang. intrauterine growth restriction- wewnątrzmaciczne ograniczenie
wzrastania płodu

N1- pierwsze stadium snu NREM

N2- drugie stadium, snu NREM

N3- trzecie stadium snu NREM

nCPAP- ang. nasal continuous positive airway pressure- stałe dodatnie ciśnienie w
drogach oddechowych podawane przez nos

NIC- nadciśnienie indukowane ciążą

NREM- ang. non-rapid eye movement- wolne ruchy gałek ocznych

OBS- obturacyjny bezdech senny

pCO₂- ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla

PaCO₂- prężność dwutlenku węgla mierzona we krwi tętniczej

PaO₂- prężność tlenu mierzona we krwi tętniczej

PSG- polisomnografia

R- sen REM

REM- ang. rapid eye movement- szybkie ruchy gałek ocznych

SaO₂- wysycenie krwi tętniczej tlenem

SDB- ang. sleep disordered breathing- zaburzenia oddychania związane ze snem

SSE- skala senności Epworth

SWS- ang. slow wave sleep- sen wolnofalowy

T₉₀- czas snu w niedotlenieniu SaO₂<90%

TBT- ang. total bed time- czas spędzony w łóżku od zgaszenia światła do zapalenia światła

TLC- ang. total lung capacity- całkowita pojemność płuc

TST- ang. total sleep time- całkowity czas snu, suma czasu spędzonego w stanie snu

W- ang. wake- czuwanie

WASO- ang. wake after sleep onset- czuwanie po zaśnięciu, czuwanie wtrącone

Spis rycin

Ryc.1 Fala alfa

Ryc.2 Fala beta

Ryc.3 Fala theta

Ryc.4 Fala delta

Ryc.5 Obraz polisomnograficzny czuwania

Ryc.6 Obraz polisomnograficzny stadium N1

Ryc.7 Obraz polisomnograficzny stadium N2

Ryc.8 Obraz polisomnograficzny stadium N3

Ryc.9 Obraz polisomnograficzny snu REM

Ryc.10 Profil snu – hipnogram

Ryc.11 Skala Mallampatiego

Ryc.12 Wykres wartości wskaźnika AHI w ciąży o przebiegu prawidłowym

Ryc.13 Wykres - bezdech

Ryc.14 Wykres - spłycone oddychanie

1. Wstęp

1.1 Fizjologia snu

1.1.1 Rys historyczny

Sen jest istotnym elementem naszego życia, doświadczamy go i obserwujemy codziennie. W mitologii greckiej i rzymskiej Hypnos (Sen) był bliźniaczym bratem Tanatosa (Śmierć), zatem uważano iż stanowi on nierozdzielalną część zagadki życia (1).

Filozofowie greccy wysuwali różne hipotezy dotyczące natury snu. Hipokrates twierdził, że okres snu następuje na skutek zmiany krążenia krwi, która jest kierowana do głębiej leżących narządów. Natomiast Arystoteles przyznawał główne znaczenie waporom, które rozprzestrzeniały się w organizmie podczas procesów trawienia i które miały wywoływać senność (2).

Dokładne badania nad snem rozpoczęły się w połowie XIX wieku, a intensywniej rozwinęły się z chwilą wynalezienia elektroencefalografu. Pierwsze badania nad aktywnością mózgu wykonali w Anglii Richard Carton (1885), Adolf Beck (1890) w Polsce oraz Władimir Prawdycz-Nemiński (1912) w Rosji (3). Pionierem w zakresie badań nad aktywnością bioelektryczną mózgu, które dały fundament pod współczesną elektroencefalografię (EEG), był niemiecki psychiatra Hans Berger. W 1924 roku dokonał on pierwszego zapisu EEG u człowieka i wprowadził stosowaną do dziś nazwę. Opisał też rodzaje fal i rytmy obecne w prawidłowo funkcjonującym mózgu (3; 4).

Okolo 10 lat później, w 1937 roku amerykańscy fizjologowie Loomis, Davis i Hobart jako pierwsi zastosowali EEG do badań snu (3). Zapoczątkowało to szybki rozwój badań nad snem. Kolejnych ważnych odkryć dokonali w 1953 roku Kleitman, Aserinski i Dement. Na podstawie przeprowadzonego badania wyróżnili fazy i stadia snu. Wyniki ich badań stały się podstawą obecnej wiedzy na temat snu (5; 6). Następnie w 1968 roku Rechtschaffen i Kales opracowali kryteria pozwalające w sposób wystandaryzowany rozróżnić fazy i stadia snu (7).

Ważnym wydarzeniem w historii badań nad snem było opisanie w 1965 roku przez francuskich i niemieckich uczonych zjawiska bezdechów senny (8; 9). Dalsze badania nad tym zagadnieniem doprowadziły do znacznego poszerzenia wiedzy na temat snu oraz zwróciły uwagę na związek snu z chorobami układu krążenia. Połączenie badań elektroencefalograficznych i rejestracji czynności układu oddechowego i układu krążenia stało się standardem całonocnych badań polisomnograficznych (po raz pierwszy użyto tej nazwy w 1974 roku).

Ostatnie trzydzieści lat charakteryzuje ogromny postęp w dziedzinie badań nad snem. Udoskonalone zostały metody rejestracji badań polisomnograficznych, opracowano kryteria rozpoznawania poszczególnych zaburzeń snu oraz zwrócono uwagę na związek między snem a przebiegiem wielu chorób psychicznych i somatycznych.

1.1.2 Fale mózgowie

Obecnie wyróżniamy cztery rytmy bioelektryczne mózgu (3; 10):

Rytm fal alfa

Rytm fal alfa został zapisany po raz pierwszy przez Bergera w 1929 roku. Składa się on z fal o częstotliwości 8-13 Hz i amplitudzie do 0,5Hz. Dominuje w okolicach ciemieniowo-potylicznych. Obecny jest w czasie czuwania przy zamkniętych oczach. Otwarcie oczu powoduje jego zanik lub obniżenie amplitudy. Rytm alfa to wyciszenie umysłu, odpoczynek i marzenia senne. W tym stanie łatwiej przyswoić wiedzę, zwiększa się też inwencja twórcza.



Ryc. 1 Fala alfa

Rytm fal beta

Nazwę fal beta wprowadził Berger w 1930 roku. Charakteryzują się one częstotliwością pomiędzy 14-30 Hz. Dominują one w przednich i centralnych okolicach mózgowia. Ten rodzaj aktywności bioelektrycznej obserwujemy w okresie czuwania oraz podczas snu REM (ang. rapid eye movement - faza szybkich ruchów gałek ocznych). W tym stanie mózg jest nastawiony na odbiór bodźców zewnętrznych i uwagę.



Ryc.2 Fala beta

Rytm fal theta

Są to fale o częstotliwości 4-8 Hz. Występują one w okolicach centralnych i wierzchołkowych mózgu. Są to najczęstsze fale pojawiające się w okresie snu. Rytm theta pochodzi od elektrycznej aktywności hipokampa, który jest odpowiedzialny za procesy kojarzeniowe i pamięciowe. Zdobyta w okresie czuwania wiedza jest w tym stanie utrwalana.



Ryc. 3 Fata theta

Rytm fal delta

Fale delta określane są jako fale o częstotliwości 1-4 Hz. Dominują w okolicach centralnych i wierzchołkowych. Są charakterystyczne dla snu NREM (ang. non-rapid eye movement). Praca mózgu na tej częstotliwości podczas snu pozwala na odpoczynek i regenerację organizmu oraz zwiększenie sekrecji hormonów w tym głównie hormonu wzrostu.



Ryc.4 Fala delta

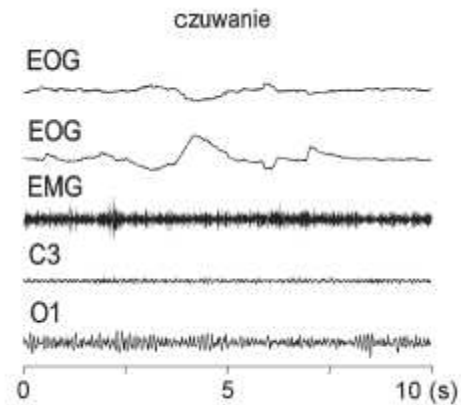
1.1.3 Fazy i stadia snu

Sen jest złożonym procesem fizjologicznym o niejednorodnej strukturze. Poszczególne składowe badania polisomnograficznego, tj. zapis czynności bioelektrycznej mózgu (elektroencefalografia - EEG), zapis ruchów gałek ocznych (elektrookulografia - EOG) oraz rejestracja napięcia mięśni (elektromiografia - EMG) pozwoliły na wyróżnienie faz i stadiów snu. Sen rozpoczyna się fazą NREM (od: ang. non-rapid eye movement), która dzieli się na 3 stadia oznaczane jako N1, N2 i N3, gdzie N1 oznacza sen naj płytszy, a N3- najgłębszy. Druga faza oznaczana skrótem REM (od: ang. rapid eye movement) wyróżnia się występowaniem szybkich ruchów gałek ocznych i uogólnionym spadkiem napięcia mięśni (7; 11; 12; 13). Badania encefalograficzne wykazały, że aktywność mózgu jest różna w różnych rodzajach snu. We śnie NREM obserwuje się nieznaczne ograniczenie aktywności neuronów kory mózgowej i przyległych regionów przedmózgowia. Dla snu NREM charakterystyczne jest także zmniejszenie częstotliwości oddechu i tętna, obniżenie temperatury ciała oraz ciśnienia krwi. We śnie REM najwyższą aktywność wykazują neurony przedmózgowia oraz pnia mózgu. Wysoki poziom aktywności neuronów w tej fazie snu jest związany z mimowolnym skurczem mięśni i ruchem gałek ocznych. Również zużycie energii przez mózg we śnie REM jest tak samo wysokie jak w okresie czuwania (13).

Każde stadium snu posiada swoje charakterystyczne cechy, na podstawie których możliwe jest jego rozpoznanie w badaniu polisomnograficznym.

Poniżej przedstawiono charakterystykę polisomnograficzną poszczególnych faz i stadiów snu:

Czuwanie:

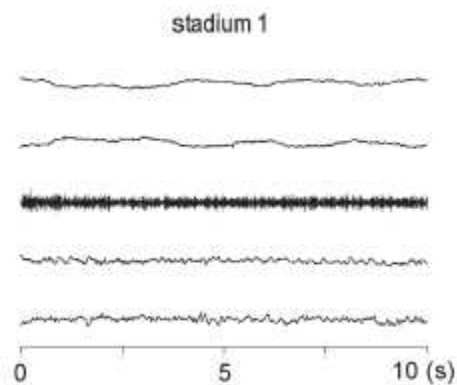


Ryc.5. Obraz polisomnograficzny czuwania

Czuwanie w ciągu nocy oznaczane jest jako W (od ang. wake).

- w EOG obserwujemy mruganie powiekami oraz ruchy gałek ocznych,
- w EMG zapis jest wysokonapięciowy z obecnością zależnych od woli ruchów ciała,
- w EEG przy oczach otwartych przewaga fal beta, przy oczach zamkniętych przewaga fal alfa.

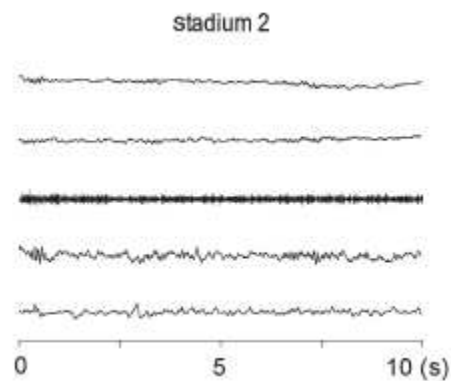
Stadium N1 snu NREM:



Ryc.6 Obraz polisomnograficzny stadium N1

- w EOG obserwujemy wolne ruch gałek ocznych,
- w EMG zapis jest średnionapięciowy,
- w EEG przewaga fal theta.

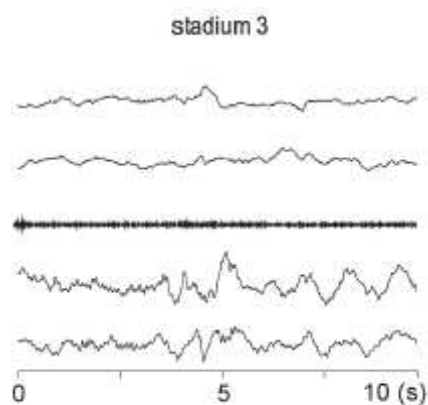
Stadium N2 snu NREM:



Ryc.7 Obraz polisomnograficzny stadium N2

- w EOG zanik lub brak ruchów gałek ocznych,
- w EMG zapis niskonapięciowy,
- w EEG przewaga fal theta, wrzeciona snu i kompleksy K.

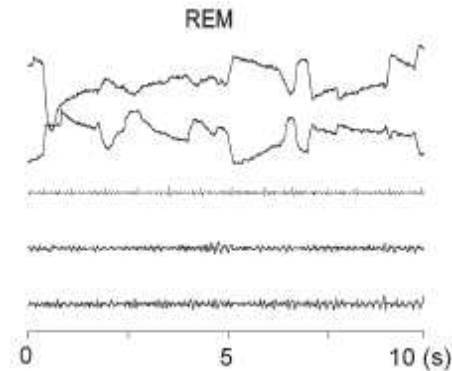
Stadium N3 snu MREM:



Ryc.8 Obraz polisomnograficzny stadium N3

- w EOG brak ruchów gałek ocznych,
- w EMG zapis niskonapięciowy,
- w EEG fale delta stanowią ponad 20% czasu zapisu.

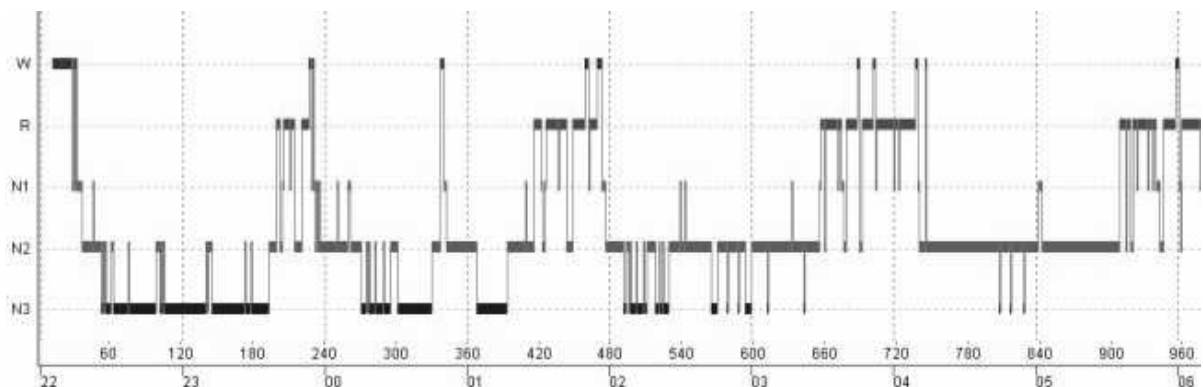
Faza snu REM:



Ryc.9 Obraz polisomnograficzny fazy snu REM

- w EOG szybkie ruchy gałek ocznych,
- w EMG bardzo niska amplituda zapisu,
- przewaga fal theta i beta, obecność fal o kształcie zębów piły.

Fazy i stadia snu układają się w cykle trwające około 60 - 90 minut, tworząc tzw. architekturę snu. Sen NREM stanowi około 80% całkowitego czasu snu, a około 20% - sen REM.



Ryc.10 Profil snu - hipnogram

Kolejność stadiów snu w trakcie cyklu snu jest następująca N1→N2→N3→REM. Zazwyczaj na końcu każdego cyklu następuje wybudzenie. W okresie nocy, dla pełnego wypoczynku, człowiek potrzebuje 4-6 cykli snu. Sen w pierwszej połowie nocy to głównie sen głęboki (stadium N3 NREM). Po około 3 cyklach snu w drugiej części nocy sen głęboki zazwyczaj nie występuje, natomiast zwiększa się ilość snu REM i stadium N2 NREM, co bardzo dobrze ilustruje przedstawiony powyżej Ryc.10.

Zachowanie prawidłowej architektury snu, a szczególnie obecność snu głębokiego (3 stadium NREM) i snu REM, jest konieczne do prawidłowego funkcjonowania organizmu (11; 12).

1.1.4 Rola snu

Kluczowym zagadnieniem dla fizjologii snu wydaje się być pytanie: dlaczego śpimy? Niestety nadal pozostaje ono bez wyczerpującej odpowiedzi. Wiadomo natomiast, że sen jest absolutnie niezbędny do życia. Potwierdzają to badania polegające na obserwacji zmian fizjologicznych i behawiorystycznych wynikających z jego braku. Pozbawienie snu powoduje ograniczenie czynności poznawczych nasilające się wraz z wydłużaniem okresu czuwania. Ponadto zauważono, że spanie mniej niż 6 godzin na dobę wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej śmierci (11). Całkowity brak snu u szczurów prowadzi do śmierci w ciągu 10-20 dni. U ludzi chorych na chorobę zwyrodnieniową mózgu, zwaną śmiertelną dziedziczną bezsennością, śmierć następuje w ciągu kilku miesięcy (14; 15).

Istnieje kilka wiarygodnych hipotez próbujących wyjaśnić funkcję snu REM i NREM oraz ich znaczenie dla organizmu. Spowolniony metabolizm i obniżona temperatura mózgu podczas snu wolnofalowego (NREM) stwarzają prawdopodobnie lepsze warunki do naprawiania szkód powstałych podczas czuwania. Hipotezę tę udało się potwierdzić w badaniach przeprowadzonych u szczurów, u których wykryto uszkodzenia mózgu wywołane bezpośrednio brakiem snu (15). W fazie REM ustaje wydzielanie przez pewne komórki mózgu neuroprzekaźników (noradrenaliny, serotoniny, histaminy), co ogranicza ruchy ciała i świadomość otoczenia. Zatrzymanie wydzielania neuroprzekaźników ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania tych neuronów i ich receptorów. Ciągłe wydzielanie monoamin może zmniejszać wrażliwość ich receptorów. A zatem sen REM może być czasem w którym odzyskują one swoją pełną wrażliwość. Jest to istotne podczas regulacji nastroju w czasie czuwania, która zależy od efektywnej współpracy neurotransmitter-receptor. Uważa się zatem, że sen oszczędza i służy regeneracji metabolicznych rezerw mózgu. Jak do

tej pory nie udało się potwierdzić koncepcji, według której sen REM odgrywa rolę w utrwalaniu śladu pamięciowego. Jednakże udowodniono że brak snu utrudnia koncentrację i pogarsza sprawność działania (14; 15; 16).

1.1.5 Oddychanie w czasie snu

Oddychanie jest podstawową funkcją życiową. Jest ono utrzymywane dzięki rytmicznej aktywności komórek nerwowych ośrodka oddechowego zlokalizowanego w pniu mózgu połączonego siecią neuronalną z mięśniami oddechowymi. Ponadto rytm oddechowy pozostaje pod kontrolą i we współpracy z wieloma różnymi układami tj. układ sercowo-naczyniowy czy nerwowym układem autonomicznym.

Sen jest stanem w którym następuje wiele zmian w ustroju tj. zmiana aktywności komórek nerwowych odpowiedzialnych za regulację oddychania, zmiana chemicznej kontroli oddychania, zmiana napięcia mięśni oddechowych oraz wyłączenie kontroli behawioralnej oddychania. A zatem rytm oddechowy podlega wpływom snu w pewien charakterystyczny sposób różniący się w fazie NREM i REM.

W okresie snu NREM dochodzi do zmniejszenia objętości oddechowej oraz wentylacji minutowej co jest spowodowane brakiem tonicznej aktywacji neuronów ośrodka oddechowego oraz wzrastającym oporem górnych dróg oddechowych. Podczas fazy REM obserwujemy okresowe zmniejszanie objętości oddechowej, atonię mięśniową dotyczącą górnych mięśni oddechowych, międzyżebrowych i dodatkowych mięśni oddechowych. U zdrowych dorosłych, owe związane ze snem zmiany, są kompensowane przez prawidłowo funkcjonujące endogenne mechanizmy, dzięki którym parametry gazometryczne krwi tętniczej pozostają w granicach normy. U pacjentów z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc czy innymi problemami pulmonologicznymi, w chorobach nerwowo-mięśniowych czy mięśniowych np. miastenia gravis, w zaburzeniach hormonalnych np. zespół Cushinga, cukrzyca czy w nadciśnieniu tętniczym, kompensacyjne mechanizmy są niewystarczające lub całkowicie nieefektywne. Obserwujemy wówczas nieprawidłową wymianę gazową prowadzącą do zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, a w konsekwencji również do zaburzeń snu (11; 17; 18).

1.2 Fizjologia snu u kobiet ciężarnych

Już w czasach Hipokratesa zwrócono uwagę na sen u kobiety ciężarnej. Pierwszy test ciążyowy oparty był na przebudzeniu sennym po wypiciu miodu, które było spowodowane dyskomfortem w obrębie jamy brzusznej, co było równoznaczne z rozpoznaniem ciąży (19).

W XVIII wieku dyskutowano na temat snu w okresie okołoporodowym, czy jest on zalecany, czy przeciwwskazany oraz czy śpiąca ciężarna mogłaby nie zauważyć krwotoku z dróg rodnych. Smellie jako pierwszy zwrócił uwagę na higienę snu, zalecając sen w wygodnym łóżku i czystej bieliźnie (20).

W drugiej połowie ubiegłego stulecia na problemy ze snem u ciężarnych zwrócono uwagę po odkryciu teratogennego działania Talidomidu, który był zalecany ciężarnym kobietom skarżącym się na bezsenność.

1.2.1 Regulacja nerwowa, hormonalna i behawioralna snu

Ciąża jest stanem tzw. „odmiennej fizjologii”, podczas której dochodzi do zmian w funkcjonowaniu wielu różnych układów i narządów. Dotyczy to również snu w kontekście jego architektury, jakości i procesu oddychania podczas snu (21; 22; 23). Rytm snu i czuwania, który jest następstwem rytmu okołodobowego pozostaje pod kontrolą ośrodkowego układu nerwowego w lokalizacji jądra nadskrzyżowania wzrokowego. Wpływ na jądro nadskrzyżowaniowe ma zarówno cykl światło-ciemność jak i szyszynkowy hormon melatonina. Działanie melatoniny oparte jest na pobudzeniu neuronów tworzących siatkowatego pnia mózgu. Neurony przodomózgowia wydają się odgrywać istotną rolę w promowaniu fazy snu NREM, a neurony mostu wyzwalają sen REM (23).

Dwudziestoczterogodzinne oscylacje jądra nadskrzyżowania wzrokowego oraz cykle snu i czuwania nie pozostają bez wpływu na dobowe wydzielanie hormonów przez podwzgórze. Cykl dobowy wydzielania niektórych hormonów w okresie ciąży zmienia się. Owe zmienne cykle hormonalne z kolei oddziałują na sen kobiety ciężarnej.

Najważniejszymi hormonami, których stężenia rosną wraz z zaawansowaniem ciąży, są estrogeny i progesteron. Uważa się, że estrogeny wywierają negatywny wpływ, a więc skracają długość trwania fazy REM. Heritage i wsp. uważają, że ten hamujący wpływ związany jest ze zwiększonym obrotem adrenaliny w sieci neuronalnej pnia mózgu (24). Z kolei progesteron jest hormonem promującym sen, a w szczególności wydłuża on czas

trwania fazy NREM. Mechanizm działania progesteronu może być związany z wpływem na receptor gamma-aminomasłowy (25).

Kolejnym hormonem, którego stężenia zmieniają się u kobiet ciężarnych, jest kortyzol. Poziom kortyzolu wzrasta dwukrotnie w okresie ciąży, a czterokrotnie w okresie porodu. Wzrastające stężenie progesteronu, który ma zdolność do łączenia się z globuliną wiążącą kortykosteroidy, także pośrednio przyczynia się do wzrostu poziomu wolnego kortyzolu we krwi. Wpływ kortyzolu na sen dotyczy skrócenia czasu trwania snu REM (23).

Stężenie prolaktyny wzrasta w okresie snu. W okresie ciąży wzrost ten jest jeszcze bardziej znamieny. Hormon ten wydłuża czas trwania zarówno fazy REM jak i NREM. Uważa się, że prolaktyna może być odpowiedzialna za wydłużenie całkowitego czasu trwania snu oraz za nadmierną senność w pierwszym trymestrze ciąży (18; 23; 26).

Jednym z najbardziej istotnych hormonów pierwszego trymestru jest gonadotropina kosmówkowa. W doświadczeniu przeprowadzonym przez Tooth i wsp. po podaniu szczurom ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej dochodziło do zmiany w cyklu sen-czuwanie oraz do wydłużenia obu faz snu (27).

Biorąc pod uwagę hormonalną regulację snu w okresie ciąży należy wspomnieć również o oksytocynie. Jej szczytowe wydzielanie przypada właśnie na godziny nocne. Oksytocyna jest hormonem, który ma negatywny wpływ na sen. Poprzez wywoływanie czynności skurczowej macicy doprowadza do fragmentacji snu, jak również może odpowiadać za bezsenność w III trymestrze ciąży (23). W trakcie skurczów macicy obserwujemy zmniejszenie przepływu maciczno-łożyskowego. Jeśli informację tą połączymy z faktem, że w fazie snu REM dochodzi do zmniejszenia prężności tlenu we krwi nawet o 19% to możemy się spodziewać powstania zaburzeń u płodu, podobnych do tych jakie występują w stanie przedrzucawkowym (28).

Do innych hormonów i czynników wpływających na strukturę i jakość snu w okresie ciąży należą renina, interleukina 1, czynnik martwicy nowotworów, interferon czy tlenek azotu (23).

Wśród czynników wpływających na drodze behawioralnej na architekturę snu trzeba wymienić: ruchy płodu, skurcze macicy, bóle pleców, potrzebę częstego oddawania moczu, kurcze nóg, refluks żołądkowo-przełykowy. Ich oddziaływanie na sen związane jest ze

skróceniem obu faz snu, jego fragmentacją, na skutek częstych wybudzeń oraz z bezsennością.

Obecnie uważa się, że kontrola i regulacja snu jest procesem podlegającym wieloczynnikowym wpływom (17; 21; 23).

1.2.2 Architektura snu w poszczególnych trymestrach ciąży

Na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych oraz badań polisomnograficznych naukowcy stwierdzili, że 66-94% ciężarnych ma zmienioną strukturę i jakość snu (23). Dodatkowo u kobiet w pierwszej ciąży występowało więcej zaburzeń snu niż u wieloródek (29).

Zmiany te dotyczą skrócenia czasu trwania snu REM oraz snu głębokiego. Wraz z zaawansowaniem ciąży spada wydajność snu i czas snu (23; 29; 30; 31; 32; 33). W trzecim trymestrze ciąży obserwuje się zwiększoną fragmentację snu na skutek licznych nocnych wybudzeń, wydłuża się czas czuwania po zaśnięciu oraz stadium N1 snu NREM (29; 30; 32).

Konsekwencją przedstawionych zmian w architekturze snu mogą być zmęczenie, drażliwość, osłabienie funkcji poznawczych i pamięciowych, problemy z koncentracją oraz wzmożona senność dzienna. Wszystkie te zaburzenia prowadzi do zmniejszenia efektywności pracy, jak również pogorszenia samopoczucia i w konsekwencji gorszej jakości życia w tym okresie.

1.2.3 Fizjologiczne zmiany w układzie oddechowym i krwionośnym w czasie snu u kobiet ciężarnych

Matczyny układ oddechowy podlega wielu istotnym zmianom w okresie ciąży, co skutkuje modyfikacjami struktury snu i fizjologii oddychania podczas snu. Od momentu poczęcia wzrasta poziom progesteronu we krwi. Progesteron jest silnym stymulatorem napędu oddechowego. W konsekwencji obserwujemy wzrost minutowej wentylacji i spadek $p\text{CO}_2$. Prowadzi to do powstania względnej zasadowicy oddechowej (pH 7.44), która utrzymuje się przez całą ciążę (32; 34). Wzrastające pH oraz zasadowica oddechowa prowadzą do niestabilności oddechowej w czasie przejścia z fazy czuwania do fazy snu oraz podczas pierwszych stadiów fazy NREM. Owa niestabilność oddechowa jest tym większa, im bardziej zaawansowana jest ciąża. Zmiany w równowadze kwasowo-zasadowej odbijają się również na zmianie powinowactwa tlenu do hemoglobiny. Zasadowica oddechowa powoduje przesunięcie krzywej desaturacji hemoglobiny w prawo. O ile w okresie czuwania na skutek

hiperwentylacji efekt ten jest zrównoważony, o tyle w okresie snu protekcja ta ustaje (18; 34; 35).

Wraz ze wzrostem napędu oddechowego wzrasta praca przepony, co prowadzi do wzrostu ujemnego ciśnienia w górnych drogach oddechowych. W okresie snu REM, na skutek zmniejszenia napięcia mięśniowego, istnieje duża skłonność do zapadania się ścian górnych dróg oddechowych, co może indukować hipowentylację. Dodatkowo światło dróg oddechowych w okresie ciąży jest zmniejszone w porównaniu do kobiet nieciążarnych (36). Progesteron i estrogeny odpowiedzialne są za częściową zmianę przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych, co prowadzić może do ucieczki płynu z przestrzeni wewnątrz- do zewnątrznaczyniowej, doprowadzając do powstawania obrzęków. Dotyczy to również przestrzeni płynowych w obrębie górnych dróg oddechowych. Ponadto, estrogeny działają wazodilatoryjnie na mięśniówkę naczyń krwionośnych, co często indukuje powstawanie naczynioruchowego nieżyty nosa podczas ciąży (18; 32). Nieżyt nosa jest przyczyną zwężenia jamy nosowej oraz prowadzi do pogłębienia ujemnego ciśnienia w fazie wdechu, co w konsekwencji zwiększa skłonność do zapadania się ścian górnych dróg oddechowych (37).

Omawiając problem zwiększonej skłonności górnych dróg oddechowych do zapadania się w okresie snu należy także wspomnieć o relaksynie. Relaksyna jest hormonem wydzielanych przez ciało żółte i doczesną. Jej wydzielanie utrzymuje się na stałym poziomie w okresie całej ciąży. Odpowiada ona za relaksację tkanek miękkich, również w obrębie górnych dróg oddechowych (18; 38).

Nie tylko mechanika procesu oddychania, ale również parametry czynnościowe płuc są zmienione w okresie ciąży. Na skutek powiększającej się macicy, która może uciskać na narządy w obrębie klatki piersiowej, zmniejsza się czynnościowa pojemność zalegająca i wydechowa objętość zapasowa, natomiast wzrasta pęcherzykowo-włośniczkowy gradient tlenu. Zmniejszona objętość zalegająca oraz hipokapnia prowadzą do wzrostu oporu w górnych drogach oddechowych. Natomiast całkowity opór płucny jest zmniejszony o około 50%. Z uwagi na powstawanie zaburzeń oddychania podczas snu (SDB- ang. sleep disordered breathing) oraz na wpływ na matczyną oksigenację najistotniejsze jest zmniejszenie wydechowej objętości zapasowej, które w praktyce oznacza większą zdolność do desaturacji podczas epizodów bezdechu sennego (39).

Z punktu widzenia snu i jego zaburzeń istotne są również ciążowe zmiany adaptacyjne dotyczące układu krwionośnego. Główna zmiana adaptacyjna dotyczy powstania krążenia

hiperkinetycznego z relatywnie większym i szybszym przepływem krwi oraz zmniejszonym oporem naczyń krwionośnych. Na zmniejszenie oporu naczyniowego mają wpływ estrogeny i relaksyna oraz zwiększona aktywacja układu przywspółczulnego. Te same mechanizmy są odpowiedzialne za zmniejszenie oporu obwodowego naczyń krwionośnych podczas snu. Objętość wewnątrznacyniowa w okresie ciąży wzrasta na skutek wzrostu objętości osocza. W okresie ciąży wzrasta objętość wyrzutowa, objętość minutowa oraz częstość pracy serca. Podczas snu obserwujemy minimalny spadek objętości minutowej serca na skutek spadku częstości pracy serca, co jest rezultatem przewagi układu przywspółczulnego. Połączenie spadku oporu naczyniowego oraz wzrostu objętości minutowej prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w tym także podczas snu osiągając najniższe wartości w granicach 80/40 mmHg (18; 40).

1.3 Zaburzenia oddychania w czasie snu u kobiet ciężarnych

Chociaż biochemiczne i fizjologiczne zmiany zachodzące w czasie ciąży predysponują do powstawania SDB, nasza wiedza na ten temat wciąż jest bardzo mała.

1.3.1 Chrapanie

O ile powszechnie wiadomym jest, że chrapanie jako jedno z podstawowych zaburzeń oddychania w okresie snu nasila się w ciąży, o tyle częstość jego występowania i konsekwencje dla matki i płodu wciąż pozostają niewyjaśnioną kwestią. Chrapanie jest zjawiskiem dźwiękowym powstającym na skutek wibracji miękkich części podniebienia, szczególnie podczas wdechu. Natomiast wibracja ta jest spowodowana utrudnionym przepływem powietrza przez gardło na skutek jego zwężenia. Światło gardła u kobiet ciężarnych jest węższe niż u zdrowych kobiet nieciężarnych. Istotne jest również to, iż szerokość górnych dróg oddechowych w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym jest mniejsza w porównaniu do zdrowych ciężarnych, natomiast podatność ścian gardła jest zwiększona (18; 36; 41).

1.3.2 Obturacyjny bezdech senny

Chrapanie jest najczęstszym objawem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS). Szacuje się, że ponad 90% pacjentów chorych na OBS to osoby chrapiące. Istotą obturacyjnego bezdechu sennego jest zapadanie się dróg oddechowych na poziomie gardła, przerywając lub zmniejszając przepływ powietrza. OBS jest chorobą, która charakteryzuje się powtarzającymi

się epizodami zatrzymania oddechu lub znacznego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe na poziomie gardła przy wzmożonej pracy mięśni oddechowych z zachowaniem ruchów klatki piersiowej i brzucha. Bezdech (ang. apnea) definiujemy jako zablokowanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające co najmniej 10s z towarzyszącymi spadkami wysycenia krwi tętniczej tlenem o co najmniej 4%. Spłylenie oddychania (ang. hypopnea) rozpoznajemy, gdy dochodzi do zmniejszenia amplitudy przepływu o przynajmniej 50%, trwające powyżej 10s. Wykładnikiem nasilenia powyżej zdefiniowanych epizodów oddechowych jest wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania przypadający na godzinę snu (AHI - ang. apnea-hypopnea index) (42). Bezdech i spłylenia oddychania często połączone są z wybudzeniami, fragmentacją snu, spadkiem prężności tlenu oraz wzrostem ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, co objawia się spadkiem saturacji tlenem krwi tętniczej. To z kolei doprowadza do pobudzenia układu współczulnego, którego aktywacja powoduje wahania częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego (10; 11; 43).

Zgodnie z zaleceniami American Academy of Sleep Medicine z 1999 roku warunkiem rozpoznania choroby jest stwierdzenie $AHI > 5$, połączonego z nadmierną sennością dzienną oraz co najmniej dwóch spośród poniższych objawów: 1. chrapanie nawykowe, 2. uczucie duszenia się lub dławienia w nocy, 3. częste wybudzenia w czasie snu, 4. upośledzenie koncentracji, zmęczenie w ciągu dnia lub sen nie przynoszący wypoczynku (42).

Badania epidemiologiczne wskazały, że chorzy z OBS mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi o około 25-30% i częściej chorują na nadciśnienie tętnicze (44; 45; 46). The Joint National Comittete on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure uznał, iż OBS jest najważniejszym z możliwych do zidentyfikowania przyczyn nadciśnienia tętniczego (47). Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród osób chorych na OBS. W piśmiennictwie częstość ta waha się w granicach 45-60%. Podobnie w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze OBS wykrywa się u 30-35% osób (11; 43; 44; 45; 46).

Liczba kobiet cierpiących na OBS waha się między 5-9% w wieku reprodukcyjnym do ok. 10% w okresie menopauzy. Zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej wiązało się z poprawą jakości i efektywności snu oraz ze zmniejszeniem zaburzeń oddychania podczas snu (11; 21). Szacuje się, że około 10-24% ciężarnych w III trymestrze ciąży cierpi na związane ze snem zaburzenia oddychania pod postacią bezdechów sennych, a odsetek ten znacznie wzrasta w grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym oraz w ciążach powikłanych

wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (IUGR) (21; 23; 41; 48; 49; 50). Dokładna częstość występowania OBS u ciężarnych nie jest znana, a sam bezdech senny pozostaje najczęściej nierozpoznanym problemem, o ile nie zaobserwuje go ktoś z otoczenia (50).

1.4 Cięża powikłana nadciśnieniem tętniczym

Fakt szkodliwego wpływu nadciśnienia tętniczego na przebieg ciąży znany był już w czasach antycznych. Świadczyć o tym może jeden z aforyzmów ojca medycyny - Hipokratesa, który twierdził że „...w ciąży senność z bólami głowy, którym towarzyszą drgawki są zwykle złym objawem...” (51).

Jednakże dopiero około 2000 lat później Chesley i wsp. wykazali w swoim badaniu 20-krotnie wyższą umieralność okołoporodową kobiet z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej. Zwrócili oni także uwagę na związek między podwyższonym ciśnieniem tętniczym u matki a śmiercią wewnątrzmaciczną płodu oraz z występowaniem powikłań narządowych u matki (52). Praca ta była przełomowa dla rozwoju badań nad nadciśnieniem tętniczym w ciąży, co wynikało z faktu że do końca XIX wieku nie dokonywano u pacjentów rutynowych pomiarów ciśnienia tętniczego (53).

Obecnie rozpoznanie nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży jest stawiane na podstawie dwukrotnego stwierdzenia wartości ciśnienia tętniczego krwi równego lub większego od 140/90mmHg. Drugi pomiaru powinien być dokonany przynajmniej w odstępie 6 godzinnym (54).

1.4.1 Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży

Istnieje wiele klasyfikacji nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży. Obecnie najczęściej stosowany jest podział nadciśnienia tętniczego opracowany przez National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy w 2000 roku (55). Wyróżnia on cztery podstawowe postacie nadciśnienia:

- Przewlekłe nadciśnienie tętnicze- rozpoznane przed ciążą lub przed 20 tygodniem ciąży, utrzymuje się dłużej niż 6 tygodni po porodzie,

- Stan przedrzucawkowy- wzrost ciśnienia tętniczego i obecność białkomoczu po 20 tygodniu ciąży, pojawienie się epizodu drgawek toniczno-klonicznych w przebiegu stanu przedrzucawkowego nazywamy rzucawką,
- Przewlekłe nadciśnienie tętnicze z nałożonym stanem przedrzucawkowym,
- Nadciśnienie tętnicze ciążowe- podwyższone wartości ciśnienia tętniczego po 20 tygodniu ciąży bez towarzyszącego białkomoczu.

1.4.2 Stan przedrzucawkowy (preeklampsja)

Ze wszystkich postaci nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży największe zainteresowanie wśród badaczy i klinicystów budzi stan przedrzucawkowy. Wynikać to może ze złożonych mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw tej patologii jak również z bardzo ciężkiego przebiegu tego schorzenia będącego wyzwaniem dla klinicysty.

Niedostateczna inwazja trofoblastu, mimo niewątpliwie znaczącego udziału w etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego, nie wydaje się być wystarczającym czynnikiem indukującym chorobę. Obecnie uważa się że dla pełnoobjawowego rozwoju choroby niezbędny jest udział czynników matczyńskich predysponujących do zmian naczyniowych, wzrostu oporu obwodowego, które ostatecznie upośledzają przepływ łożyskowy.

Jedną z hipotez łączącą zaburzenia oddychania podczas snu z rozwojem stanu przedrzucawkowego dotyczy uszkodzenia śródbłonka przez reaktywne formy tlenu i cytokiny zapalne. Natomiast owe reaktywne formy tlenu i cytokiny zapalne mogą powstać na skutek przerywanej hipoksji indukowanej zaburzeniami oddychania (56). Ponadto uważa się, że przerywana nocna hipoksemia może być odpowiedzialna za wzrost aktywacji układu współczulnego prowadzącego do skurczu naczyń krwionośnych podobnie jak wzrost stężenia angiotensyny II, które to zaburzenia występują także w stanie przedrzucawkowym (57; 58).

1.4.3 Patofizjologia snu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym

W przeciwieństwie do ciąży o przebiegu prawidłowym w nadciśnieniu indukowanym ciążą obserwujemy odwrócenie dobowego profilu ciśnienia tętniczego polegające na wzroście wartości ciśnienia w okresie nocy. Nocne wartości ciśnienia tętniczego u kobiet ze stanem przedrzucawkowym mogą osiągać wartości nawet do 180-200mmHg skurczowego i 90-110mmHg rozkurczowego (18; 57).

Badania epidemiologiczne wykazały związek między istnieniem matczynych zaburzeń oddychania podczas snu a nadciśnieniem indukowanym ciążą. Wielu badaczy uznało, że epizody wyżek ciśnienia podczas snu są swoiście związane z zaburzeniami w obrębie górnych dróg oddechowych w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym (18; 36; 41; 44; 48; 57; 58).

Zaburzenia w obrębie górnych dróg oddechowych podczas snu są bardzo częstą nieprawidłowością stwierdzaną u kobiet ze stanem przedzucawkowym. Nieznana jest przyczyna zmniejszenia przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe (GDO) w tej grupie kobiet. Niektórzy badacze sugerują, że może być to związane ze szczególną podatnością GDO na występowanie obrzęków zwężających ich światło (18; 36; 37). Ponadto uważa się, że patofizjologiczne procesy leżące u podłoża stanu przedzucawkowego mogą ulegać nasileniu w rezultacie kaskady przemian wyzwalanej przez współistniejące obturacyjne zaburzenia oddychania podczas snu.

1.5 Wpływ zaburzeń snu i zaburzeń oddychania podczas snu na wyniki perinatologiczne

Już na bardzo wczesnych etapach ciąży płód posiada swój własny generator rytmu snu i czuwania. Ale to matka daje wskazówki dotyczące jego funkcjonowania. Główną rolę w aktywacji płodowego generatora rytmów odgrywa matczyne odżywianie. W literaturze możemy znaleźć informacje odnośnie matczynego i płodowego cyklu snu i czuwania, które pozostają ze sobą we wzajemnej korelacji (59).

Wpływ bezdechów i hipoksemii na czynność serca płodu nie została jak dotąd dobrze udokumentowana. Stwierdzono, że zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych są silnymi inhibitorami ruchów oddechowych u płodu oraz ruchów całego ciała (18; 23). Ponadto wykazano, że SDB u kobiet ciężarnych powoduje zaburzenia w rytmie sen-czuwanie u płodu oraz hamuje jego rytm oddechowy. A zatem, ogólnie można powiedzieć, że matczyne SDB indukuje płodowe SDB.

Matczyne zaburzenia oddychania w czasie snu mogą być przyczyną wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu (IUGR). Prawdopodobny mechanizm powstawania IUGR jest związany z fizjologicznie zmniejszoną objętością wyrzutową serca w czasie snu u ciężarnej w połączeniu ze zmniejszonym ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi. A

zatem do płodu dociera mniejsza ilość krwi, która dodatkowo jest gorzej utlenowana. Płód słabiej się rozwija, osiągając ostatecznie niższą masę urodzeniową w porównaniu do ciężarnych bez SDB (18; 23).

Związanym ze snem zaburzeniom oddychania często towarzyszy nadciśnienie tętnicze i niedotlenowanie krwi zarówno ostre jak i przewlekłe, a prawdopodobne mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko zostały powyżej opisane.

U ciężarnych z zaburzeniami oddychania podczas snu 2 do 7 razy częściej rozpoznawano cukrzycę ciążową. Patofizjologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży najprawdopodobniej związana jest z niską wydajnością snu, jego deprywacją a także z przerywaną nocną hipoksemią. Wszystkie te mechanizmy przyczyniają się do wzrostu aktywacji układu współczulnego i układu serotonergicznego. Ponadto u kobiet ciężarnych z zaburzeniami snu obserwujemy zwiększoną produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostu, zwiększoną aktywację reakcji zapalnej (cytokiny Th1, IL-6, IL-10, TNF alfa) oraz stresu oksydacyjnego co skutkuje wzrostem insulinooporności, oraz może prowadzić do niewydolności i przedwczesnej śmierci komórek wysp trzustkowych, co wykazały badania przeprowadzone u zwierząt (56; 60; 61; 62). Na skutek wymienionych powyżej mechanizmów dochodzi także do obniżenia poziomu adiponektyny, która jest hormonem polipeptydowym insulino wrażliwym, posiadającym również właściwości przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Ponadto sugeruje się że u tych ciężarnych na skutek upośledzenia regulacji glukozy i neuroendokrynnej kontroli apetytu może dochodzić do rozwoju otyłości. Wykazano również że obecność drzemek w ciągu dnia, które odbijają się na utracie snu nocnego wiąże się z wyższymi poziomami glukozy we krwi matczynej (56; 60).

Zależności między jakością snu, SDB a wynikami perinatologicznymi jest kolejną interesującą kwestią. Nieefektywny matczyzny sen w trzecim trymestrze ciąży był niezależnym czynnikiem ryzyka dłuższego i bardziej bolesnego porodu oraz wzrostu odsetka porodów zabiegowych w tym głównie cięć cesarskich (60; 61; 63). Biorąc pod uwagę charakterystykę demograficzną ciężarne z SDB miały wyższe wskaźniki BMI, były starsze i częściej obciążone chorobami internistycznymi, tj. nadciśnieniem tętniczym, astmą, cukrzycą czy depresją w porównaniu z grupą kontrolną (60; 64; 65; 66).

1.6 Diagnostyka i leczenie zaburzeń snu

1.6.1 Metody diagnostyczne

Złotym standardem w ocenie zaburzeń oddychania w czasie snu jest badanie polisomnograficzne (PSG). Polega ono na rejestracji szeregu parametrów fizjologicznych zachodzących podczas snu, które po raz pierwszy zostały ustalone przez Rechtschaffen i Kalesa w 1968 roku (7). Rejestracja snu składa się z zapisu czynności elektrycznej mózgu (elektroencefalogram), ruchów gałek ocznych (elektrookulogram) oraz czynności mięśni podczas snu (elektromiogram). Uzupełnione zostały one rejestracją innych parametrów czynności oddychania: przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha oraz zawartości tlenu we krwi. Dodatkowo prowadzi się zapis odgłosów chrapania oraz zapis elektrokardiograficzny (EKG).

Badania polisomnograficzne są drogie, czaso- i pracochłonne. Wymagają ponadto drogiego sprzętu, specjalnie przystosowanego pomieszczenia oraz zatrudnienia specjalistycznego personelu. W związku z powyższym ogromnym zainteresowaniem cieszą się uproszczone zestawy do poligrafii ambulatoryjnej, określające w sposób uproszczony zapis wybranych parametrów oddychania podczas snu pomijając parametry umożliwiające identyfikację faz snu. W warunkach każdego oddziału ginekologiczno-położniczego zastosowanie pulsoksymetru, dającego informacje na temat zmian częstości tętna oraz wysycenia krwi tętniczej tlenem, może być dobry narzędziem służącym do wstępnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu.

1.6.2 Leczenie

Metody nefarmakologiczne leczenia zaburzeń snu obejmują poprawę higieny snu czyli: regularne godziny zasypiania, rezygnację z drzemek, unikanie kofeiny, alkoholu, zastosowanie technik relaksacyjnych, techniki kontroli bodźców, zmniejszenie masy ciała. Można również używać przyrządy i sygnalizatory do monitorowania ułożenia ciała (11; 21; 50).

Metody farmakologiczne dotyczą zastosowania dwóch leków difenhydramina i zolpidem. Oba leki należą do kategorii B bezpieczeństwa zastosowania w ciąży. Doniesienia z zastosowaniem zolpidemu u kobiet ciężarnych są ograniczone (23).

Leczenie operacyjne (plastyka języczka, podniebienia i gardła) nie jest w okresie ciąży zalecane z uwagi na większe ryzyko krwawienia oraz potencjalnie niekorzystny wpływ na płód leków anestetycznych (21; 23).

Metodą z wyboru leczenia objawowych kobiet ciężarnych z rozpoznaną umiarkowaną postacią bezdechu sennego (AHI 5-30 epizodów/godzinę) lub z epizodami desaturacji poniżej 90% oraz u ciężarnych z ciężką postacią OBS (AHI > 30 epizodów/godzinę) jest oddychanie pod stałym dodatnim ciśnieniem powietrza w drogach oddechowych – CPAP (ang. continuous positive airway pressure) (21; 23; 50; 67). U pacjentek nie tolerujących metody CPAP można rozważyć zastosowanie tlenoterapii w ciągu nocy. Jednakże istnieją kontrowersje co do tego sposobu leczenia. Niektóre doniesienia naukowe wskazują, że podawanie tego gazu może mieć swoje niekorzystne skutki dotyczące wydłużenia okresu bezdechu i zwiększenia stężenia dwutlenku węgla we krwi. Dlatego też każdorazowo wskazania należy rozważyć indywidualnie (21; 23).

W skrajnie ciężkich przypadkach teoretycznie powinno rozważyć się wykonanie tracheostomii. W literaturze istnieje opis tylko pojedynczego przypadku ciężkiego obturacyjnego bezdechu sennego wymagającego wykonania tracheostomii (68).

Nadal niewiele jest doniesień naukowych poruszających powyżej opisane zagadnienia, co powoduje, że częstość ich występowania jest niedoszacowana. Natomiast wiedza dotycząca postępowania i leczenia tych zaburzeń jest dość słabo rozpowszechniona, co może mieć swoje negatywne konsekwencje w sprawowaniu opieki nad matką i płodem. Stanowiło to inspirację do podjęcia badań w tym zakresie i wybrania tego zagadnienia na temat pracy doktorskiej.

2. Cel pracy

Celem pracy jest:

- określenie architektury snu w poszczególnych trymestrach ciąży o przebiegu prawidłowym oraz w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym;
- ocena częstości występowania zaburzeń oddychania podczas snu w poszczególnych trymestrach ciąży o przebiegu prawidłowym i w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym;
- ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego a uzyskanymi wynikami badania ankietowego i polisomnogramicznego;
- ocena zależności między występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi.

3. Materiał

Badaniami objęto 101 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Perinatologii i Ginekologii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu pomiędzy grudniem 2008 a lutym 2013.

Pacjentki zakwalifikowano do dwóch grup.

Pierwszą grupę stanowiło 68 pacjentek w ciążach o przebiegu prawidłowym, które przydzielono do trzech podgrup w zależności od trymestru ciąży. Dokonano następującego podziału trymestrów ciąży:

- I trymestr ciąży (5-15 tydzień ciąży) - 22 pacjentki
- II trymestr ciąży (16-27 tydzień ciąży) - 23 pacjentki
- III trymestr ciąży (28-40 tydzień ciąży) - 23 pacjentki

Drugą grupę stanowiły 33 pacjentki w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym, które zakwalifikowano do podgrup w zależności klasyfikacji nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży:

- Nadciśnienie indukowane ciążą (NIC) - 15 pacjentek
- Stan przedzucawkowy (PE) - 13 pacjentek
- Nadciśnienie tętnicze przewlekłe (NT) - 5 pacjentek

Charakterystyka kliniczna pacjentek w momencie rozpoczęcia badań została przedstawiona dla poszczególnych grup w tabeli 1. i 2.

Na udział w badaniu pacjentki wyraziły pisemną zgodę. Na przeprowadzenie badań została wydana zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Nr 391/2012).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjentek grupy pierwszej (ciąże o przebiegu prawidłowym)

Grupy badane	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
Średni wiek pacjentek (\pmSD)	30,1 \pm 4	28,5 \pm 4,5	32,4 \pm 3,9	p<0,009*
Pierwiastki	11/22 (50%)	15/23 (65%)	10/23 (43%)	NS
Średni wiek ciążowy (tydzień\pmSD)	12 \pm 3,2	21,9 \pm 3,6	34,7 \pm 2,3	p<0,001**
BMI 1(kg/m²)	22,9 \pm 4,2	22,3 \pm 4,5	24,5 \pm 4,8	NS
BMI 2 (kg/m²)	23,9 \pm 4,7	25,3 \pm 6,4	28,6 \pm 5,2	p<0,003***

Obwód szyi (cm)	36 (35-38)	37 (36-42)	38 (35-42)	p<0,001****
Skala Mallampatiego (1-4)	1 (1-4)	2 (1-4)	3 (1-4)	p<0,001****
Ciśnienie skurczowe (mmHg)	113,2±10	117,4±10	119,1±8	NS
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	66,5±7	63,7±9	64,1±9	NS

*istotność statystyczna między 3 a 2 trymestrem

** istotność statystyczna między wszystkimi trymestrami

*** istotność statystyczna między 3 a 1 oraz 3 a 2 trymestrem

****istotność statystyczna między 3 a 1 oraz 2 a 1 trymestrem

*****istotność statystyczna między 3 a 1 oraz 3 a 2 trymestrem

BMI 1- wartość BMI przed zajściem w ciążę

BMI 2- wartość BMI w dniu rozpoczęcia badania

Średnią wartość wskaźnika BMI 1 i 2 z odchyleniami standardowym przedstawiono w Tabeli 1. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę przy porównaniu ciążowego BMI (BMI2) między 3 a 2 oraz 3 a 1 trymestrem, co świadczyło o największym przyroście masy ciała w III trymestrze. Wartości skrajne wskaźnika BMI 1 dla całej grupy wynoszą 15,9 minimalna i 39,1 maksymalna. Prawidłową wartość wskaźnika BMI przed zajściem w ciążę (do 25) zanotowano u 69,1% pacjentek (47 osób). Nadwagę, którą definiujemy jako wskaźnik masy ciała mieszczący się w przedziale 25-30 kg/m² stwierdzono u 16 osób (co stanowi 23,5% badanych). Otyłość (BMI > 30 kg/m²) wykazywało 7,4% grupy badanej (5 pacjentek).

Wartości skrajne wskaźnika BMI 2 dla całej grupy wynoszą 16,2 minimalna i 48,3 maksymalna. Prawidłową wartość wskaźnika BMI w okresie ciąży (do 25) występowała u

48,5% pacjentek (33 osoby). BMI 2 w przedziale 25-30 kg/m² stwierdzono u 21 osób (co stanowi 30,9% badanych). Otyłość (BMI > 30 kg/m²) rozpoznano u 20,64% grupy badanej (14 pacjentek).

Obwód szyi oraz ocena szerokości gardła przy pomocy skali wzrastały wraz z czasem zaawansowania ciąży. Różnice między poszczególnymi podgrupami były istotne statystycznie (Tabela 1).

Średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego dla poszczególnych podgrup nie różniły się istotnie statystycznie (Tabela 1).

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna pacjentek grupy drugiej (cięższe powikłane nadciśnieniem tętniczym)

Grupy badane	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	P	NT n=5
Średni wiek pacjentek (±SD)	32,3±3,9	30,6±5,2	31,3±4,8	NS	33,4±2
Rodność (pierwiastki)	10/23 (43%)	10/15 (67%)	8/13 (61%)	NS	1/5 (20%)
Średni wiek ciążowy (tydzień±SD)	34,7±2,3	36,5±2,5	33±2,4	p<0,001*	34,4±3,8
BMI 1	24,5±4,8	29,4±8,7	26,8±8	NS	27,6± 4,7
BMI 2	28,6±5,2	35,4±8	32,5±10,2	p<0,006**	30,5±3,2
Obwód szyi (cm)	38 (35-42)	38 (35-39)	39 (38-44)	p<0,003***	39±2,1
Skala Mallampatiego (1-4)	2 (1-4)	3 (2-3)	3 (3-4)	p<0,001****	3 (1-3)
Ciśnienie skurczowe (mmHg)	119,1±8	142,2±5	150,4±8	p<0,001*****	137±4,7
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	64,1±9	88±9	98,8±9	p<0,001*****	79,8±6,4

* istotność statystyczna między grupą N a P

** istotność statystyczna między grupą kontrolną a grupą N

*** istotność statystyczna między grupą kontrolną i P oraz między P i NIC

****istotność statystyczna między grupą kontrolną a P

*****istotność statystyczna między wszystkimi podgrupami

*****istotność statystyczna między P a grupą kontrolną oraz między NIC i grupą kontrolną

Grupa kontrolna - pacjentki w III trymestrze ciąży o przebiegu prawidłowym

NIC - nadciśnienie indukowane ciążą

PE - stan przedrzucawkowy

NT - nadciśnienie tętnicze przewlekłe

BMI 1 - wartość BMI przed zajściem w ciążę

BMI 2 - wartość BMI w dniu rozpoczęcia badania

Średnie wartości wskaźników BMI 1 i 2 z odchyleniami standardowym przedstawia Tabela 2. Różnice między podgrupami nie były istotne statystycznie.

Wartości skrajne wskaźnika BMI 1 w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym wynoszą 19 minimalna i 52,1 maksymalna. Prawidłową wartość wskaźnika BMI przed zajściem w ciążę (do 25) zanotowano u 39,4% pacjentek (13 osób). Nadwagę stwierdzono u 12 osób (co stanowi 36,4% badanych). Otyłość (BMI > 30 kg/m²) wykazywało 24,2% (8 pacjentek).

Wartości skrajne wskaźnika BMI 2 w ciążach powikłanych nadciśnieniem wynoszą 24,2 minimalna i 64,1 maksymalna. Prawidłową wartość wskaźnika BMI w okresie ciąży (do 25) występowała tylko u 6,1% pacjentek (2 osoby). BMI 2 w przedziale 25-30 kg/m² stwierdzono u 11 osób (co stanowi 33,3% badanych). BMI > 30 kg/m² rozpoznano u aż 60,6% (20 pacjentek).

Obwód szyi był największy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym i była to istotna statystycznie różnica w stosunku do grupy kontrolnej i grupy ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym ciążowym ($p < 0,003$).

Ocena szerokości gardła przy pomocy skali Mallampatiego wykazała istotną statystycznie różnicę między stanem przedrzucawkowym a grupą kontrolną ($p < 0,001$).

Jedna pacjentka w grupie ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym była w ciąży wielopłodowej bliźniaczej dwukosmówkowej i dwuowodniowej.

U jednej pacjentki rozpoznano cukrzycę ciążową.

4. Metodyka

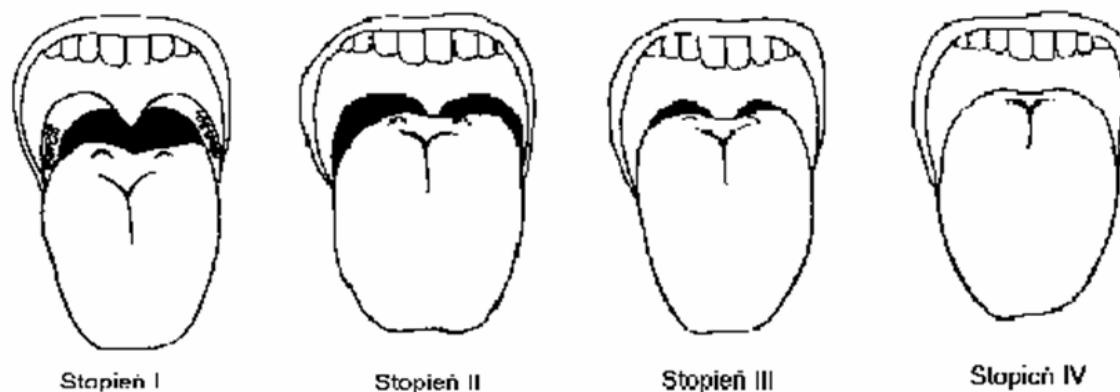
4.1 Wywiad

W trakcie badania podmiotowego zwrócono szczególną uwagę na występowanie chorób przewlekłych takich jak nadciśnienia tętniczego przed ciążą, cukrzycy, chorób pulmonologicznych czy endokrynologicznych. Pytano o wykonanie testu obciążenia glukozą między 24 a 28 tygodniem ciąży, potwierdzającego lub wykluczającego obecność cukrzycy ciążowej. Weryfikowano wiek ciążowy porównując datę ostatniej miesiączki z wielkością płodu zmierzoną podczas pierwszego badania ultrasonograficznego.

4.2 Badanie fizykalne i badania dodatkowe

Przeprowadzono badanie fizykalne ze zwróceniem uwagi na ocenę wskaźnika BMI (wskaźnik masy ciała) przed ciążą oraz w dniu rozpoczęcia badania, obwód szyi oraz ocenę szerokości gardła przy pomocy skali Mallampatiego - Rycina 11.

Rycina 11. Klasyfikacja Mallampatiego (10).



Klasyfikacja dotyczy wielkości języka w stosunku do wielkości jamy ustno-gardłowej. Wysoki stopień uzyskany w skali Mallampatiego wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego.

Badanie przeprowadzono u pacjentek w pozycji siedzącej z głową utrzymaną w pozycji neutralnej, przy szeroko otwartych ustach i wysuniętym języku.

Stopień I: widoczne podniebienie miękkie, gardło tylne, języczek, łuki podniebienio-gardłowe i podniebienio-językowe

Stopień II: widoczne podniebienie miękkie, gardło tylne i języczek

Stopień III: widoczne podniebienie miękkie i podstawa języczka

Stopień IV: podniebienie miękkie jest niewidoczne

Wskaźnik BMI otrzymujemy przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach. Nadwagę rozpoznajemy gdy wartość współczynnika mieści się w granicach od 25 do 29,99 kg/m². Otyłość diagnozujemy przy wartości BMI ≥ 30 kg/m².

Obwód szyi był mierzony w pozycji siedzącej pacjentki z wyprostowaną szyją na wysokości górnego brzegu chrząstki tarczowatej.

Wykonano pomiar ciśnienia tętniczego. W przypadku stwierdzenia skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 140 mmHg lub rozkurczowego ≥ 90 mmHg pomiar ciśnienia był powtarzany. Stwierdzenie nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego w 3 pomiarach wykonanych w odstępie 6 godzin był podstawą do rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Każdorazowo wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego po 30 minutowym odpoczynku.

U pacjentek z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego wykonywano dobową zbiórkę moczu oceniając utratę białka. Białkomocz rozpoznawano przy dobowej utracie białka 300mg. Na podstawie przeprowadzonych badań pacjentki kwalifikowano do poszczególnych grup.

Następnie u wszystkich pacjentek wykonywano badanie ultrasonograficzne oceniające rozwój oraz masę płodu.

4.3 Badanie ankietowe

Wszystkie pacjentki wypełniły kwestionariusz ankietowy dotyczący subiektywnej oceny zaburzeń snu, w którym zawarta została skala senności Epworth (ESS).

Skala ESS jest specjalistycznym kwestionariuszem do oceny nadmiernej senności dziennej, która jest częstym subiektywnym objawem zgłaszanym przez pacjentów z obturacyjnymi zaburzeniami oddychania podczas snu. Dotyczy ona możliwości zaśnięcia w ośmiu zdefiniowanych sytuacjach (69).

Kwestionariusz oceny zaburzeń oddychania w czasie snu,

Skala Senności Epworth (ESS):

1. Proszę określić z jaką łatwością zapadłaby Pani w drzemkę lub zasnęła w przedstawionym poniżej sytuacjach. Pytania odnoszą się do trybu życia w ostatnim okresie.

Proszę posłużyć się przedstawioną poniżej skalą:

0- nigdy nie zasnę

1- mała możliwość drzemki

2- średnia możliwość drzemki

3- duża możliwość drzemki

Sytuacja	0	1	2	3
<i>Siedząc lub czytając</i>				
<i>Oglądając TV</i>				
<i>Siedząc w miejscu publicznym (kościół, teatr)</i>				
<i>Podczas godzinnej, monotonnej jazdy samochodem jako pasażer</i>				
<i>Po południu leżąc</i>				
<i>Siedząc, w trakcie rozmowy z inną osobą</i>				
<i>Po obiedzie bez alkoholu, siedząc w cichym i spokojnym miejscu</i>				
<i>Podczas prowadzenia samochodu, w trakcie kilkuminutowego oczekiwania w korku</i>				

2. Czy Pani chrapie?

Nigdy Raz/mies. Raz/tydz. Kilka razy/tydz Codziennie Inne.....

3. Czy chrapała Pani przed zajściem w ciążę?

Nigdy Raz/mies. Raz/tydz. Kilka razy/tydz Codziennie Inne.....

4. Jak często inni zauważają, że przestaje Pani w nocy oddychać?

Nigdy Raz/mies. Raz/tydz. Kilka razy/tydz Codziennie Inne.....

5. Ile godzin Pani śpi w nocy?

6. Ile godzin Pani potrzebuje aby czuć się rano wypoczętą?

7. Jak często budzi się Pani w nocy?

Nigdy Raz/mies. Raz/tydz. Kilka razy/tydz Codziennie Inne.....

8. Czy rano budzi się Pani wyspana?

Nigdy Raz/mies. Raz/tydz. Kilka razy/tydz Codziennie Inne.....

4.4 Badanie polisomnograficzne

U wszystkich pacjentek wykonano minimum 5-godzinne badanie polisomnograficzne przy pomocy aparatu SIESTA 802 (Zdjęcie 1 i 2) pozwalające na ocenę następujących parametrów:

- ocenę faz i stadiów snu oraz rejestrację wybudzeń przy pomocy EEG;
- ocenę fazy szybkich i wolnych ruchów gałek ocznych przy pomocy elektrookulogramu;
- zapis czynności elektrycznej mięśni za pomocą elektromiogramu
- elektrokardiogram;
- ocenę przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- ocenę występowania ruchów oddechowych przy pomocy pasów z czujnikiem pizoelektrycznym;
- odgłosów chrapania za pomocą mikrofonu;
- przezskórnego pomiaru wysycenia krwi tętniczej tlenem.

Po przeprowadzeniu badania polisomnograficznego, na podstawie zapisów powyższych parametrów analizowano:

TBT - całkowity czas spędzony w łóżku od zgaszenia światła do włączenia światła

TST - całkowity czas snu, norma to minimum 6,5 godziny

Wydajność snu - stosunek całkowitego czasu snu do czasu spędzonego w łóżku, norma-powyżej 90%

WASO - czuwanie po zaśnięciu lub czuwanie wtrącone przed ostatecznym obudzeniem się rano, norma do 30 min.

Latencja snu - ilość czasu który upływa od momentu zgaszenia światła do zaśnięcia, norma do 30 min

Latencja REM - ilość czasu od zaśnięcia do pierwszego wystąpienia snu REM, norma powyżej 65min

Czas czuwania - wyrażony w minutach czas czuwania

REM - procentowa ilość snu REM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 20-25%

N 1 - procentowa ilość snu w 1 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 2-5%

N 2 - procentowa ilość snu w 2 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 45-55%

N 3 - procentowa ilość snu w 3 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 10-15%

Śr SaO₂ - średnia saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

nSaO₂ - najniższa saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

Desaturacja $\geq 4\%$ - liczba epizodów desaturacji o $\geq 4\%$

T₉₀ - wyrażony w sekundach czas snu w niedotlenieniu SaO₂<90%

AHI - wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania - średnia liczba bezdechów i spłyceń oddychania podzielona przez całkowity czas snu

Bezdech - zablokowanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające co najmniej 10s z towarzyszącymi spadkami wysycenia krwi tętniczej tlenem o co najmniej 4%

Spłycecie oddychania - zmniejszenia amplitudy przepływu o przy najmniej 50%, trwające powyżej 10s

4.5 Analiza statystyczna

Do oceny statystycznej użyto oprogramowania SigmaStat3.5. Analizę statystyczną poprzedzono oceną normalności rozkładu badanych zmiennych przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych w wyrażonych skali interwałowej i ilorazowej, o rozkładzie parametrycznym stosowano wartość średniej, a dla zmiennych wyrażonych w skali porządkowej nominalnej i tych o rozkładzie nieparametrycznym wartość mediany.

Do porównania badanych cech o rozkładzie parametrycznym zastosowano test analizy wariacji Kruskal'a-Wallis'a w klasyfikacji pojedynczej z testem Turkey'a z testem wielokrotnych porównań Holm'a-Sidak'a lub Dunn'a.

Do oceny zależności między badanymi parametrami użyto współczynnika korelacji rangowej Spearmana (R).

Istotność statystyczną przyjmowano na poziomie $p < 0,05$.

Zdjęcie 1. Aparat polisomnograficzny Siesta 802, za pomocą którego przeprowadzono badanie snu



Zdjęcie 2. Pacjentka ciężarna podłączona do aparatu polisomnograficznego

Pacjentka I.26 w ciąży | tygodniu 29



5. Wyniki

5.1 Cięża o przebiegu prawidłowym

5.1.1 Subiektywna ocena zaburzeń snu na podstawie badania ankietowego

Wszyscy badani wypełnili ankietę która oceniała czas snu, potrzebę snu, poczucie wyspania, występowanie chrapania oraz bezdechów sennych oraz liczbę wybudzeń w ciągu nocy. Wyniki badania ankietowego przedstawiają Tabele 3-6 .

Czas trwania snu oraz potrzeba snu nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych trymestrach ciąży. Liczba wybudzeń była największa w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży a istotna statystycznie różnica była między 1 a 2 trymestrem. Subiektywne odczucie wysypiania się nie różniło się istotnie statystycznie w badanych podgrupach. Przedstawione wyniki prezentuje Tabela 3.

Tabela 3. Subiektywna ocena potrzeby snu, czasu trwania snu, ilości nocnych przebudzeń oraz wysypiania się.

Badany parametr	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
Czas snu (godziny)	8,3±1,5	8±1,5	7,8±1,4	NS
Potrzeba snu (godziny)	8,9±1,6	8,9±1	8±1,6	NS
Liczba przebudzeń	4 (2-4)	3 (1-4)	4 (1-4)	p<0,05*

Poczucie wysypiania się	3 (0-4)	4 (2-4)	3 (2-4)	NS
--------------------------------	------------	------------	------------	----

*istotność statystyczna między 1 i 2 trymestrem ciąży

Czas snu to subiektywna średnia długość czasu snu nocnego w trakcie ostatnich 2 tygodni.

Potrzeba snu to subiektywna długość snu nocnego potrzebna do pocucia bycia wyspaną.

Ilość przebudzeń to częstość występowania przebudzeń w ciągu nocy w ciągu ostatniego miesiąca.

Poczucie wysypiania się to częstość subiektywnego odczucia wysypiania się w ciągu ostatniego miesiąca.

Senność dzienną oceniano przy pomocy Skali Epworth (ESS). Za normę przyjęto wartości od 0 do 9-ciu. 73% badanych w I trymestrze ciąży, 61% w II i III trymestrze nie wykazywało wzmożonej senności dziennej. Umiarkowaną senność (ESS 10-14) stwierdzono u 18% w I trymestrze, 35% w II trymestrze i 22% w III trymestrze. Ciężkiego stopnia senność dzienną (wartości powyżej 14 punktów) stwierdzono u 9% ciężarnych w I trymestrze, 4% w II trymestrze oraz 22% w III trymestrze.

Nasilenie senności dziennej największe było w I i II trymestrze, ale nie były to różnice istotne statystycznie.

Tabela 4. Ocena senności w skali Epworth (ESS)

	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
ESS	9 (1-16)	9 (3-15)	8 (2-20)	NS

ESS- skala senności Epworth

Subiektywna ocena chrapania w okresie ostatniego miesiąca poszczególnych trymestrów ciąży nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Podobnie ocena występowania chrapania przed ciążą, między poszczególnymi podgrupami, nie była istotna statystycznie.

Epizody bezdechów występowały u pacjentek w III trymestrze ciąży. Analizę statystyczną opisanych zmiennych przedstawia Tabela 5.

W okresie ciąży nawykowo chrapało (kilka nocy w tygodniu lub codziennie) 9% pacjentek w pierwszym trymestrze, 6% w drugim trymestrze oraz 30% w trzecim trymestrze ciąży.

Tabela 5. Subiektywna ocena występowania chrapania oraz bezdechów

Badany parametr	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
Chrapanie 1	0 (0-4)	0 (0-4)	1 (0-4)	NS
Chrapanie 2	0 (0-4)	0 (0-4)	2 (0-4)	NS
Bezdechy	0 (0)	0 (0)	0 (0-3)	NS

Chrapanie 1 to ocena występowania epizodów chrapania podczas snu nocnego w ciągu ostatnich 4 tygodni ciąży.

Chrapanie 2 to ocena występowania epizodów chrapania w okresie przed zajściem w ciążę.

Ocena nasilenia chrapania z okresu przed ciążą do okresu ciąży nie wykazała różnic istotnych statystycznie. Do analizy statystycznej tego parametru użyto testu znaków. Wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Ocena nasilenia chrapania za pomocą porównania chrapania w okresie przed koncepcyjnym do okresu ciąży.

	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23
Chrapanie 2	0 (0-4)	0 (0-4)	1 (0-4)
Chrapanie 1	0 (0-4)	0 (0-4)	2 (0-4)
p	NS	NS	NS

Chrapanie 1 to ocena występowania epizodów chrapania podczas snu nocnego w ciągu ostatnich 4 tygodni ciąży.

Chrapanie 2 to ocena występowania epizodów chrapania w okresie przed zajściem w ciążę.

5.1.2 Ocena architektury snu i zaburzeń oddychania podczas snu na podstawie badania polisomnograficznego

Kolejnym etapem badania było nocne badanie polisomnograficzne, po przeprowadzeniu którego analizowano następujące parametry TBT, TST, wydajność snu, WASO, latencję snu, latencję fazy REM oraz liczbę wybudzeń co ilustruje Tabela 7.

Całkowity czas spędzony w łóżku (TBT) był najdłuższy w trzecim trymestrze natomiast wraz z czasem zaawansowania ciąży zaobserwowano skracanie całkowitego czasu snu (TST) oraz wydajności snu. Wydajność snu była we wszystkich podgrupach poniżej poziomu normy (norma >90%). Czas czuwania po zaśnięciu był wydłużony w stosunku do normy we wszystkich trymestrach ciąży i najdłuższym jego trwaniem w drugim trymestrze. Latencja snu była najdłuższa w I trymestrze. Latencja REM była prawidłowa w odniesieniu do normy we wszystkich trymestrach ciąży, z najdłuższym czasem jej trwania w III trymestrze. Liczba wybudzeń największa była w III trymestrze ciąży. Analiza wszystkich powyższych parametrów nie uzyskała istotności statystycznej.

Tabela 7. Wybrane parametry badania polisomnograficznego

Badany parametr	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
TBT (min)	459 (289-499)	458 (381-518)	460 (295-573)	NS
TST (min)	319 (33-474)	302 (101-439)	297 (54-474)	NS
Wydajność snu (%)	72 (11-96)	65 (21-96)	63 (26-95)	NS
WASO (min)	101 (17-345)	145 (17-368)	124 (22-393)	NS
Latencja snu (min)	16 (0-209)	7 (0-91)	5 (0-124)	NS
Latencja REM (min)	99 (0-377)	85 (0-329)	153 (0-473)	NS
Liczba wybudzeń	33 (9-89)	33 (12-78)	34 (14-140)	NS

TBT - całkowity czas spędzony w łóżku od zgaszenia światła do włączenia światła

TST - całkowity czas snu, norma to minimum 6,5 godziny

Wydajność snu - stosunek całkowitego czasu snu do czasu spędzonego w łóżku, norma-powyżej 90%

WASO - czuwanie po zaśnięciu lub czuwanie wtrącone przed ostatecznym obudzeniem się rano, norma do 30 min.

Latencja snu - ilość czasu który upływa od momentu zgaszenia światła do zaśnięcia, norma do 30 min

Latencja REM - ilość czasu od zaśnięcia do pierwszego wystąpienia snu REM, norma powyżej 65min

Analiza czasu trwania poszczególnych faz i stadiów snu została przedstawiona w Tabeli 8. Analiza statystyczna nie wykazała różnic istotnych statystycznie przy porównaniu tych parametrów między poszczególnymi trymestrami ciąży. Czas czuwania był najdłuższy w II trymestrze ciąży. Czas trwania snu REM był krótszy w odniesieniu do normy i najkrótszy w III trymestrze ciąży. Czasy trwania fazy N1 i N2 snu NREM były prawidłowe w odniesieniu do normy. Wraz z zaawansowaniem ciąży wydłużał się czas trwania snu głębokiego. Różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 8. Czas trwania poszczególnych faz i stadiów snu

Badany parametr	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
Czas czuwania (min)	94 (12-345)	145 (17-300)	120 (22-372)	NS
REM (%)	6 (0-90)	6 (0-25)	4 (0-21)	NS
N 1 (%)	3 (0-12)	2 (0-15)	4 (0-10)	NS
N 2 (%)	38 (1-73)	40 (7-62)	32 (13-62)	NS
N 3 (%)	43 (1-82)	55 (25-92)	58 (31-79)	NS

Czas czuwania - wyrażony w minutach czas czuwania

REM - procentowa ilość snu REM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 20-25%

N 1 - procentowa ilość snu w 1 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 2-5%

N 2 - procentowa ilość snu w 2 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 45-55%

N 3 - procentowa ilość snu w 3 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 10-15%

W analizie parametrów oddechowych badania polisomnograficznego oceniano średnią saturację, najniższą saturację, liczbę epizodów desaturacji $\geq 4\%$ oraz czas snu spędzony w niedotlenieniu przy wartości saturacji (SaO_2) $< 90\%$. Opisane parametry przedstawiono w Tabeli 9. Średnia saturacja była niższa w II i III trymestrze z istotnością statystyczną przy porównaniu między I i III trymestrem. Najniższe wartości saturacji oraz największa liczba epizodów desaturacji $\geq 4\%$ były obserwowane w III trymestrze ciąży a wartości te były istotne statystycznie. Czas snu spędzony w niedotlenieniu z $\text{SaO}_2 < 90\%$ nie różnił się istotnie statystycznie między poszczególnymi podgrupami.

Tabela 9. Wybrane oddechowe parametry badania polisomnograficznego

Badany parametr	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	p
śr SaO_2	98 (95-99)	97 (93-98)	97 (94-98)	p<0,01*
n SaO_2	94 (91-97)	93 (88-97)	91 (83-96)	p<0,001**
Desaturacja $\geq 4\%$	0 (0-6)	0 (0-5)	6 (0-133)	p<0,001***
T₉₀ (sekundy)	0 (0)	0 (0-46)	0 (0-7)	NS

*istotność statystyczna między I i III trymestrem

**istotność statystyczna między I a III oraz II i III trymestrem

***istotność statystyczna między I a III oraz II i III trymestrem

Śr SaO₂ - średnia saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

nSaO₂ - najniższa saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

Desaturacja >4% - liczba epizodów desaturacji o $\geq 4\%$

T₉₀ - wyrażony w sekundach czas snu w niedotlenieniu SaO₂<90%

Zaburzenia oddychania podczas snu pod postacią bezdechów, spłyceń oddychania oraz wartość wskaźnika AHI w poszczególnych trymestrach ciąży przedstawia Tabela 10 oraz Rycina 12-14. Wartości wyrażone są w medianie.

Tabela 10. Ocena zaburzeń oddychania podczas snu

Grupa badana	I trymestr n=22	II trymestr n=23	III trymestr n=23	P
AHI	0 (0-0,7)	0,2 (0-2,3)	0 (0-3,3)	p<0,05*
Bezdech	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	NS
Spłycone oddychanie	0 (0-2)	0 (0-15)	0 (0-22)	NS

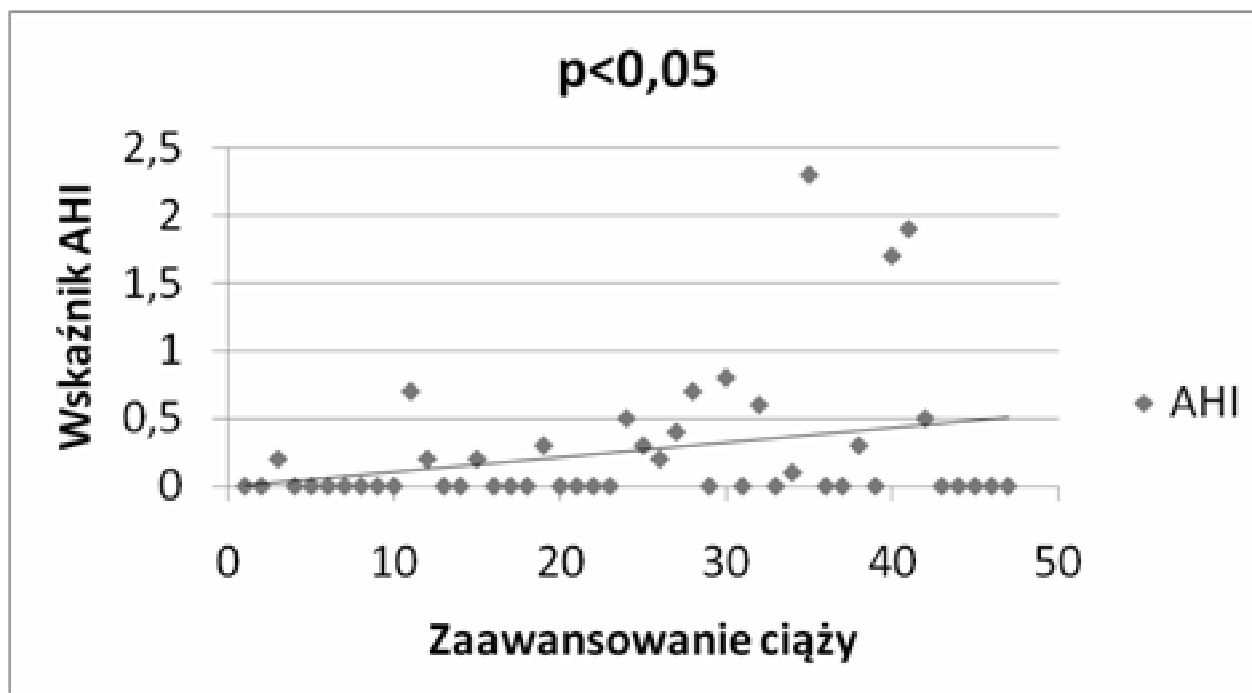
*istotność statystyczna między III a II oraz III a I trymestrem

AHI - wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania - średnia liczba bezdechów i spłyceń oddychania podzielona przez całkowity czas snu

Bezdech - zablokowanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające co najmniej 10s z towarzyszącymi spadkami wysycenia krwi tętniczej tlenem o co najmniej 4%

Spływanie oddychania - zmniejszenia amplitudy przepływu o przynajmniej 50%, trwające powyżej 10s

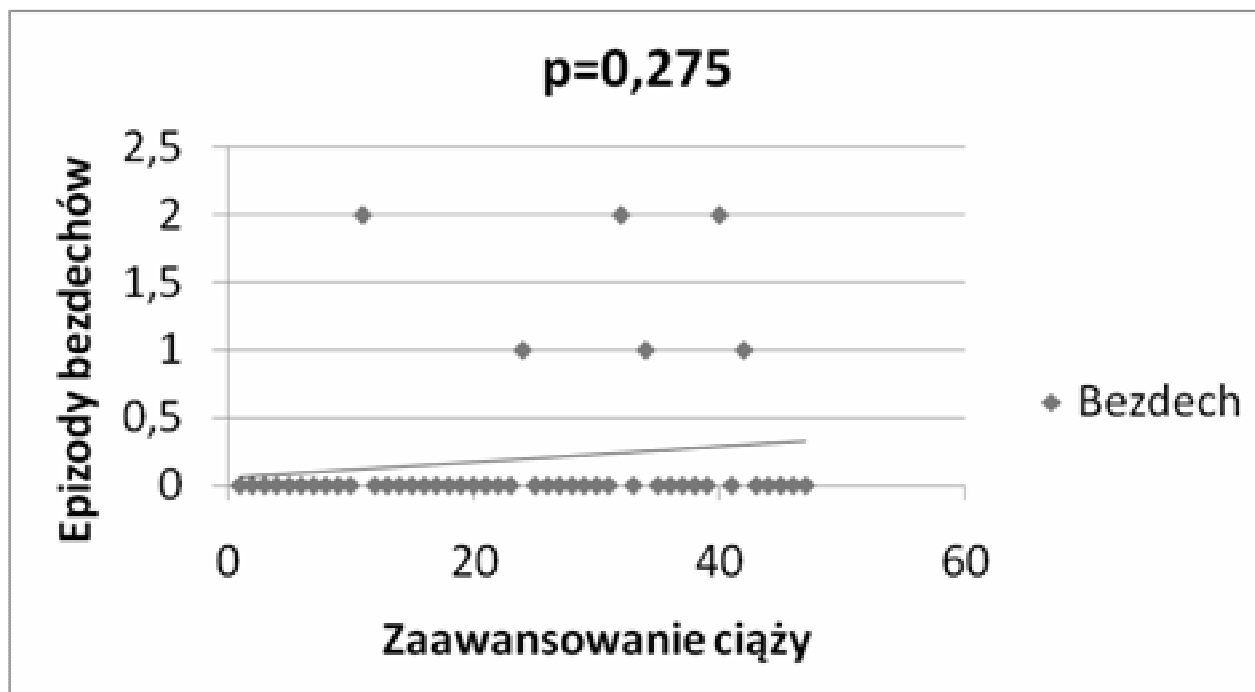
Rycina 1. Wartość wskaźnika AHI z liniowym trendem w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym



AHI - wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania - średnia liczba bezdechów i spłyceń oddychania podzielona przez całkowity czas snu

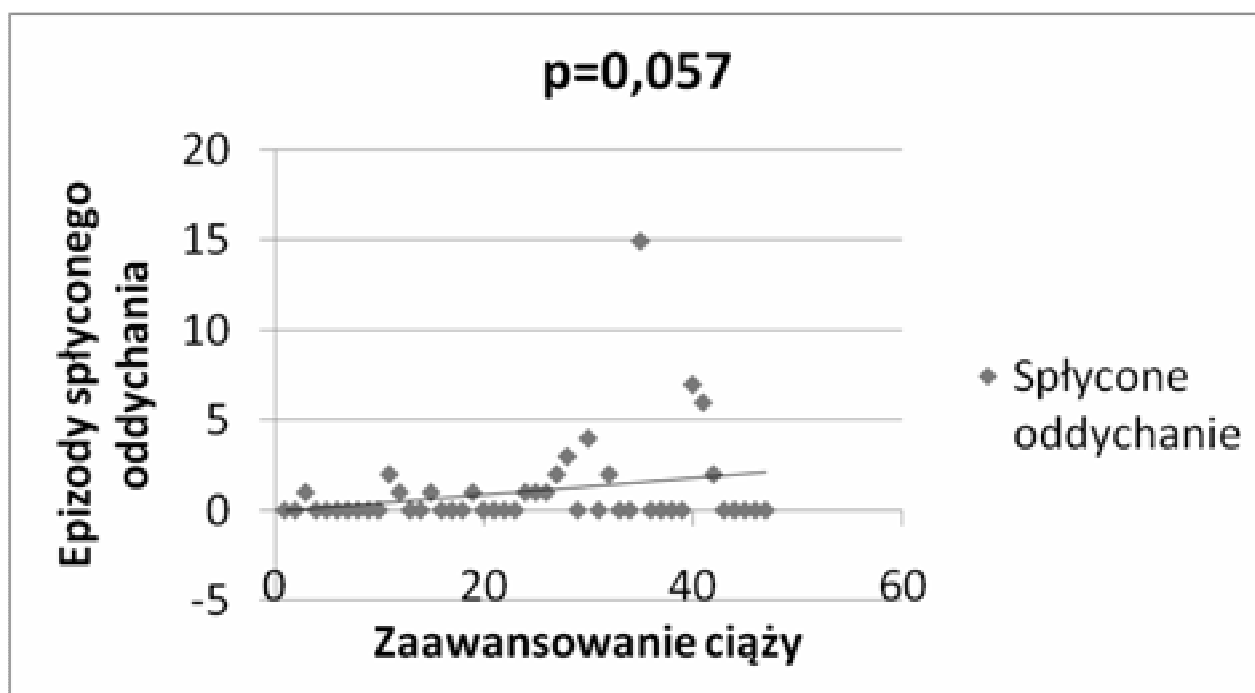
Obserwowano wzrastające wartości wskaźnika AHI wraz z czasem zaawansowania ciąży. Istotne statystycznie różnice dotyczące tego wskaźnika były między I a III oraz II i III trymestrem ciąży (Tabela 10, Rycina 12).

Rycina 13. Liczba epizodów bezdechu z liniowym trendem w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym



Wyższa liczba epizodów bezdechów była obserwowana w drugiej połowie ciąży. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Rycina 14. Liczba epizodów sptyconego oddychania z liniowym trendem w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym



Liczba epizodów sptyconego oddychania wzrastała wraz z czasem zaawansowania ciąży, a uzyskane wyniki znalazły się na granicy istotności statystycznej.

5.1.3 Ocena zależności między wybranymi parametrami z badania przedmiotowego, ankietowego i polisomnograficznego

Ocenę zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w I trymestrze ciąży przedstawiono w Tabeli 11. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między wielkością wskaźnika AHI a skurczowa i rozkurczową wartością ciśnienia tętniczego.

Tabela 11. Ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w I trymestrze ciąży.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
--------------------------	-------------------------------	-------------------------------

AHI a RR skurczowe	R=+0,749	p<0,05
AHI a RR rozkurczowe	R=+0,659	p<0,05
AHI a BMI w dniu badania	R=+0,215	NS
AHI a obwód szyi	R=+0,188	NS
AHI a skala Mallampatiego	R=+0,157	NS
AHI a skala ESS	R=-0,11	NS
AHI a chrapanie w okresie ciąży	R=+0,217	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR skurczowe	R=+0,356	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR rozkurczowe	R=+0,096	NS

Ocenę zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w II trymestrze ciąży przedstawiono w Tabeli 12. Wraz ze wzrostem wskaźnika AHI wzrastało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BMI, obwód szyi oraz ocena szerokości gardła za pomocą skali Mallampatiego. Zależności te były istotne statystycznie.

Tabela 12. Ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w II trymestrze ciąży.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a RR skurczowe	R=+0,858	p<0,05
AHI a RR rozkurczowe	R=+0,760	p<0,05
AHI a BMI w dniu badania	R=+0,515	p<0,05
AHI a obwód szyi	R=+0,624	p<0,05
AHI a skala Mallampatiego	R=+0,481	p<0,05
AHI a skala ESS	R=+0,310	NS
AHI a chrapanie w okresie ciąży	R=+0,340	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR skurczowe	R=+0,216	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR rozkurczowe	R=+0,169	NS

Ocenę zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w III trymestrze ciąży przedstawiono w Tabeli 13. Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między wielkością wskaźnika AHI a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym oraz zależność między nasileniem chrapania w okresie ciąży a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym.

Tabela 13. Ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w III trymestrze ciąży.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
--------------------------	-------------------------------	-------------------------------

AHI a RR skurczowe	R=+0,817	p<0,05
AHI a RR rozkurczowe	R=+0,415	p<0,05
AHI a BMI w dniu badania	R=+0,168	NS
AHI a obwód szyi	R=+0,218	NS
AHI a skala Mallampatiego	R=+0,128	NS
AHI a skala ESS	R=+0,247	NS
AHI a chrapanie w okresie ciąży	R=+0,300	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR skurczowe	R=+0,314	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR rozkurczowe	R=+0,502	p<0,05

5.1.4 Ocena zależności między zaburzeniami oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi

Pacjentki zakwalifikowane do badania pozostały pod obserwacją kliniczną do końca ciąży. Dlatego też przedstawione poniżej dane dotyczą pacjentek ze wszystkich podgrup. W jednym przypadku ukończono ciążę po rozpoznaniu wad u płodu. W 13 przypadkach ciąża nadal trwała w momencie wykonywania obliczeń statystycznych. W związku z powyższym pacjentek tych nie ujmowano w obliczeniach.

Wraz ze wzrostem wskaźnika AHI oraz z nasileniem chrapania zaobserwowano wzrastający odsetek cięć cesarskich. Różnice te były istotne statystycznie.

Tabela 14. Ocena korelacji między wskaźnikiem AHI i chrapaniem a wybranymi parametrami perinatologicznymi w ciąży o przebiegu prawidłowym.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,227	NS
AHI a cięcie cesarskie	R=+0,273	p<0,05
AHI a masa noworodka	R=-0,033	NS
AHI a Ap w 1 minucie	R=-0,098	NS
AHI a Ap w 5 minucie	R=+0,092	NS
Chrapanie w ciąży a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,163	NS
Chrapanie w ciąży a cięcie cesarskie	R=+0,416	p<0,05
Chrapanie w ciąży a masa noworodka	R=-0,108	NS
Chrapanie w ciąży a Ap w 1 minucie	R=-0,230	NS
Chrapanie w okresie ciąży a Ap w 5 minucie	R=-0,195	NS

5.2 Cięża powikłana nadciśnieniem tętniczym

W analizie różnic istotnych statystycznie nie ujmowano podgrupy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym z uwagi na małą liczebność grupy. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki w III trymestrze ciąży o przebiegu prawidłowym.

5.2.1 Subiektywna ocena zaburzeń snu na podstawie badania ankietowego

Wszyscy badani wypełnili ankietę, która oceniała czas snu, potrzebę snu, poczucie wyspania, występowanie chrapania oraz bezdechów sennych oraz liczbę wybudzeń w ciągu nocy. Wyniki badania ankietowego przedstawia Tabele 15-18.

Czas trwania snu był krótszy w grupie cięż powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Potrzeba snu była największa w nadciśnieniu tętniczym ciążowym. Wartość mediany dotyczącej ilości wybudzeń oraz poczucia wysypiania się nie różnił się między podgrupami. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie co przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Subiektywna ocena potrzeby snu, czasu trwania snu, ilości nocnych przebudzeń oraz wysypiania się.

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
Czas snu (godziny)	7,8±1,4	7,5±1,8	7,1±1,1	NS	8 (6-10)
Potrzeba snu (godziny)	8±1,6	8,9±1,7	7,8±1,1	NS	8 (8-10)
Liczba przebudzeń	4 (1-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	NS	4 (0-4)
Poczucie wysypiania się	3 (2-4)	3 (0-4)	3 (1-4)	NS	3 (2-4)

Czas snu to subiektywna średnia długość czasu snu nocnego w trakcie ostatnich 2 tygodni.

Potrzeba snu to subiektywna długość snu nocnego potrzebna do bycia wyspaną.

Ilość przebudzeń to częstość występowania przebudzeń w ciągu nocy w ciągu ostatniego miesiąca.

Poczucie wysypiania się to częstość subiektywnego odczucia wysypiania się w ciągu ostatniego miesiąca.

Prawidłowe wartości w Skali Epworth (0-9 punktów) miało 54% pacjentek z NIC, 62% pacjentek ze stanem przedzucawkowym, 40% z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Umiarkowaną senność (10-14 punktów) stwierdzono u 33 % z grupy NIC, 15% w grupie PE, 40% w grupie NT. Natomiast duże nasilenie senności dziennej (wartości powyżej 14 punktów) występowało u 13% w grupie z NIC, 23% w PE oraz 20% w grupie NT. Medianę uzyskanych wartości w skali Epworth dla poszczególnych podgrup przedstawia Tabela 16. Różnice między podgrupami nie były statystycznie istotne.

Tabela 16. Skala senności Epworth (ESS)

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
ESS	8 (2-20)	9 (5-15)	8 (4-18)	NS	11 (6-17)

ESS- Skala Senności Epworth

Analizę statystyczną subiektywnej oceny występowania chrapania oraz bezdechów przedstawiono w Tabeli 17. W okresie ciąży nawykowo chrapało (kilka nocy w tygodniu lub codziennie) 40% pacjentek z nadciśnieniem indukowanym ciążą, 77% pacjentek ze stanem przedzucawkowym oraz 60% w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym podczas gdy w grupie kontrolnej tylko 30 %.

Tabela 17. Subiektywna ocena występowania chrapania oraz bezdechów

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
Chrapanie 1	2 (0-4)	2 (0-4)	3 (0-4)	NS	3 (1-3)
Chrapanie 2	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-4)	NS	1 (1-2)
Bezdechy	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-4)	NS	0 (0)

Chrapanie 1 to ocena występowania epizodów chrapania podczas snu nocnego w ciągu ostatnich 4 tygodni ciąży.

Chrapanie 2 to ocena występowania epizodów chrapania w okresie przed zajściem w ciążę.

Ocena nasilenia chrapania z okresu przed ciążą do okresu ciąży nie wykazała różnic istotnych statystycznie w grupie kontrolnej oraz w grupie NIC. Istotna statystycznie różnica była w przypadku ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym, co oznacza nasilenie tego zaburzenia oddychania w okresie ciąży w porównaniu do okresu przedkoncepcyjnego. Do analizy statystycznej tego parametru użyto testu znaków. Wyniki przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Ocena nasilenia chrapania za pomocą porównania chrapania w okresie przed koncepcyjnym do okresu ciąży.

	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13
Chrapanie 2	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-4)
Chrapanie 1	2 (0-4)	2 (0-4)	3 (0-4)
p	NS	NS	p<0,01

Chrapanie 1 to ocena występowania epizodów chrapania podczas snu nocnego w ciągu ostatnich 4 tygodni ciąży.

Chrapanie 2 to ocena występowania epizodów chrapania w okresie przed zajściem w ciążę.

5.2.2 Ocena architektury snu oraz zaburzeń oddychania podczas snu na podstawie badania polisomnograficznego

W drugim etapie, podobnie jak w grupie pierwszej, przeprowadzono nocne badanie polisomnograficzne. Analizowano następujące parametry: TBT, TST, wydajność snu, WASO, latencję snu, latencję fazy REM oraz liczbę wybudzeń co zaprezentowano w Tabeli 19.

Całkowity czas spędzony w łóżku (TBT) był najdłuższy w NIC, a najkrótszy w stanie przedrzucawkowym. Różnice te były na granicy istotności statystycznej. Całkowity czas snu był dłuższy w grupie NIC i PE w porównaniu do grupy kontrolnej, ale bez istotności statystycznej. Wydajność snu była obniżona we wszystkich grupach w stosunku do normy (norma 90%) i najniższa w grupie NIC, a najwyższa w grupie PE, bez istotności statystycznej. Czas czuwania po zaśnięciu (WASO) we wszystkich grupach był wydłużony w stosunku do normy (norma do 30min) i osiągał najdłuższy czas w nadciśnieniu indukowanym ciążą, bez istotności statystycznej. Latencja snu była najdłuższa w grupie NIC a wyniki te były na granicy istotności statystycznej. Latencja fazy REM była najdłuższa w grupie kontrolnej, bez istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami. Liczba wybudzeń była większa w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy kontrolnej, ale bez istotności statystycznej.

Tabela 19. Wybrane parametry badania polisomnograficznego

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5

TBT (min)	459,4±57,6	495,4±52,7	443,5±66,8	p=0,06	402 (318-490)
TST (min)	299,9±108,8	317±103,2	302,8±70	NS	319 (183-359)
Wydajność snu (%)	65,8±20	64,2±18,3	68,8±13,6	NS	65 (47-90)
WASO (min)	133,3±82	146,8±93,2	133,8±70,7	NS	53 (2-235)
Latencja snu (min)	5 (0-124)	18 (0-125,5)	0 (0-26,5)	p=0,058	32 (2-81)
Latencja REM (min)	152,4±120,3	110,9±115,8	112,5±109,3	NS	65 (0-127)
Liczba wybudzeń	34 (14-140)	48 (10-84)	50 (18-93)	NS	44 (18-77)

TBT - całkowity czas spędzony w łóżku od zgaszenia światła i włączenia światła

TST - całkowity czas snu, norma to minimum 6,5 godziny

Wydajność snu - stosunek całkowitego czasu snu do czasu spędzonego w łóżku, norma powyżej 90%

WASO - czuwanie po zaśnięciu lub czuwanie wtrącone przed ostatecznym obudzeniem się rano, norma do 30 min.

Latencja snu - ilość czasu który upływa od momentu zgaszenia światła do zaśnięcia, norma do 30 min

Latencja REM - ilość czasu od zaśnięcia do pierwszego wystąpienia snu REM, norma powyżej 65min

Analiza czasu trwania poszczególnych faz i stadiów snu została przedstawiona w Tabeli 20. Czas czuwania był najdłuższy w stanie przedzucawkowym. Czas trwania snu REM we wszystkich grupach był poniżej normy (norma 20-25%) ale dłuższy w grupie kontrolnej w porównaniu do cięż powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Faza 1 snu NREM była prawidłowej i jednakowej długości we wszystkich grupach. Czas trwania fazy N2 był poniżej normy we wszystkich grupach (norma 45-55%) i najkrótszy w grupie NIC. Czas

trwania snu głębokiego (N3) był najkrótszy w stanie przedzucawkowym. Różnice w opisywanych parametrach nie były istotne statystycznie.

Tabela 20. Czas trwania poszczególnych faz i stadiów snu

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
Czas czuwania (min)	120 (22-372)	106 (14-291)	133 (47-288)	NS	53 (2-235)
REM (%)	4 (0-21)	3 (0-12)	3 (0-80)	NS	6 (0-9)
N 1 (%)	4 (0-10)	4 (1-25)	4 (1-18)	NS	3 (0-5)
N 2 (%)	32 (13-62)	25 (17-50)	31 (0-70)	NS	40 (31-51)
N 3 (%)	58 (31-79)	58 (32-78)	54 (2-80)	NS	47 (42-64)

Czas czuwania - wyrażony w minutach czas czuwania

REM - procentowa ilość snu REM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 20-25%

N 1 - procentowa ilość snu w 1 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 2-5%

N 2 - procentowa ilość snu w 2 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 45-55%

N 3 - procentowa ilość snu w 3 stadium NREM w odniesieniu do całkowitego czasu snu, norma 10-15%

W analizie parametrów oddechowych badania polisomnograficznego, tak jak w grupie pierwszej, oceniano średnią saturację, najniższą saturację, liczbę epizodów desaturacji $\geq 4\%$ oraz czas snu spędzony w niedotlenieniu przy wartości saturacji (SaO_2) $< 90\%$. Opisane parametry przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. Ocena wybranych parametrów oddechowych badania polisomnograficznego

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
śr SaO_2	97 (94-98)	97 (93-98)	96 (83-98)	NS	96 (95-97)
n SaO_2	91 (83-96)	93 (31-96)	93 (30-96)	NS	92 (89-93)
Desaturacja $\geq 4\%$	6 (0-133)	1 (0-206)	4 (0-3015)	NS	4 (0-14)
T₉₀ (sekundy)	0 (0-7)	0 (0-150)	0 (0-540)	NS	0 (0)

śr SaO_2 - średnia saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

n SaO_2 - najniższa saturacja krwi tętniczej tlenem w ciągu nocy

Desaturacja $\geq 4\%$ - liczba epizodów desaturacji o $\geq 4\%$

T₉₀ - wyrażony w sekundach czas snu w niedotlenieniu $\text{SaO}_2 < 90\%$

Średnia saturacja była najniższa w stanie przedzucawkowym. Mediana najniższej saturacji w ciężach powikłanych nadciśnieniem tętniczym była wyższa niż w grupie kontrolnej. Liczba epizodów desaturacji była niższa w NIC i PE niż w grupie kontrolnej.

Mediana czasu snu spędzonego w niedotlenieniu była taka sama we wszystkich podgrupach. Analiza statystyczna przedstawionych wyników nie użyła skali istotności statystycznej.

Zaburzenia oddychania podczas snu pod postacią bezdechów, słyceń oddychania oraz wartość wskaźnika AHI w poszczególnych podgrupach przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Ocena zaburzeń oddychania podczas snu

Badany parametr	Grupa kontrolna n=23	NIC n=15	PE n=13	p	NT n=5
AHI	0 (0-7)	0 (0-4)	0 (0-82)	NS	0 (0-1)
Bezdech	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-194)	NS	0 (0-2)
Słycone oddychanie	0 (0-22)	0 (0-20)	0 (0-304)	NS	0 (0-2)

AHI - wskaźnik bezdechów i słyceń oddychania przypadający na godzinę snu

Bezdech - zablokowanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe trwające co najmniej 10s z towarzyszącymi spadkami wysycenia krwi tętniczej tlenem o co najmniej 4%

Słylenie oddychania - zmniejszenia amplitudy przepływu o przy najmniej 50%, trwające powyżej 10s

Wartości wskaźnika AHI, liczby bezdechów i spłyconego oddychania nie różniły się istotnie statystycznie między podgrupami mimo że liczba epizodów bezdechu, spłyconego oddychania jak również wskaźnik AHI osiągały wyższe wartości w grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym.

5.2.3 Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, ankietowego i polisomnograficznego

Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w nadciśnieniu tętniczym ciężowym przedstawiono w Tabeli 23. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem wskaźnika AHI wzrastało skurczowe ciśnienie tętnicze oraz parametr BMI. Wartość AHI była wyższa przy większym nasileniu chrapania. Zależności te były istotne statystycznie. Na granicy istotności statystycznej ($p=0,057$) znalazła się korelacja między AHI a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym. Pozostałe zależności nie były istotne statystycznie.

Tabela 23. Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w nadciśnieniu tętniczym ciężowym.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a RR skurczowe	R=+0,646	p<0,05
AHI a RR rozkurczowe	R=+0,496	p=0,057
AHI a BMI w dniu badania	R=+0,682	p<0,05
AHI a obwód szyi	R=+0,162	NS
AHI a skala Mallampatiego	R=+0,333	NS
AHI a skala ESS	R=-0,159	NS

AHI a chrapanie w okresie ciąży	R=+0,624	p<0,05
Chrapanie w okresie ciąży a RR skurczowe	R=+0,309	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR rozkurczowe	R=+0,360	NS

Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w stanie przedrzucawkowym zaprezentowano w Tabeli 24. Zauważono że w tej podgrupie ciężarnych wraz ze wzrostem wskaźnika AHI wzrastało rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz nasilało się chrapanie. Różnice te były istotne statystycznie.

Tabela 24. Ocena zależności pomiędzy wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego w stanie przedrzucawkowym.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a RR skurczowe	R=+0,358	NS
AHI a RR rozkurczowe	R=+0,653	p<0,05
AHI a BMI w dniu badania	R=+0,216	NS
AHI a obwód szyi	R=+0,144	NS
AHI a skala Mallampatiego	R=+0,473	NS
AHI a skala ESS	R=+0,220	NS

AHI a chrapanie w okresie ciąży	R=+0,580	p<0,05
Chrapanie w okresie ciąży a RR skurczowe	R=+0,443	NS
Chrapanie w okresie ciąży a RR rozkurczowe	R=+0,310	NS

5.2.4 Ocena zależności między zaburzeniami oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi

Przedstawione w Tabeli 25. zależności między wynikami perinatologicznymi a chrapaniem i wskaźnikiem AHI w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym ciążowym nie były istotne statystycznie. Na granicy istotności statystycznej ($p=0,06$) była zależność między chrapaniem w okresie ciąży a sposobem rozwiązania ciąży pod postacią cięcia cesarskiego.

Tabela 25. Ocena zależności między wskaźnikiem AHI i chrapaniem a wybranymi parametrami perinatologicznymi w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym ciążowym.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a IUGR	R=0,000	NS
AHI a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,280	NS
AHI a cięcie cesarskie	R=+0,473	NS
AHI a masa noworodka	R=+0,046	NS
AHI a Ap w 1 minucie	R=+0,108	NS
AHI a Ap w 5 minucie	R=+0,307	NS

Chrapanie w ciąży a IUGR	R=+0,212	NS
Chrapanie w ciąży a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,237	NS
Chrapanie w ciąży a cięcie cesarskie	R=+0,490	p=0,06
Chrapanie w ciąży a masa noworodka	R=-0,119	NS
Chrapanie w ciąży a Ap w 1 minucie	R=+0,228	NS
Chrapanie w okresie ciąży a Ap w 5 minucie	R=+0,031	NS

W grupie ciąż powikłanych stanem przedzucawkowym istotna statystycznie zależność była między wartością wskaźnika AHI a oceną stanu noworodka w pierwszej minucie życia za pomocą skali Apgar. Zaobserwowano, że w tej grupie pacjentek wraz ze wzrostem wskaźnika AHI obniżała się punktacja w skali Apgar. Zależność między wskaźnikiem AHI a oceną w skali Apgar wykonana w 5 minucie znalazła się na granicy istotności statystycznej ($p=0,06$). Z analizy tej wyłączono jedną pacjentkę będącą w ciąży wielopłodowej bliźniaczej.

Tabela 26. Ocena korelacji między wskaźnikiem AHI i chrapaniem a wybranymi parametrami perinatologicznymi w ciąży powikłanej stanem przedzucawkowym.

Badane zależności	Współczynnik korelacji	Istotność statystyczna
AHI a IUGR	R=+0,325	NS
AHI a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,166	NS

AHI a cięcie cesarskie	R=-0,455	NS
AHI a masa noworodka	R=-0,458	NS
AHI a Ap w 1 minucie	R=-0,628	p<0,05
AHI a Ap w 5 minucie	R=-0,537	p=0,06
Chrapanie w ciąży a IUGR	R=+0,121	NS
Chrapanie w ciąży a tydzień zakończenia ciąży	R=-0,354	NS
Chrapanie w ciąży a cięcie cesarskie	R=+0,090	NS
Chrapanie w ciąży a masa noworodka	R=-0,422	NS
Chrapanie w ciąży a Ap w 1 minucie	R=-0,295	NS
Chrapanie w okresie ciąży a Ap w 5 minucie	R=-0,006	NS

5.3 Opis sytuacji klinicznych pacjentek, u których rozpoznano obturacyjny bezdech senny

Obturacyjny bezdech senny (AHI>5) został rozpoznany u trzech pacjentek, co stanowiło 3% wszystkich przebadanych pacjentek. Rozpoznanie to zostało postawione u pacjentek w III trymestrze ciąży. U pierwszej pacjentki przebieg ciąży był niepowikłany. Pozostałe dwie pacjentki ciężarne zakwalifikowano do grupy ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym. Pacjentka nr 2 była w ciąży wielopłodowej bliźniaczej. Kliniczna charakterystyka pacjentek z polisomnograficznymi parametrami oddechowymi została przedstawiona w Tabeli 27.

Tabela 27. Charakterystyka pacjentek ciężarnych z obturacyjnym bezdechem sennym

	Pacjentka nr 1	Pacjentka nr 2	Pacjentka nr 3
	Przebieg ciąży prawidłowy	Stan przedrzucawkowy	Stan przedrzucawkowy
Wiek	37	39	33
Ciążowe-BMI (kg/m²)	28,4	27,5	64,1
Obwód szyi (cm)	39	43	44
Skala Mallampatiego	3	4	4
Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	120	145	164
Średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	80	102	105
AHI	7,1	82,1	77,5
Średnia saturacja (%)	97	93	83
Najniższa saturacja (%)	83	82	30

U dwóch pacjentek z uwagi na ciężką postać obturacyjnego bezdechu sennego (AHI>30) włączono leczenie za pomocą aparatu wytwarzającego stałe dodatnie ciśnienie w obrębie dróg oddechowych (CPAP). Pacjentka z wartością wskaźnika AHI=7,1 z uwagi na brak innych dodatkowych dolegliwości nie wymagała włączenia leczenia za pomocą CPAP.

Wpływ zastosowania CPAP na wartości ciśnienia tętniczego i wybrane polisomnograficzne wskaźniki oddechowe zaprezentowano w Tabeli 2.

Tabela 28. Efekt leczenia obturacyjnego bezdech sennego po zastosowaniu CPAP

	Pacjentka nr2		Pacjentka nr3	
	Przed leczeniem CPAP	CPAP	Przed leczeniem CPAP	CPAP
	33 tydzień ciąży	7 doba leczenia CPAP 34 tydzień ciąży	35 tydzień ciąży	11 doba leczenia CPAP 37 tydzień ciąży
AHI	82,1	1,2	77,5	3,6
średnia SaO ₂ (%)	93	97	83	94
najniższa SaO ₂ (%)	82	94	30	83
średnie RR skurczowe (mmHg)	145	134	164	151
średnie RR rozkurczowe (mmHg)	102	86	105	76

Pacjentka nr 1 urodziła w 40 tygodniu ciąży na drodze cięcia cesarskiego (wskazania: objawy zagrożenia życia płodu, kolizja popowinowa) zdrowego noworodka płci męskiej o masie 3360g.

Pacjentka nr 2 urodziła w 35 tygodniu ciąży na drodze cięcia cesarskiego (wskazania: objawy zagrożenia życia płodu I) dwa zdrowe noworodki o masach 2000 i 2110g.

W obu powyższych przypadkach dzieci otrzymały 10 punktów 1 i 5 minucie życia w ocenie w skali Apgar.

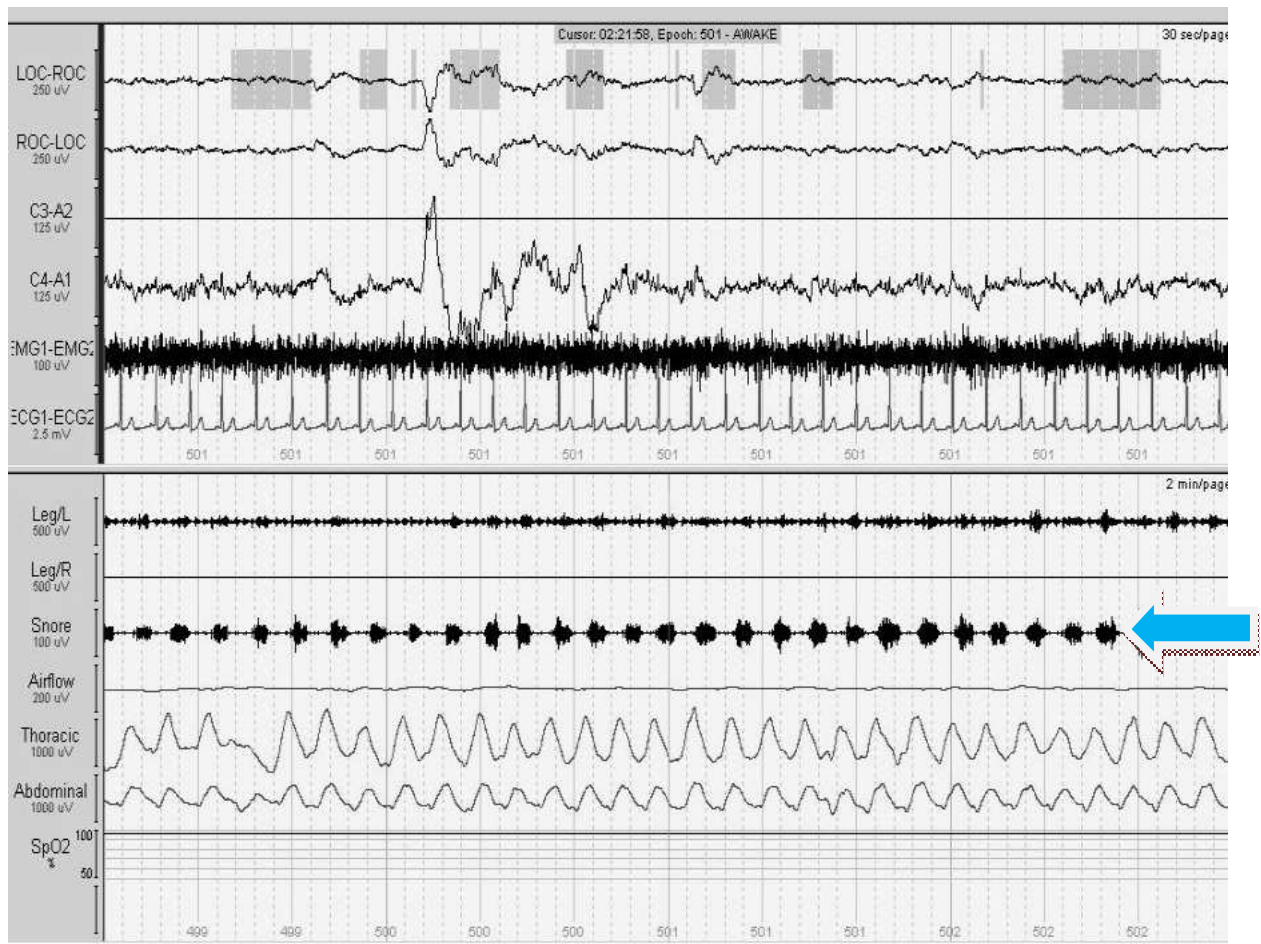
Pacjentka nr 3 w 40 tygodniu ciąży urodziła samoistnie noworodka o masie 1790g, który został oceniony w skali Apgar na 6 i 9 punktów odpowiednio w 1 i 5 minucie życia.

We wszystkich przypadkach ocena parametrów równowagi kwasowo-zasadowej z naczyń pępowinowych była prawidłowa.

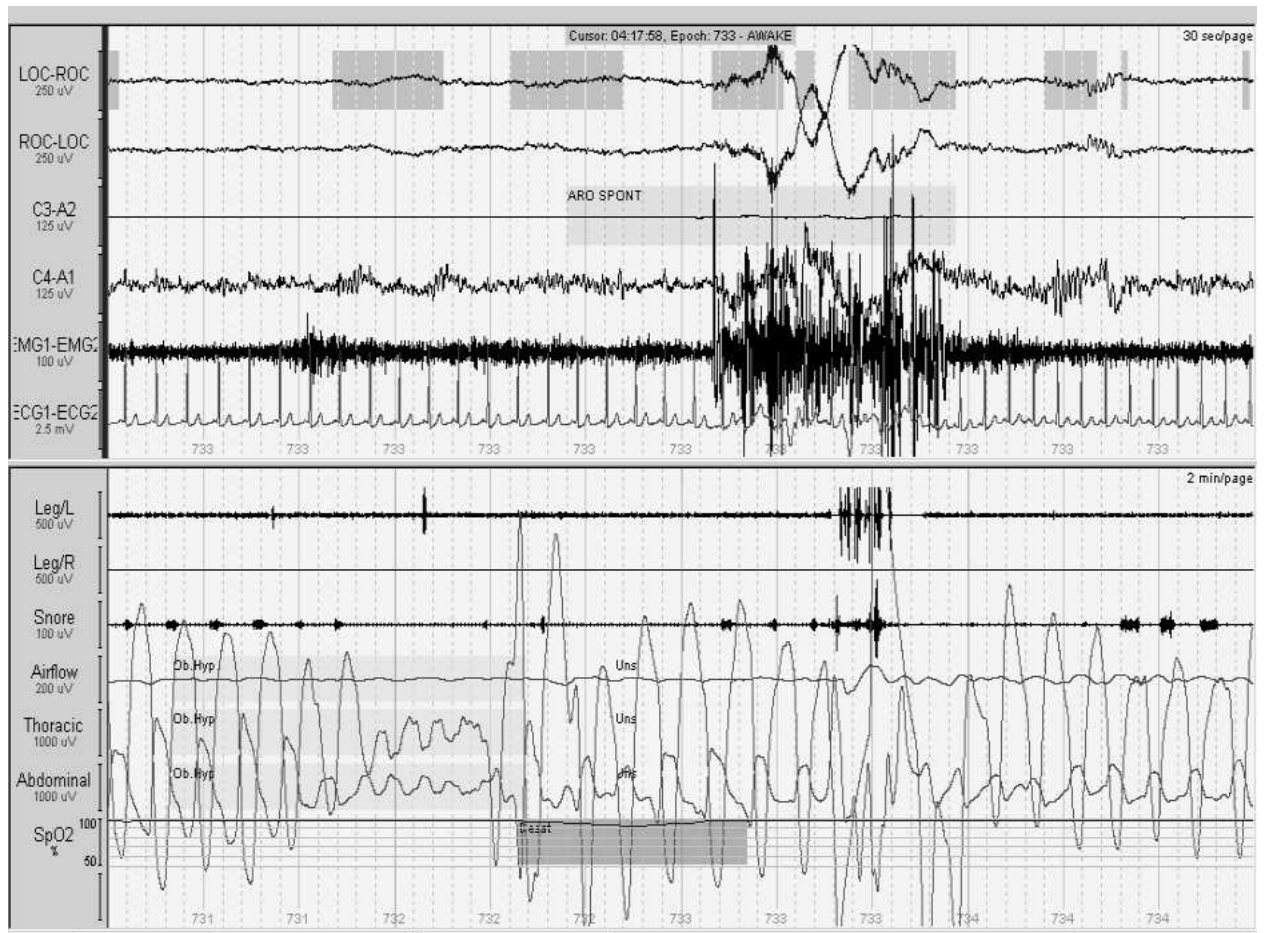
5.4 Przykłady fragmentów badań polisomnograficznych stanowiących podstawę do przeprowadzonych badań ilościowych

Zdjęcia 3,4,5,6 przedstawiają fragmenty badania polisomnograficznego pacjentek w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Na wybranych fragmentach badań obecne są zaburzenia oddychania podczas snu pod postacią chrapania, spłyceń oddychania oraz obturacyjnych bezdechów sennych.

Zdjęcie 3. Fragment badania pacjentki w ciąży I tygodniu 35 powikłanej stanem przedrzucawkowym przedstawiający graficzny zapis dźwięków chrapania (niebieska strzałka).

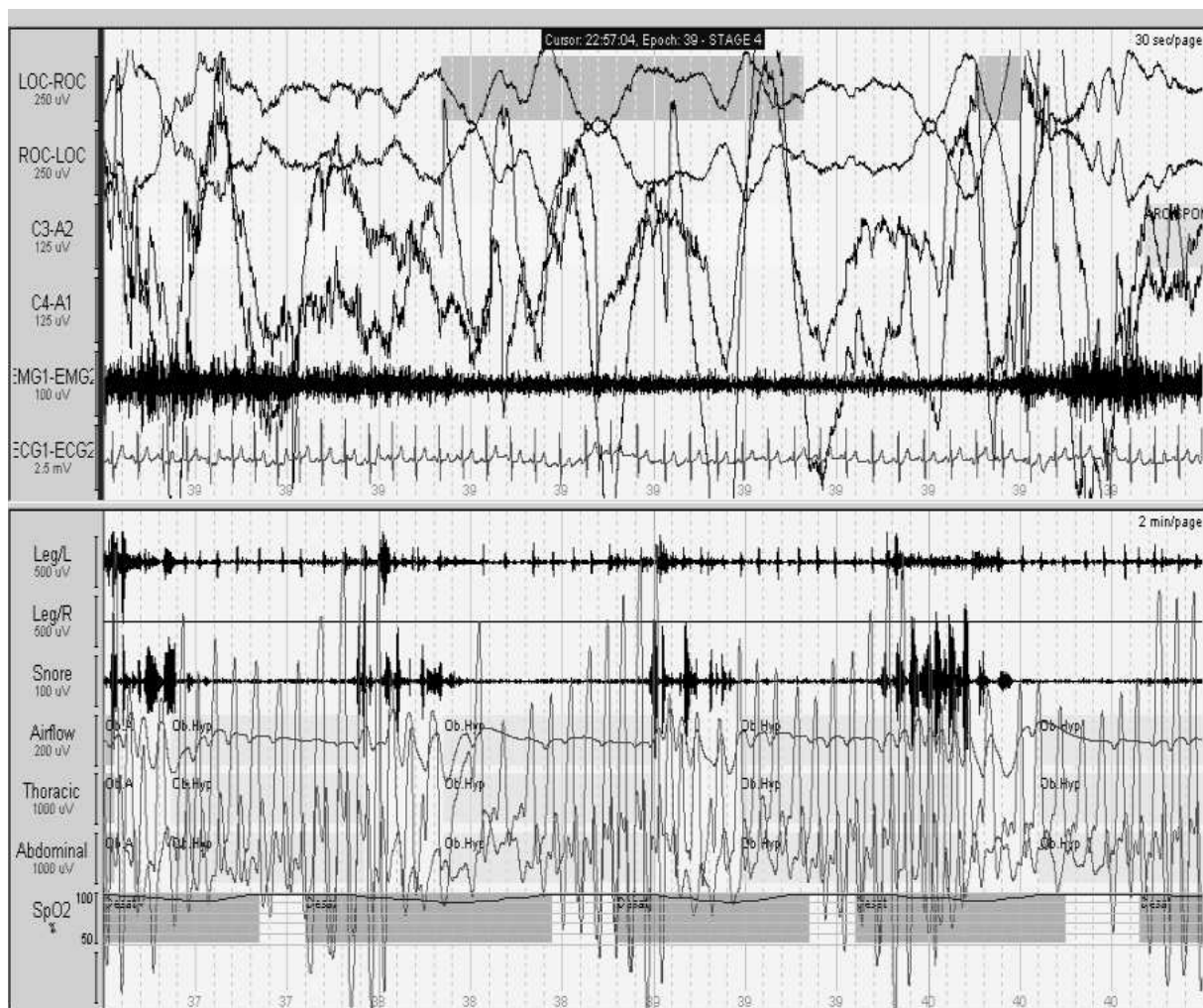


Zdjęcie 4. Fragment badania pacjentki w ciąży I tygodniu 35 powikłanej stanem przedrzucawkowym przedstawiający bezdech senny z następową desaturacją i wybudzeniem na końcu bezdechu



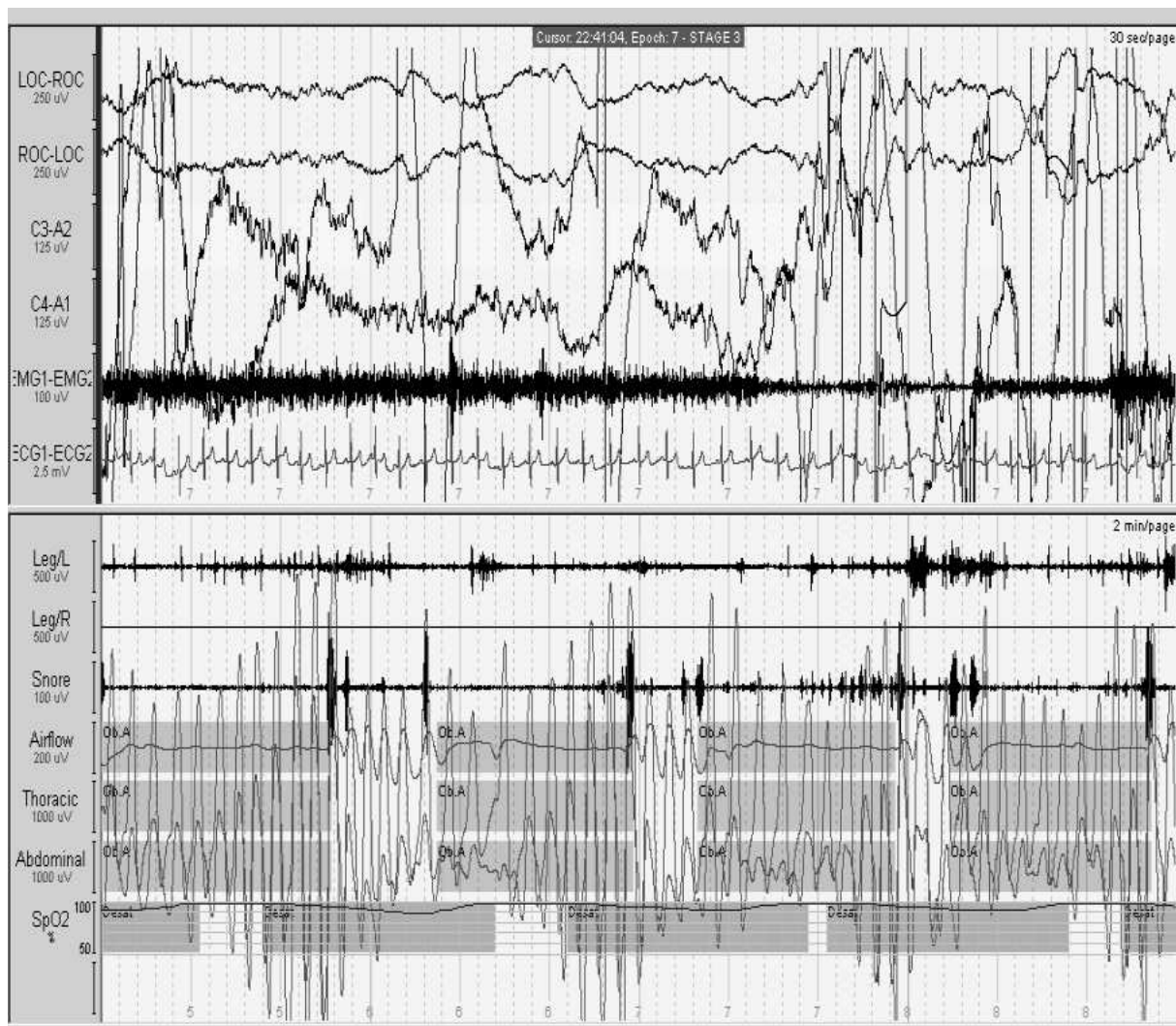
Zdjęcie 5. Fragment badania pacjentki w ciąży I tygodniu 31 powikłanej nadciśnieniem indukowanym ciążą przedstawiający liczne słylenia oddychania.

Na wykresie airflow obserwujemy zmniejszenie przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe ze wzmożonym wysiłkiem i ruchami oddechowymi klatki piersiowej i brzucha (wykres thorax i abdomen) Na końcu epizodu słyconego oddychania pojawia się wybudzenie (EEG) z chrapnięciem (snore) i następują desaturacją.



Zdjęcie 6. Fragment badania pacjentki w ciąży I tygodniu 31 powikłanej nadciśnieniem indukowanym ciążą przedstawiający liczne obturacyjne bezdechy senne następujące jeden po drugim.

Na wykresie airflow obserwujemy brak przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe ze wzmożonym wysiłkiem i ruchami oddechowymi klatki piersiowej i brzucha (wykres thorax i abdomen) Na końcu każdego bezdechu pojawia się wybudzenie (EEG) z chrapnięciem (snore) i następową desaturacją.



6. Dyskusja

Sen ma restytucyjną funkcję, która jest czymś więcej niż tylko samym odpoczynkiem. Jest to aktywny proces przebiegający zgodnie z własnym programem. Program ten jest oparty na schemacie powtarzających się sekwencji różnych stadiów, które pozostają pod kontrolą i we współpracy z autonomicznym układem nerwowym. Sen chroni człowieka przed większością bodźców zewnętrznych, na które organizm reaguje w ciągu dnia. Zaburzenia snu występują często w całym społeczeństwie, jednak niektóre grupy osób są na nie szczególnie narażone.

Zaburzenia oddychania w czasie snu są jednym z najczęstszych zaburzeń, a obturacyjny bezdech senny jest jedną z częściej występujących, choć równie często niezdiagnozowanych, chorób przewlekłych w populacji ogólnej. Z uwagi na wiele zależności między

występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu (SDB) a otyłością, nadciśnieniem, cukrzycą, zespołem metabolicznym czy zaburzeniami rytmu serca istnieje potrzeba rozpowszechnienia wiedzy dotyczącej tych zaburzeń wśród lekarzy różnych specjalności.

Kobiety znacznie częściej niż mężczyźni skarżą się na zaburzenia snu w ciągu całego życia. Do zaburzeń tych przyczyniają się zmiany hormonalne w różnych fazach życia, poczynając od cyklu miesięczkowego przez okres ciąży do menopauzy. Kobiety mogą mieć opóźniony początek choroby. Spektrum objawów jest różne w stosunku do męskiej populacji. Zaburzenia oddychania podczas snu związane są głównie z częściową niedrożnością górnych dróg oddechowych (zespół wzmożonej oporności górnych dróg oddechowych). Z uwagi na fakt, że zaburzenia te dotyczą ograniczenia przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe, przy braku klastycznych epizodów bezdechu, mogą one nie zostać wykryte podczas rutynowych badań polisomnograficznych. Co ważne, istnieją dowody, że kobiety z SDB należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (70; 71).

Zaburzenia snu są częstymi problemami zgłaszanymi przez ciężarne (32; 67; 72). Są one zazwyczaj klasyfikowane jako: zaburzenia jakości snu, krótki / długi czas trwania snu, zespół niespokojnych nóg oraz zaburzenia oddychania podczas snu. Fizjologiczne i hormonalne zmiany zachodzące w czasie ciąży, w tym stopniowy przyrost masy ciała, związany z ciążą obrzęk jamy nosowo-gardłowej czy też efekt uciskowy wywierany przez powiększającą się macicę na sąsiednie narządy, powodują zmniejszenie funkcjonalnej objętości zapasowej płuc oraz wzrost liczby wybudzeń podczas snu, co może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia SDB (56; 73). Aż 75% kobiet ciężarnych doświadcza przynajmniej jednego z rodzajów zaburzeń snu. Liczba kobiet, które zgłaszają istotne zaburzenia snu w pierwszym trymestrze wynosi około 25% (73). W trzecim trymestrze ciąży, występowanie SDB jest najbardziej prawdopodobne. A chrapanie, jako jedno z podstawowych zaburzeń oddychania podczas snu, stwierdza się od 10 do 27% kobiet w ciąży (41). Ponadto, wiele badań sugeruje, że występowanie nawykowego chrapania u kobiet ciężarnych było silnie uzależnione od wielkości wskaźnika masy ciała (BMI) i obwodu szyi (74).

Otyłość jest najważniejszym i najłatwiejszym do zidentyfikowania czynnikiem ryzyka rozwoju SDB. Związek ten potwierdzają liczne badania (75; 76; 77). Uważa się, że wzrost masy ciała o 10% 6-krotnie zwiększa ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) (78). W badaniu Wisconsin Sleep Cohort Study stwierdzono, że zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI) o jedno odchylenie standardowe zwiększa 4-krotnie ryzyko wystąpienia OBS (79).

Nadmierne stężenie leptyny u ludzi otyłych wpływa na napięcie mięśni gardła oraz chemiczną regulację oddychania. Z drugiej strony „oporność” na działanie leptyny w tej grupie pacjentów, powoduje brak hamowania ośrodka łaknienia, co przyczynia się do dalszego wzrostu masy ciała (80). Otyłość powoduje również zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej płuc czego efektem jest głęboka hipoksemia podczas epizodów bezdechu (74; 81). Niestety staje się ona coraz bardziej powszechna wśród młodych ludzi, dlatego też prawdopodobieństwo znacznej liczby kobiet ciężarnych rozwijających klinicznie istotne SDB wzrasta. O W badaniu przeprowadzonym przez Piena i wsp. zauważono, że wraz ze wzrostem BMI oraz obwodu szyi zwiększała się liczba zaburzeń oddychania podczas snu (82). Podobne wyniki uzyskał Maasilta i wsp. przy porównaniu parametrów oddechowych badania polisomnograficznego u 11 otyłych kobiet ciężarnych do 11 kobiet ciężarnych z prawidłowym wskaźnikiem BMI (83). Zauważono wyższy wskaźnik zaburzeń oddychania (AHI- apnea-hypopnea index), większą liczbę epizodów desaturacji $\geq 4\%$ oraz większe nasilenie chrapania w grupie otyłych ciężarnych.

W przeprowadzonym przez nas badaniu w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym nadwagę rozpoznaliśmy u 30,9%, badanych, a otyłość u 20,64%. Stwierdziliśmy istotną statystycznie różnicę między wartościami wskaźnika BMI ciążowego w poszczególnych trymerach ciąży. Największy przyrost masy ciała obserwowano w III trymestrze. Wartości skrajne wskaźnika BMI ciążowego dla całej grupy wynosiły 16,2 kg/m² minimalna i 48,3 kg/m² maksymalna.

Z drugiej strony otyłość jest również czynnikiem ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego. Wykazano, że otyłość 3-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą w grupie kobiet z wartością wskaźnika BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (84; 85). W naszym badaniu w grupie ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym skrajne wartości wskaźnika BMI ciążowego wynosiły 24,2 kg/m² minimalna i 64,1 kg/m² maksymalna. Nadwagę rozpoznaliśmy u 33,3% badanych, a otyłość u aż 60,6% pacjentek.

Problemem dla pacjentów z zaburzeniami oddychania podczas snu jest nie tyle zwiększenie masy ciała, ile dystrybucja tkanki tłuszczowej. Nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie szyi powoduje zmiany anatomiczne - zwężenie gardła i czynnościowe - predyspozycja do zapadania się ścian gardła (74). Zwiększony obwód szyi u kobiet $> 41 \text{ cm}$ jest czynnikiem ryzyka rozwoju OBS (86). Mimo zwiększonego obwodu szyi, światło górnych dróg oddechowych (GDO) zmniejsza się. Oprócz nieprawidłowej redystrybucji tkanki tłuszczowej, odpowiedzialnym za to może być zależny od hormonów obrzęk w obrębie GDO. Estrogeny, których stężenia wzrastają w okresie całej ciąży, powodują rozszerzenie

naczyń, przekrwienie i obrzęk w obrębie błony śluzowej górnych dróg oddechowych (87; 37). Niedrożność nosa oraz obrzęk w obrębie GDO stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju SDB. Przyczyniają się one także zmniejszenia szerokości gardła u kobiet ciężarnych. Ocena szerokości gardła przeprowadzona przy pomocy skali Mallampatiego wskazuje na zwężającą się cieśń gardła wraz z czasem zaawansowania ciąży (88). Obserwacje te potwierdza również badanie przeprowadzone przez Izci i wsp. u 100 kobiet ciężarnych w porównaniu do 100 kobiet nieciężarnych (36). Szerokość górnych dróg oddechowych u kobiet ciężarnych była istotnie statystycznie węższa w porównaniu do kobiet nieciężarnych. Ponadto wykazano, że szerokość światła GDO w III trymestrze ciąży była mniejsza niż w okresie połogu, za co mogły odpowiadać zmiany hormonalne. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Piena i wsp. zauważono, że kobiety ciężarne z wyższym wskaźnikiem BMI oraz większym obwodem szyi zgłaszały więcej epizodów zaburzeń oddychania podczas snu (82).

W badaniu przeprowadzonym u 37 kobiet ze stanem przedrzucawkowym, 50 zdrowych ciężarnych oraz 50 nieciężarnych kobiet wykazano węższe światło górnych dróg oddechowych w grupie pierwszej ($p < 0,006$ i $p < 0,01$). Autorzy tłumaczyli, że może to być związane z większym obwodem szyi na skutek większych obrzęków jakie obserwuje się u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Inny mechanizm może być związany z grubszą warstwą tkanki podskórnej u tych pacjentek, co również potwierdza pozytywną zależność między otyłością a występowaniem nadciśnienia indukowanego ciążą. Węższe drogi oddechowe u kobiet ze stanem przedrzucawkowym przyczyniają się do zmniejszenia przepływu powietrza w GDO podczas snu (89; 90). Zmiany te z kolei przyczyniają się występowania zaburzeń oddychania podczas snu, przebudzeń i fragmentacji snu oraz związanych z tymi zaburzeniami wahaniami ciśnienia tętniczego (57; 89).

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników stwierdziliśmy, że zarówno obwód szyi jak i ocena szerokości gardła przy pomocą skali Mallampatiego wzrastały wraz z czasem zaawansowania ciąży. Różnice między poszczególnymi trymestrami w ciąży o przebiegu prawidłowym były istotne statystycznie. Obwód szyi był największy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym i była to istotna statystycznie różnica w stosunku do grupy kontrolnej i do grupy ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym ciążowym ($p < 0,003$). Ocena szerokości gardła przy pomocy skali Mallampatiego wykazała istotną statystycznie różnicę między stanem przedrzucawkowym a grupą kontrolną ($p < 0,001$). Wzrastająca punktacja w skali Mallampatiego świadczy o zwężającym się świetle górnych dróg oddechowych. Uzyskane wyniki potwierdzają powyżej przedstawione fakty dotyczące zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju zaburzeń oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych. A

najbardziej narażone na rozwój SDB są pacjentki w III trymestrze ciąży oraz pacjentki w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym.

Dlatego też wielu naukowców sugeruje, że ciąża jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń oddychania w czasie snu (72; 56; 23; 18). A do rozwoju tych zaburzeń, poza wspomnianymi powyżej zmianami fizjologicznymi w okresie ciąży, może predysponować zmieniona architektura snu. Na podstawie badań ankietowych i badań polisomnograficznych, naukowcy stwierdzili, że aż 66-94% kobiet w ciąży ma zmienioną architekturę oraz jakość snu (23; 29; 32; 30; 33).

W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Schweigera w 1972 roku zaobserwowano, że w I trymestrze ciąży następowało wydłużenie całkowitego czasu trwania snu co związane było głównie z licznymi drzemkami w ciągu dnia (91). Przyczyniała się do tego zwiększona senność dzienna, natomiast nasilały się problemy z zaśnięciem w ciągu nocy. U kobiet w II trymestrze ciąży zaobserwowano normalizację czasu trwania snu do długości podobnej jak w okresie przedkoncepcyjnym. Natomiast w III trymestrze zwróciło uwagę skrócenie czasu snu, nasilenie bezsenności nocnej ze zwiększeniem senności dziennej. Podobne wyniki uzyskali w swoim badaniu ankietowym, przeprowadzonym u 192 kobiet ciężarnych, Suzuki i wsp. (92). Dodatkowo u kobiet w II trymestrze ciąży badacze ci zaobserwowali zwiększoną liczbę nocnych wybudzeń. W przeciwieństwie do nich Karacan i wsp. obserwowali zwiększoną liczbę nocnych wybudzeń w III trymestrze ciąży (93).

W przeprowadzonym przez nas badaniu ankietowym w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym stwierdziliśmy, że czas trwania snu oraz potrzeba snu nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych trymestrach ciąży. Liczba wybudzeń była istotnie statystycznie większa w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży, co jest częściowo zgodne z wynikami uzyskanymi przez zespół Karacana. Subiektywne odczucie wysypiania się nie różniło się istotnie statystycznie w badanych podgrupach. Z kolei w grupie ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano, że czas snu był najkrótszy w nadciśnieniu tętniczym ciążowym mimo, że potrzeba snu była największa. Natomiast ilość wybudzeń oraz subiektywne odczucie wysypiania się nie różniły się między badanymi podgrupami.

Wnioski z badań polisomnograficznych przeprowadzonych u kobiet ciężarnych okazały się stosunkowo podobne i zgadzały się z subiektywnymi odczuciami pacjentek. Jedno z ciekawszych badań zostało przeprowadzone przez Lee i wp.(29). Badanie polisomnograficzne przeprowadzano w domach kobiet przez 2 kolejne dni. Czterdzieści pięć kobiet badano

podczas faz folikularnej i lutealnej cyklu miesięczkowego. 33 kobiet z tej grupy w kolejnych cyklach zaszło w ciążę. W każdym trymestrze ciąży przeprowadzono badanie polisomnograficzne. Następnie u 29 z nich wykonano badanie polisomnograficzne w 1 i 3 miesiącu po porodzie. W pierwszym trymestrze ciąży badacze zaobserwowali wydłużenie całkowitego czasu trwania snu oraz skrócenie snu głębokiego (N3 NREM). W II trymestrze ciąży obserwowali normalizację czasu trwania snu z dalszym skracaniem czasu trwania snu głębokiego oraz snu REM. Natomiast w III trymestrze stwierdzili najkrótszy czas trwania snu głębokiego i snu REM. Największe zmiany snu były widoczne w I trymestrze ciąży w porównaniu do okresu przed koncepcyjnego. Natomiast w 3 miesiącu po porodzie obserwowano poprawę jakości snu, jednakże wydajność snu nadal pozostawała niższa niż w okresie przed ciążowym. Oprócz powyżej opisanych zmian w architekturze i jakości snu Hertz i wsp. zwrócili w swoim badaniu uwagę na dużą liczbę nocnych wybudzeń oraz na wydłużenie czasu trwania snu płytkiego (N1 NREM) u kobiet w III trymestrze ciąży (31). Z kolei Hedman i wsp. zwrócił uwagę na wzrastającą liczbę nocnych wybudzeń również w I trymestrze ciąży co może być związane z częstymi nocnymi mikcjami w tym okresie (94). Do innych wniosków doszli Driver i wsp. uważając że całkowity czas trwania snu NREM wydłuża się wraz z czasem zaawansowania ciąży (30).

A zatem podsumowując wyniki różnych badań ankietowych i polisomnograficznych można powiedzieć że w pierwszym trymestrze ciąży dochodzi do wydłużenia całkowitego czasu trwania snu. Zwiększona jest senność dzienna. Natomiast w okresie nocy nasilają się problemy związane z bezsennością. W badaniu polisomnograficznym obserwujemy wydłużenie całkowitego czasu snu (TST- ang. total sleep time) oraz skrócenie czasu trwania snu głębokiego, czyli 3 stadium snu NREM (23; 29; 32). W drugim trymestrze ciąży następuje normalizacja całkowitego czasu trwania snu. Następuje skracanie się czasu trwania snu REM oraz snu głębokiego. Subiektywnym odczuciem jest natomiast poprawa jakości snu (23; 30; 33). U ciężarnych kobiet w III trymestrze obserwujemy skrócenie całkowitego czasu trwania snu wraz z nasileniem bezsenności oraz zwiększeniem liczby nocnych wybudzeń (95). Następuje dalsze skracanie snu głębokiego oraz snu REM. Wydłuża się natomiast stan czuwania po zaśnięciu oraz stadium 1 snu NREM (31). Wydajność snu jest najniższa w tym okresie ciąży (30; 31; 32). Wśród przyczyn zaburzenia snu w III trymestrze ciąży najczęściej wymienia się zwiększenie częstości oddawania moczu, bóle pleców, ruchy płodu, skurcze macicy, zgagę czy kurcze kończyn dolnych(23).

Kolejnym bardzo ważnym parametrem dobrej jakości snu jest ciągłość snu nocnego. Na ciągłość snu nocnego mają wpływ czas trwania latencji snu, czas czuwania oraz liczba wybudzeń. Cięża charakteryzuje się słabą ciągłością snu nocnego (61; 31; 29; 30; 96). Według badań przeprowadzonych przez Brunnera wraz z czasem zaawansowania ciąży wzrastał czas czuwania (od 32,5 do 58,3 min) oraz obniżała się jakość snu (z 86,5% do 79,9%) (96). Podobne wnioski wyciągnięto z wcześniej przeprowadzonych badań przez Driver'a i Hertz'a (30; 31). Dodatkowo badacze ci zaobserwowali najdłuższy czas czuwania po zaśnięciu (WASO) u kobiet w III trymestrze ciąży. Obniżająca się jakość snu w czasie ciąży związana jest ze specyficznymi dla tego okresy czynnikami, które mimo nasilonej senności utrudniają zaśnięcie oraz powodują fragmentację snu na skutek licznych nocnych wybudzeń. W badaniu przeprowadzonym przez Hedmana i wsp. zaobserwowano że przebudzenia są bardzo liczne w okresie ciąży oraz że ich liczba wzrasta wraz z zaawansowaniem ciąży (82% przed ciążą; 92,2% w I trymestrze; 94,5% w II trymestrze; 88,1% w III trymestrze oraz 95,3% w okresie porodu) (94).

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu w grupie cięż o przebiegu prawidłowym obserwowałam skracający się, wraz z zaawansowaniem ciąży, całkowity czas snu (TST), mimo że czas spędzany w łóżku (TBT) był najdłuższy w trzecim trymestrze. Czas trwania snu REM oraz wydajność snu zmniejszały się wraz z zaawansowaniem ciąży, co obserwowali również Lee i Hertz. Czasy trwania fazy N1 i N2 snu NREM były prawidłowe. Z kolei wydłużający się w przebiegu ciąży czas trwania snu głębokiego zbliża nasze wyniki do tych które uzyskał Driver. Czas czuwania po zaśnięciu był wydłużony w stosunku do normy we wszystkich trymestrach ciąży z najdłuższym jego trwaniem w drugim trymestrze. Latencja snu była najdłuższa w I trymestrze, co może być związane z bezsennością nocną w tym okresie pojawiająca się na skutek drzemek dziennych. Latencja REM była najdłuższa w III trymestrze. Liczba wybudzeń największa była w III trymestrze ciąży, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Hedmana i Hertza.

W ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym obserwujemy także zmienioną architekturę i jakość snu. Wykorzystując ankiety oraz łóżko z czujnikiem statycznych ładunków elektrycznych, badano sen u 9 kobiet ze stanem przedzucawkowym i 8 kobiet w ciąży o przebiegu prawidłowym (97). U kobiet z preeklampsją stwierdzono gorszą jakość snu i jego zwiększoną fragmentację ze zwiększeniem całkowitej ilości ruchów nocnych i czasu spędzonego poza łóżkiem. Edwards i wsp. przeprowadzili nocne badanie polisomnograficzne u 25 kobiet ciężarnych ze stanem przedzucawkowym i 17 zdrowych pierwiastek w

podobnym wieku ciążowym (98). Zauważono, że pacjentki z preeklampsią miały znaczące zmiany w architekturze snu w szczególności dotyczące czasu trwania snu wolnofalowego (NREM) ($21\pm 2\%$ vs $43\pm 3\%$, $p<0,001$). Ponadto zaobserwowano wydłużoną latencję snu REM ($92\pm 11\text{min}$ vs $205\pm 23\text{min}$ w gr. kontr. i w gr. preekl., $p<0,001$) oraz skrócony czas trwania snu REM ($18\pm 1\%$ i $10\pm 2\%$ w gr. kontr. i gr. preekl., $p<0,001$). Wydłużenie czasu trwania NREM w tej grupie pacjentek może być związane ze wzrastającym w stanie przedrzucawkowym stężeniem cytokin zapalnych głównie TNF alfa, interleukiny 1 oraz prostoglandyn, które promują sen wolnofalowy (99; 98). Innym postulowanym mechanizmem jest obrzęk komórek mózgu, równie często obserwowany u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym (98). Zupełnie przeciwne wyniki uzyskał ten sam badacz w rok później. W badaniu z zastosowaniem nocnej polisomnografii u 10 kobiet ze stanem przedrzucawkowym i 10 zdrowych ciężarnych zaobserwował krótszy czas trwania snu NREM w grupie kobiet z preeklampsią w porównaniu do grupy kontrolnej (238 ± 22 vs 252 ± 14), ale różnice te były na granicy istotności statystycznej ($p=0,60$) (57).

Na podstawie badania polisomnograficznego przeprowadzonego w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowałam, że całkowity czas spędzony w łóżku (TBT) był najdłuższy w nadciśnieniu tętniczym ciążowym (NIC), a najkrótszy w stanie przedrzucawkowym (PE). Różnice te były na granicy istotności statystycznej. Całkowity czas snu był dłuższy w grupie NIC i PE w porównaniu do grupy kontrolnej, ale bez istotności statystycznej. Wydajność snu była obniżona we wszystkich grupach w stosunku do normy (norma 90%) i najniższa w grupie NIC natomiast najwyższa w grupie PE. Czas czuwania po zaśnięciu (WASO) we wszystkich grupach był wydłużony w stosunku do normy (norma do 30min) i był najdłuższy w nadciśnieniu indukowanym ciążą. Latencja snu była najdłuższa w grupie NIC, a wyniki te były na granicy istotności statystycznej. Liczba wybudzeń była większa w ciąży powikłanych nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobne wyniki do badań Edwardsa uzyskałam w odniesieniu do skróconego czasu trwania snu REM w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym. W nadciśnieniu tętniczym ciążowym czas trwania snu REM także był krótszy w porównaniu do grupy kontrolnej. Czas trwania snu głębokiego (N3) był najkrótszy w stanie przedrzucawkowym, a wynik ten jest podobny do uzyskanego przez Edwardsa w 2001 roku. Zaobserwowałam również, że czas czuwania wydłużał się w stanie przedrzucawkowym w stosunku do nadciśnienia tętniczego ciążowego, oraz w stosunku do grupy kontrolnej co również przyczyniało się do utraty ciągłości snu nocnego.

Warto także zwrócić uwagę na wpływ jaki mogą mieć leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego na sen. Klonidyna będąca agonistą receptorów alfa₂-adrenergicznych skraca czas trwania snu REM. Natomiast nie ma dowodów świadczących o wydłużaniu się pod jej wpływem czasu trwania snu wolnofalowego. Hydralazyna mająca wpływ bezpośrednio na naczynia krwionośne, powodując ich rozszerzenie nie ma wpływu na sen. Związane jest to z faktem, że lek ten nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Beta blokery mogą być odpowiedzialne za skrócenie czasu trwania snu REM oraz zaobserwowano, że mogą one zwiększać liczbę nocnych wybudzeń. Z kolei siarczan magnezu może mieć wpływ na sam zapis EEG, ale bez wpływu na architekturę snu (100; 98). Nie znalazłam informacji na temat wpływu metyldopy na sen. Wiedza ta byłaby istotna w odniesieniu do interpretacji uzyskanych wyników badań w grupie pacjentek z nadciśnieniem. U wszystkich pacjentek w terapii przeciw nadciśnieniowej stosowano metyldopę, a różnica dotyczyła tylko sposobu jej dawkowania. Okresowo, co związane było ze zwyczajami ciśnienia tętniczego, stosowano u pacjentek siarczan magnezu.

Na szczęście natura wyposażyła kobiety ciężarne w pewne mechanizmy chroniące je przed rozwojem zaburzeń oddychania podczas snu. Do mechanizmów tych należą stymulowana przez progesteron hiperwentylacja, głównie boczna pozycja ciała podczas snu a także niektóre zmiany w architekturze snu u ciężarnych. Wzrost minutowej wentylacji przyczynia się do skrócenia czasu trwania bezdechu oraz do zmniejszenia ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (101). Bezdechy najczęściej pojawiają się podczas leżenia w pozycji na wznak, co jest związane z działaniem siły grawitacji na struktury górnych dróg oddechowych powodując zapadanie się języka w kierunku gardła. Ponadto zwiększona objętość jamy brzusznej u kobiet ciężarnych przy spaniu w pozycji na wznak wywiera dalszy niekorzystny wpływ na oddychanie przez ucisk na płuca, podwyższenie ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej i pogorszenie pracy przepony. Kolejnym czynnikiem usposabiającym do wystąpienia SDB w pozycji na wznak jest pogorszenie drożności nosa. Zmianą architektury snu stanowiącą mechanizm ochronny przed SDB jest skrócenie czasu trwania snu REM. W tej fazie snu na skutek spadku wrażliwości na bodźce chemiczne, obserwujemy dłuższe trwanie bezdechów oraz cięższą hipoksemię (102). Ponadto aktywacja układu współczulnego w tej fazie snu jest wyraźnie nasiloną w porównaniu do pozostałych faz. Dlatego też sercowo-naczyniowe konsekwencje obturacyjnych zaburzeń oddychania oraz epizody desaturacji podczas snu REM mogą być szczególnie nasilone (103). Innym mechanizmem ochronnym przed

SDB może być związany z przesunięciem krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny w prawo, co zwiększa dostawę tlenu do łożyska i kompensuje niskie matczyne zapasy tlenu (104).

Częstym, ale subiektywnym objawem obturacyjnych zaburzeń oddychania podczas snu jest nadmierna senność dzienna. Na skutek fragmentacji snu oraz skrócenia lub braku snu głębokiego i snu REM, sen nie przynosi wypoczynku i może powodować nadmierną senność dzienną. Senność dzienna jest najczęściej określana w sposób subiektywny, a więc może być niewłaściwie oceniona przez pacjenta. W codziennej praktyce klinicznej do oceny senności dziennej stosuje się Skalę Senności Epworth (ESS) (105). Jest ona specjalistycznym kwestionariuszem oceniającym senność dzienną w ośmiu zdefiniowanych sytuacjach, czterech biernych i czterech aktywnych. Za normę uznaje się wartości od 0 do 9-ciu.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Izci B i wsp. u 167 kobiet w ciąży o przebiegu prawidłowym, u 82 kobiet ze stanem przedrzucawkowym i 160 pacjentek nieciężarnych zaobserwowano zwiększenie nasilenia chrapania i nasilenia senności dziennej u ciężarnych w III trymestrze ciąży oraz w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym (106). Podobne wyniki uzyskano w badaniu Piena i wsp. z 2006 roku, w którym przebadano 155 kobiet ciężarnych. Zauważono, że objawy SDB oraz senność dzienna istotnie statystycznie nasilały się wraz z czasem zaawansowania ciąży (82). Przeciwnie wyniki uzyskał Neau wskazując, że największe nasilenie senności występowało w I trymestrze ciąży (33).

W badaniach własnych umiarkowaną senność dzienną (ESS 10-14) rozpoznałam u 18% kobiet w I trymestrze, 35% w II trymestrze i 22% w III trymestrze ciąży. Ciężkiego stopnia senność dzienną (wartości powyżej 14 punktów) stwierdzono u 9% ciężarnych w I trymestrze, 4% w II trymestrze oraz 22% w III trymestrze. Natomiast analiza statystyczna wykazała nasilenie senności dziennej w I i II trymestrze ciąży, ale nie były to różnice istotne statystycznie. W odniesieniu do pacjentek grupy II, czyli ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym umiarkowaną senność dzienną (10-14 punktów) stwierdziłam u 33% z grupy NIC, 15% z grupy PE, 40% z grupy NT. Natomiast duże nasilenie senności dziennej (wartości powyżej 14 punktów) występowało u 13% w grupie z NIC, 23% w PE oraz 20% w grupie NT. Analiza statystyczna wykazała największe nasilenie senności dziennej w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ciążowym, ale nie były to różnice istotne statystycznie.

Liczne prace wskazują na fakt, że chrapanie jest bardzo częstym zaburzeniem oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych i nasila się wraz z czasem zaawansowania ciąży (41; 74; 33; 94; 107). Prawdopodobne mechanizmy prowadzące do zwiększenia oporu w obrębie górnych dróg oddechowych związane są z ich obrzękiem oraz stopniowym wzrostem masy ciała.

Czynniki te odpowiedzialne są za zwężenie górnych dróg oddechowych, w wyniku czego pacjentki ciężarne chrapią. Odnotowano, że jedynie 4% kobiet w wieku reprodukcyjnych chrapie, natomiast w okresie zaawansowanej ciąży chrapie co 4 kobieta ciężarna (82; 108). W badaniu przeprowadzonym przez Guilleminault i wsp. chrapanie stwierdzono u 37% pacjentek w 6 tygodniu ciąży i u aż 52% pacjentek w 6 miesiącu (48). Średnie wartości wskaźnika AHI oraz ciśnienia tętniczego u pacjentek w 6 miesiącu ciąży były wyższe w podgrupie chrapiących kobiet. Równie istotny był brak fizjologicznego spadku wartości ciśnienia tętniczego w grupie chrapiących ciężarnych. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Izci i wsp. wykazano że chrapanie jest bardziej nasilone w przypadku stanu przedrzucawkowego (109). Chrapanie rozpoznano u 14% kobiet nieciążarnych, 28% kobiet w ciąży o przebiegu prawidłowym oraz u aż 75% w przypadku ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym ($p < 0,001$).

Z kolei w moim badaniu stwierdziłam, że w okresie ciąży nawykowo chrapało 9% pacjentek w pierwszym trymestrze, 6% w drugim trymestrze oraz 30% w trzecim trymestrze ciąży. Nasilenie chrapania największe było u kobiet w III trymestrze ciąży. Natomiast w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym nawykowo chrapało 40% pacjentek z nadciśnieniem indukowanym ciążą, 77% pacjentek ze stanem przedrzucawkowym oraz 60% w podgrupie z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Nasilenie chrapania było bardziej wyraźne w grupie ciąż powikłanych nadciśnieniem w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie zaostrenie tego zaburzenia oddechowego podczas snu obserwowano w przypadkach ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym co potwierdziły także wspomniane powyżej badania Izci i wsp.

Chrapanie jest najczęstszym objawem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), chociaż najistotniejszym są przerwy w oddychaniu podczas snu. W czasie chrapania następuje obniżenie ciśnienia w drogach oddechowych podczas wdechu, wydłużenie czasu wdechu, wzrost całkowitego oporu płucnego oraz obniżenie przepływu wdechowego. Uważa się również, że chrapanie jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego (11; 36). W przeprowadzonym przez Franklina i wsp. badaniu stwierdzono, że częstość chrapania sięga do 23% w III trymestrze ciąży oraz że u chrapiących ciężarnych 2-krotnie częściej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze (14% vs 6% $p < 0,01$), stan przedrzucawkowy (10% vs 4%; $p < 0,01$) oraz wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu (IUGR) (7,1% vs 2,6%; $p < 0,05$) (41). W przeciwieństwie do niego Loube i wsp. w swoim prospektywnym, nierandomizowanym badaniu ankietowym przeprowadzonym u 350 kobiet ciężarnych i 110

kobiet nieciążarnych, nie wykazali zależności między chrapaniem a niekorzystnymi wynikami perinatologicznymi (107). Stwierdzili jedynie że chrapanie było częstszym zaburzeniem oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych w porównaniu z populacją kobiet nieciążarnych (14% vs 4%; $p < 0,05$).

W wykonanej przeze mnie ocenie korelacji między chrapaniem a wartościami ciśnienia tętniczego zaobserwowałam istotną statystycznie pozytywną zależność między chrapaniem a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym u kobiet w III trymestrze ciąży. Istnienia podobnej zależności nie obserwowałam ani w pozostałych trymestrach ciąży ani w odniesieniu do skurczowego ciśnienia tętniczego.

W przypadku ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym zarówno w podgrupie nadciśnienia tętniczego ciążowego jak i w stanie przedrzucawkowym wykazałam, że wraz z nasileniem chrapania wzrastał wskaźnik zaburzeń oddychania podczas snu (AHI).

Nawykowe chrapanie (przez większość dni tygodnia) i bezdechy podczas snu jak również nadmierna senność dzienna są głównymi objawami OBS. W definicji obturacyjnego bezdechu sennego wyróżnia się dwa elementy są to zaburzenia oddychania podczas snu oraz nadmierna senność dzienna. Nadmierna senność dzienna w OBS jest spowodowana przez SDB. Częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego w okresie ciąży nie została jak dotąd dokładnie zdefiniowana. Bezdech senny u ciężarnej jako pierwszy opisali Joel-Cohen i wsp. w 1978 roku (110). Większość doniesień literaturowych dotyczy opisów pojedynczych przypadków (111; 112; 113). Ograniczenia wynikające z prac badawczych dotyczą małej liczebności grup badanych pacjentek. Ponadto wiele badań opiera się tylko na kwestionariuszu ankietowym, a uzyskane wyniki nie są potwierdzane badaniem polisomnograficznym (41; 74; 33; 94; 107).

Bezdechy prowadzą do wzmożonego napięcia układu współczulnego, obniżenia odpowiedzi baroreceptorów na bodziec presyjny oraz do uszkodzenia i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Zarówno bezdechy, jak i spłycenia oddychania, powodują przejściowe zwężki ciśnienia tętniczego o 30 lub więcej mmHg. Powtarzająca się hipoksemia, przebudzenia na zakończenie bezdechu i powrót wentylacji powodują utrwalenie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, co prowadzi do hipoksji oraz przebudowy warstwy mięśniowej ściany naczyń (114).

W moim badaniu zaobserwowałam wzrastające, wraz z czasem zaawansowania ciąży, wartości wskaźnika AHI. Istotne statystycznie różnice dotyczące tego wskaźnika były między I a III oraz II i III trymestrem ciąży. Wyższa liczba epizodów bezdechów była obserwowana w drugiej połowie ciąży. Liczba epizodów spłyconego oddychania wzrastała wraz z czasem zaawansowania ciąży, a uzyskane wyniki znalazły się na granicy istotności statystycznej ($p=0,057$).

Fizjologiczne zmiany w okresie ciąży dotyczą także zmian w zakresie parametrów czynnościowych płuc. Szczególnie istotne jest zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej i wydechowej objętości zapasowej, które mogą wiązać się z większą liczbą i głębszymi epizodami desaturacji, w trakcie nawet niewielkich zaburzeń oddychania podczas snu. Dlatego też istotnym etapem naszego badania była ocena wybranych parametrów oddechowych analizowanych podczas badania polisomnograficznego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziliśmy że średnia saturacja była istotnie statystycznie niższa w II i III trymestrze. Zarówno najniższe wartości saturacji jak i największą liczbę epizodów desaturacji $\geq 4\%$ obserwowaliśmy w III trymestrze ciąży a różnice te były istotne statystycznie. Czas snu spędzony w niedotlenieniu z wartością $SaO_2 < 90\%$ nie różnił się istotnie statystycznie między poszczególnymi podgrupami.

Badanie przeprowadzone przez Yinon i wsp. wykazało wyższą wartość wskaźnika AHI u kobiet ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do grupy kontrolnej (18,4 vs 8,3; $p < 0,05$) (115). Natomiast Skilton i wsp. udowodnili, że w stanie przedrzucawkowym dochodzi do zmniejszenia przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe. Dodatkowo obserwowali oni zwiększenie liczby epizodów desaturacji, które głównie występowały podczas snu REM ($p < 0,01$).

W przeprowadzonej przeze mnie analizie parametrów oddechowych badania polisomnograficznego w grupie ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym wartości wskaźnika AHI, liczba bezdechów i spłyconego oddychania nie różniły się istotnie statystycznie między podgrupami. Jednakże stwierdziłam, że liczba epizodów bezdechu, spłyconego oddychania jak również wskaźnik AHI osiągały wyższe wartości w grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Średnia saturacja również była najniższa w stanie przedrzucawkowym. Liczba epizodów desaturacji była niższa w NIC i PE w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana czasu snu spędzonego w niedotlenieniu była taka sama we

wszystkich podgrupach. Analiza statystyczna przedstawionych wyników nie uzyskała istotności statystycznej.

Zaburzenia oddychania podczas snu są znaną przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej. A leczenie tych zaburzeń przy pomocy aparatu CPAP skutkuje obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów. Najpewniejsze wnioski o zależności między obturacyjnym bezdechem sennym i nadciśnieniem tętniczym pochodzą z dużego prospektywnego badania przeprowadzonego przez Peppard i wsp. (44). Udowodnili oni, że nawet niska wartość wskaźnika AHI (<5/godz), stwierdzona w wyjściowym badaniu polisomnograficznym, po 4 latach obserwacji wiązała się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego o 42%. Stwierdzono także dodatnią zależność między ciężkością OBS a wartościami ciśnienia tętniczego. Obturacyjny bezdech senny wydaje się być także istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. OBS występuje u aż 83% pacjentów z tzw. opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym (116).

Czy zatem zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych mogą mieć wpływ na rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą lub czy mogą je nasilać? W ciągu ostatnich 10 lat zgromadzono wiele dowodów sugerujących, że u ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą częściej występuje chrapanie i obturacyjne zaburzenia oddychania podczas snu (41; 117; 115; 74). Istotny jest fakt, że rozpoznawane zaburzenia oddechowe u kobiet ze stanem przedrzucawkowym są niewielkiego stopnia i w populacji ogólnej można by je uważać za nieistotne. Rzadko obserwujemy w tej grupie ciężarnych epizody bezdechów, spłyczonego oddychania czy desaturacji, które mogłyby spełniać kryteria rozpoznania obturacyjnego bezdechu sennego. Jednakże te pozornie mało istotne zaburzenia przepływu powietrza w GDO znacząco przyczyniają się do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego podczas snu co ma szczególne znaczenie w przypadku stanu przedrzucawkowego (18; 57; 58). Oznacza to, że wzrost ciśnienia tętniczego w tych przypadkach nie jest konsekwencją epizodów desaturacji i następnej hipoksji lecz jest on związany z naczyniowymi powikłaniami SDB. Fakt ten wymaga podkreślenia i stanowi ważną informację dla zrozumienia patofizjologii stanu przedrzucawkowego w połączeniu z SDB. Nie tyle ważne jest występowanie bezdechów, czas ich trwania czy nawet wartość saturacji, co sposób w jaki organizm kobiety ciężarnej odpowiada na te wyzwania. Ponadto podczas prawidłowo przebiegającej ciąży obserwujemy przesunięcie krzywej desaturacji oksyhemoglobiny w prawo, natomiast w stanie przedrzucawkowym krzywa ta jest przesunięta w lewo. Oznacza to, że odłączanie cząsteczki tlenu od hemoglobiny w tkance docelowej jest utrudnione, co sprawia że płód jest szczególnie

narażony na hipoksję nawet podczas wydawałoby się subtelnym zaburzeń oddychania podczas snu (56).

W ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym, w przeciwieństwie do ciąży o przebiegu prawidłowym, obserwujemy zmniejszenie objętości wewnątrznaczyń, która jest szczególnie nasiloną w okresie snu. Prowadzi to do ograniczenia powrotu żylnego, a dalej do zmniejszenia objętości wyrzutowej, które jest obserwowane w okresie snu i okresie czuwania. Uszkodzenie funkcji śródbłonna, zwiększenie jego przepuszczalności z następującą ucieczką płynu z przestrzeni wewnątrz do zewnątrznaczyń może leżeć u podstaw tego zaburzenia. Inny mechanizm odpowiedzialny za zmniejszenie objętości wewnątrznaczyń może być związany ze wzrastającym oporem w obrębie górnych dróg oddechowych. Badania przeprowadzone u mężczyzn wykazały, że zwiększony opór w GDO generuje powstawanie bardziej ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej, a to jest związane ze wzrostem uwalniania przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP). ANP posiada właściwości diuretyczne i w ten sposób może przyczynić się on do istotnego zmniejszenia objętości wewnątrznaczyń (118). W kobiet ze stanem przedrzucawkowym również zaobserwowano podwyższone stężenia ANP (119). I może to być kolejne wspólne ogniwo szlaków patofizjologicznych nadciśnienia indukowanego ciążą i zaburzeń oddychania podczas snu.

Obecnie najbardziej popularna hipoteza łącząca nadciśnienie indukowane ciążą z zaburzeniami snu dotyczy częściowej obstrukcji w obrębie GDO podczas snu. To z kolei wiąże się z relatywnym wzrostem stężenia $p\text{CO}_2$, który stymuluje rdzeń przedłużony do wzrostu napięcia układu współczulnego. W prawidłowo przebiegającej ciąży organizm dzięki różnym mechanizmom potrafi poradzić sobie z aktywacją układu współczulnego nie dopuszczając do wzrostu ciśnienia tętniczego. W przypadku stanu przedrzucawkowego uszkodzony śródbłonek jest „nadwrażliwy” na tę stymulację a jego odpowiedź jest dodatkowo nasiloną prowadząc do uogólnionego skurczu naczyń (18; 56; 57). Zatem bezpośredni wpływ zmian CO_2 i pH na śródbłonek może być, indukowanym zaburzeniami snu, czynnikiem presyjnym odpowiedzialnym za rozwój stanu przedrzucawkowego.

Skuteczność zastosowania metody CPAP u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym potwierdza istnienie wyżej opisanych zależności. Dodatkowo może ona wynikać z prewencji wzrostu ciśnienia parcjalnego $p\text{CO}_2$, który jest jednym z najlepiej znanych czynników wazokonstrykcyjnych (58).

Guilleminault i wsp. w swoim badaniu wykazali istnienie zależności między nieprawidłowym oddychaniem podczas snu a tendencją do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego (jednakże nadal pozostając w granicach normy) (48). Jedne z nowszych badań Champagne i wsp. z 2009 roku oraz Reid'a i wsp z 2011 roku wykazały istnienie silnej korelacji między SDB a nadciśnieniem indukowanym ciążą (120; 103).

Powyższe doniesienia literaturowe skłoniły mnie do zbadania zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego. Zauważyłam istotną statystycznie zależność między wielkością wskaźnika AHI a skurczową i rozkurczową wartością ciśnienia tętniczego we wszystkich trymestrach ciąży o przebiegu prawidłowym. Ponadto w II trymestrze ciąży obserwowałam pozytywną istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a BMI, obwodem szyi oraz oceną szerokości gardła za pomocą skali Mallampatiego. Z kolei w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym ciążowym stwierdziłam dodatnią istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a skurczowym ciśnieniem tętniczym, wskaźnikiem BMI oraz chrapaniem. Na granicy istotności statystycznej ($p=0,057$) znalazła się korelacja między AHI a rozkurczowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Natomiast w grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym wykazałam istnienie dodatniej istotnej statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i chrapaniem. Powyższe wyniki są podobne do tych jakie uzyskali Champagne i Guilleminault, które powyżej przytoczyłam.

Można by twierdzić, że wysoka częstość SDB jest markerem nadciśnienia indukowanego ciążą, a nie czynnikiem ryzyka. Stan przedrzucawkowy jest złożonym zaburzeniem, którego mechanizm nie jest do końca poznany. Aktualna hipoteza dotyczy zmniejszenia przepływu łożyskowego i uszkodzenia śródbłonna naczyń z następową jego dysfunkcją. W pracy tej nie staram się udowodnić, że zaburzenia oddychania podczas snu są jedyną przyczyną stanu przedrzucawkowego, jak również tego że SDB zawsze prowadzi do rozwoju nadciśnienia w okresie ciąży. Zależność ta jest prawdziwa tylko w odniesieniu do ogólnej populacji osób nie będących w ciąży. Podkreślenia wymaga fakt, że zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych mogą rozwijać się niezależnie od rozwoju nadciśnienia tętniczego (57; 120; 103). Potwierdzają to również przeprowadzone przez nas badania. Stwierdziliśmy że częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego w grupie ciąż o przebiegu prawidłowym wynosiła 1,5% i była to umiarkowana postać OBS (AHI<30) Podczas gdy w grupie ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym częstość OBS wynosiła 6% i były to przypadki ciężkich postaci obturacyjnego bezdechu sennego z wartościami wskaźnika AHI>70.

Zaburzenia te dodatkowo przyczyniały się do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

Sądzę, że interakcja między nadciśnieniem indukowanym ciążą a SDB może być dwukierunkowa. Wraz ze wzrostem masy ciała, obrzękami w obrębie górnych dróg oddechowych, które są charakterystyczne również dla nadciśnienia, zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń oddychania podczas snu. Z drugiej strony indukowany przez nadciśnienie obrzęk jamy nosowo-gardłowej może zaostrić predyspozycje do wystąpienia SDB, które dodatkowo nasilają reakcję zapalną i stres oksydacyjny w obrębie komórek śródbłonka. Celem mojego badania było określenie częstości występowania zaburzeń oddychania podczas snu i ich wpływu na wartości ciśnienia tętniczego, a nie wyjaśnienie dokładnego związku przyczynowo- skutkowego między tymi zaburzeniami.

Prawidłowy maczynny sen jest ważny również dla zdrowia płodu. Maciczno-łożyskowy przepływ krwi oraz wydzielanie niektórych neurohormonów, zwłaszcza hormonu wzrostu, zwiększają się w godzinach nocnych (121; 122). Zaobserwowano, że kobiety ciężarne, które krócej spały częściej rodziły przedwcześnie (11% vs 6%) i częściej rozwijały stan przedrzucawkowy (8,8% vs 3,5%) w porównaniu z ciężarnymi śpiącymi dłużej (123). Na podstawie doniesień literaturowych można wnioskować, że SDB jest związane ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, z niższą punktacją uzyskaną w skali Apgar, a także z wyższym odsetkiem umieralności noworodków (124; 41; 125; 121; 64).

Faktem jest, że maczynna hipoksemia może mieć negatywny wpływ na rozwijający się płód bez względu na to czy stanowi ona powikłanie położnicze czy też jest następstwem zaburzeń oddechowych takich jak bezdech podczas snu lub źle leczona astma. Uważa się że zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych mają negatywny wpływ na rozwój płodu. Wpływ ten jest szczególnie wyraźny w czasie fazy REM płodowego snu. Istnieją prace opisujące występowanie kwasicy i zmiany częstości rytmu serca płodu podczas maczynnych bezdechów (18; 23; 110). W badaniu przeprowadzonym przez Sahin i wsp. u 35 kobiet ciężarnych z objawami nawykowego chrapania oraz bezdechów sennych, stwierdzono zaburzenia czynności serca płodu pod postacią deceleracji następujących po maczynnych epizodach bezdechu u 11,4% pacjentek. Noworodki urodzone przez matki z OBS miały niższą punktację w skali Apgar oraz niższą urodzeniową masę ciała. Ponadto 3 z nich

wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechowego po porodzie (126). U naszych pacjentek ze zdiagnozowanym obturacyjnym bezdechem sennym, które z uwagi na nasiloną senność dzienną, często zasypiały podczas wykonywania badania kardiograficznego, nie obserwowaliśmy zaburzeń w czynności serca płodu po matczynej epizodach bezdechu.

Pierwotnie badania przeprowadzone na zwierzętach wskazały występowanie wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu w wyniku matczynej hipoksji (127; 128). Obecnie wiemy, że zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych z towarzyszącą hipoksemia i nadciśnieniem tętniczym mogą również powodować wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (111; 129; 130). W okresie przedporodowym zmniejsza się o około 25% prężność tlenu u ciężarnej leżącej na plecach. PaO_2 może osiągnąć poziomy nawet poniżej 90mmHg. W związku z tym, niewielka niemiarkowość oddechowa w czasie snu może mieć istotne następstwa dla utlenowania krwi płodu (131). Obecnie uważa się, że wszystkie przedstawione powyżej mechanizmy mogą być również odpowiedzialne za niewyjaśnione do tej pory przypadki wewnątrzmacicznego zgonu płodu w III trymestrze ciąży (132).

Uznając, że obturacyjny bezdech senny u ciężarnych oraz matczyne zaburzenia oddychania podczas snu w przebiegu stanu przedrzucawkowego są przyczyną IUGR nasuwają się inne interesujące zależności opisane przez Barkera (133). Uważa on, że wiele chorób pojawiających się w dorosłym życiu ma swój początek w okresie życia płodowego. W szczególności wskazuje on na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, które może być przyczyną rozwoju otyłości i chorób naczyniowych w późniejszych latach życia. Udowodniono, że IUGR jest rzeczywiście czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego (134). Biorąc pod uwagę obecnie ustalony związek między bezdechem sennym a zespołem metabolicznym, można wysunąć wniosek, że chrapanie i bezdech senny u kobiet ciężarnych mogą odgrywać rolę w rozwoju zaburzeń metabolicznych u swoich dzieci.

Krótszy czas trwania snu, co szczególnie wyrażone było w III trymestrze ciąży, związany był dłuższym i bardziej bolesnym porodem (63). Co istotne, w grupie ciężarnych z SDB, obserwowano wyższy procent porodów przedwczesnych za pomocą cięcia cesarskiego. Główne wskazania do cięcia cesarskiego dotyczyły powikłań stanu przedrzucawkowego i IUGR (60; 61; 64; 63). Z innych wskazań należy wymienić: brak postępu porodu, nieprawidłowe położenie płodu oraz zaburzenia rytmu serca płodu. W okresie połogu częściej

spotykano się z objawami lęgowymi czy objawami depresji poporodowej, z zakrzepicą, zakażeniami ran poporodowych oraz z epizodami gorączki bez uchwytnej przyczyny (64; 65).

W przeprowadzonej przeze mnie ocenie zależności między SDB a wybranymi wynikami perinatologicznymi zaobserwowałam dodatnią istotną statystycznie zależność między wielkością wskaźnika AHI i chrapaniem a wzrastającym odsetkiem cięć cesarskich, co również potwierdza przytoczone powyżej dane z doniesień literaturowych.

Zależności między wybranymi wynikami perinatologicznymi a chrapaniem i wskaźnikiem AHI w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym ciążowym nie były istotne statystycznie. Na granicy istotności statystycznej ($p=0,06$) była zależność między chrapaniem w okresie ciąży a sposobem rozwiązania ciąży pod postacią cięcia cesarskiego.

W grupie ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym stwierdziłmy istotną statystycznie ujemną zależność między wartością wskaźnika AHI a oceną stanu noworodka w pierwszej minucie życia za pomocą skali Apgar. Zależność między wskaźnikiem AHI a oceną w skali Apgar wykonanej w 5 minucie znalazła się na granicy istotności statystycznej ($p=0,06$). Uzyskane wyniki są podobne z zaprezentowanymi powyżej wynikami Shahina.

Zaburzenia oddychania podczas snu wywierają również niekorzystny wpływ na stan zdrowia ciężarnej, a ich skutki mogą być odległe. Są one przyczyną nie tylko pogorszenia jakości życia, ale przede wszystkim długości życia. Umieralność w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego dotyczy nagłych zgonów we śnie, rozwoju chorób przewlekłych, głównie sercowo-naczyniowych oraz wypadków komunikacyjnych i przy pracy, które spowodowane są nadmierną sennością dzienną. W piśmiennictwie możemy znaleźć kilka opisów przypadków zgonów we śnie, które wystąpiły podczas badania polisomnograficznego. Pierwszy przypadek dotyczył 52-letniej otyłej kobiety (BMI $67,3\text{kg/m}^2$), u której po kolejnym obturacyjnym bezdechu sennym nie doszło powrotu spontanicznej wentylacji, co spowodowało zatrzymanie krążenia. Sekcja zwłok nie wykazała innej przyczyny zgonu (135). Drugi przypadek również dotyczył otyłej (BMI $60,2\text{kg/m}^2$) kobiety w wieku 60 lat z niewydolnością krążenia, oddychania i ciężkim OBS. Po zatrzymaniu oddychania doszło do zatrzymania krążenia (136). Zatrzymanie oddychania jest jednym z mechanizmów nagłych zgonów we śnie. Inne dotyczą ostrych epizodów sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń rytmu serca. Szczególnie groźne są zaburzenia rytmu pochodzenia komorowego, do których predysponuje duża zmienność rytmu serca na skutek pobudzenia najpierw nerwu błędnego (bezdech- bradykardia), a następnie układu przywspółczulnego (powrót wentylacji-

tachykardia). Nałożenie ostrych zjawisk hemodynamicznych na przewlekłe, obecne w OBS, czynniki ryzyka może być innym mechanizmem nagłego zatrzymania krążenia w tej grupie pacjentów. Ciężka bradykardia lub tachykardia mogą zmniejszać pojemność minutowa serca i ograniczać perfuzję ośrodkowego układu nerwowego. Naukowcy stwierdzili, że w trakcie obturacyjnych bezdechów sennych dochodzi do znacznego zmniejszenia przepływu mózgowego krwi. Ponadto wykazano zmniejszoną wrażliwość naczyń mózgowych na hiperkapnię w tej grupie pacjentów (137; 138). Pozwala to przypuszczać, że zaburzenia oddychania podczas snu mogą być istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów mózgowych.

Obturacyjny bezdech senny powoduje liczne konsekwencje zarówno metaboliczne jak i endokrynologiczne. Badania naukowe jednoznacznie wskazują, że OBS jest integralną składową zespołu metabolicznego, podobnie jak otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej (139; 140). Ponadto udowodniono, że występowanie chrapania i bezdechów sennych przyczynia się do rozwoju cukrzycy, zwiększenia agregacji płytek krwi i zmniejszenia aktywności fibrynolitycznej osocza (141; 142).

Retrospektywne badanie przeprowadzone przez He i wsp. dotyczyło 5-letniej obserwacji zgonów wśród chorych na OBS (143). W badaniu tym wykazano, że wskaźnik AHI miał wysoką wartość prognostyczną w ocenie umieralności u pacjentów z nieleczonym obturacyjnym bezdechem sennym. Przy wartości wskaźnika $AHI > 20$, umieralność wynosiła 37% w ciągu 8 lat.

Wszystkie przedstawione powyżej informacje są bardzo istotne, szczególnie w odniesieniu do dwóch opisanych pacjentek z ciężką postacią obturacyjnego bezdechu sennego. Mimo młodego wieku obie pacjentki znajdują się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. W drugim przypadku z uwagi na skrajną otyłość z chorobami towarzyszącymi (nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzyca ciążowa) można mówić już o zespole metabolicznym. U obu pacjentek z uwagi na współistniejące ze stanem przedrzucawkowym zaburzenia oddychania podczas snu może dochodzić do nadmiernego uwalniania endoteliny, katecholamin jak i śródbłonkowego czynnika wzrostu - VEGF, które przez działanie mitogenne mogą prowadzić do utrwalenia nadciśnienia tętniczego (144). Dlatego też bardzo ważna jest dalsza diagnostyka i leczenie tych pacjentek w celu prewencji

wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wraz z nagłym zatrzymaniem krążenia podczas snu, na które w bardzo dużym stopniu są narażone.

Zastosowanie CPAP (ang. continuous positive airway pressure) wytwarzającego stałe dodatnie ciśnienia w obrębie dróg oddechowych jest rekomendowanym sposobem leczenia pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (145). Główne znaczenie w działaniu metody CPAP ma pneumatyczne usztywnienie górnych dróg oddechowych powietrzem tłoczonym pod dodatnim ciśnieniem. Dochodzi wówczas do zmiany ujemnego ciśnienia w przestrzeni nosowo-gardłowej na ciśnienie dodatnie wytwarzane przez aparat CPAP. Podczas oddychania pod dodatnim ciśnieniem zwiększa się czynnościowa pojemność zalegająca płuc (FRC) co prowadzi do zwiększenia pola przekroju gardła (146; 147). Długotrwałe leczenie tą metodą zmniejsza obrzęk górnych dróg oddechowych i usprawnia wentylację. W czasie leczenia CPAP dochodzi do normalizacji stężenia dwutlenku węgla i pH krwi. Architektura snu ulega poprawie, a zatem zmniejszeniu ulega senność dzienna. Znacznemu polepszeniu ulega jakość życia. Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych zmniejsza się. Wartości ciśnienia tętniczego krwi u chorych na OBS oraz na nadciśnienie tętnicze zmniejszyły się po zastosowaniu leczenia aparatem CPAP, jak również możliwa była monoterapia bez konieczności zwiększania dawki leku. Poprawa wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, po zastosowaniu skutecznego leczenia CPAP (redukcja AHI o 95%) wynosi średnio 10 mmHg, jednakowo w dzień i w nocy (89; 121; 148). Normalizacja wartości ciśnienia tętniczego najprawdopodobniej wynika ze zwiększenia wrażliwości baroreceptorów, która może wynosić nawet do 70%. Skutkiem zwiększonej wrażliwości baroreceptorów jest zmniejszenie częstości tętna, ciśnienia tętniczego z jednoczesną poprawą utlenowania krwi. W badaniu przeprowadzonym u 11 kobiet ciężarnych z ciężką postacią stanu przedzrzucawkowego, u których włączono leczenie za pomocą CPAP, zaobserwowano obniżenie wartości ciśnienia tętniczego bez modyfikacji leczenia farmakologicznego (89).

Opierając się na wytycznych leczenia obturacyjnego bezdechu sennego dla populacji ogólnej Pien i Schwab stworzyli rekomendacje dotyczące kobiet ciężarnych (67). Metodą z wyboru leczenia objawowych kobiet ciężarnych z rozpoznaną umiarkowaną postacią bezdechu sennego (AHI 5-30 epizodów/godzinę) lub z epizodami desaturacji poniżej 90% oraz u ciężarnych z ciężką postacią OBS (AHI > 30 epizodów/godzinę) jest oddychanie pod stałym dodatnim ciśnieniem powietrza w drogach oddechowych – CPAP. W swoim badaniu Blyton i współpracownicy wykazali, że zastosowanie CPAP w ciąży powikłanej stanem

przedrzucawkowym powodowało zwiększenie rzutu serca na skutek obniżenia oporu obwodowego (121). Badanie przeprowadzone przez Guilleminaulta i wsp. w 2004 roku obejmujące 12 kobiet, u których włączono leczenie za pomocą CPAP, również potwierdziło powyższe obserwacje oraz wskazało na fakt, że metoda ta jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentki (149). Doniesienia związane z zastosowaniem CPAP w okresie ciąży nie są liczne, ale żadna z prac nie wykazała jego szkodliwego wpływu na płód (111; 113; 129; 132).

Guilleminault i wsp w 2007 roku przeprowadzili prospektywne badanie dotyczące wpływu wczesnego zastosowania CPAP na wyniki perinatologiczne. Leczenie przy pomocy CPAP zastosowano u 12 kobiet ciężarnych w I trymestrze ciąży z czynnikami ryzyka rozwinięcia stanu przedrzucawkowego. Pozwoliło to na złagodzenie zaburzeń oddychania podczas snu, ale nie było wystarczającym leczeniem do uniknięcia niekorzystnych powikłań u matki i płodu (125). Natomiast w randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Poyares'a i wsp. porównywano leczenie przy pomocy CPAP do standardowego leczenia farmakologicznego (148). Zauważono że połączenie tych dwóch form terapii w okresie wczesnej ciąży poprawiało kontrolę ciśnienia tętniczego, bez konieczności zwiększenia dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Jednakże wyniki odnoszące się do stanu noworodka były podobne w obu badanych grupach. Z kolei w badaniu Skiltona i wsp. zaobserwowano zmniejszenie liczby ruchów płodu u kobiet ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do grupy kontrolnej (319 vs 689, $p < 0,0001$) oraz że liczba ta istotnie wzrastała po włączeniu leczenia za pomocą CPAP ($p < 0,0001$) (150).

W badaniach własnych po rozpoznaniu ciężkiego obturacyjnego bezdechu sennego u dwóch pacjentek włączone zostało leczenie za pomocą protezy powietrznej CPAP. Zastosowanie tego typu leczenia pozwoliło, poza normalizacją parametrów oddechowych badanych polisomnograficznie, na obniżenie wartości ciśnienia tętniczego bez zmian w dotychczasowym leczeniu farmakologicznym. Uważam, że w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa tego typu leczenia w okresie ciąży powinny zostać przeprowadzone randomizowane badania u odpowiednio dużej liczby pacjentek.

Nasilenie zaburzeń oddychania podczas snu zazwyczaj zmniejsza się w okresie połogu. Związane jest to z spadkiem masy ciała oraz zmniejszeniem obrzęków i nadmiernego hormonalno- zależnego wydzielania w obrębie górnych dróg oddechowych. Edwards i wsp. zaobserwowali znaczącą poprawę w odniesieniu do poziomu średniej i najniższej saturacji, wskaźnika AHI oraz ilości wybudzeń u 10 kobiet z obturacyjnym bezdechem sennym

przebadanych ponownie w okresie 3 i 6 miesięcy po porodzie (151). Rekomendacje dotyczące postępowania w okresie poporodowym opierają się na kontynuacji leczenia CPAP w przypadku nasilenia objawów klinicznych lub w przypadku braku spadku masy ciała o 10-15%. W tych sytuacjach konieczne jest przeprowadzenie badania polisomnograficznego i dostosowanie parametrów CPAP do uzyskanych wyników. Wszystkie pacjentki u których wystąpiły zaburzenia oddychania podczas snu w poprzednich ciążach powinny być ściśle monitorowane w kierunku ich wystąpienia w kolejnych ciążach (67).

Czy zatem u wszystkich kobiet ciężarnych należy wykonać przesiewowe badanie polisomnograficzne w poszukiwaniu SDB? Pien i Schwab uważają, że badaniu temu powinny zostać poddane kobiety z nasiloną sennością dzienną, głośno chrapiące oraz u których osoby z najbliższego otoczenia obserwują przerwy w oddychaniu podczas snu (67). Rozważnym byłoby również uzyskać szczegółowe informacje na temat występowania ewentualnych zaburzeń snu od otyłych ciężarnych, od ciężarnych z dużym obwodem szyi oraz od pacjentek u których rozwinęło się nadciśnienie indukowane ciążą. Potwierdzają to również przeprowadzone przez nas badania. Pien i Schwab uważają, że chrapanie (niebędące chrapaniem nawykowym), ciąża powikłana nadciśnieniem tętniczym czy wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu przy braku objawów obturacyjnych zaburzeń oddychania, nie są wystarczającymi wskazaniem do rutynowego wykonywania badania polisomnograficznego (67). Innego zdania jest Santiago i współpracownicy (23). Uważają oni, że dopóki nie będzie znana częstość występowania SDB w ciążach o przebiegu prawidłowym i w ciążach powikłanych, wskazania do wykonania badania polisomnograficznego powinny dotyczyć ciąż powikłanych nadciśnieniem, IUGR oraz ciężarnych z objawami nadmiernej senności lub bezsenności w połączeniu z chrapaniem lub otyłością. Warunki do przeprowadzenia badania snu nie różnią się od tych jakie są wymagane dla populacji ogólnej. Nie ma dowodów na to, że przeprowadzenie nocnego badania polisomnograficznego jest technicznie utrudnione ze względu na ciążę. Przy rekrutacji pacjentek do naszego badania przed uzyskaniem zgody, ważnym dla ciężarnej, było zapewnienie że badanie to nie jest szkodliwe ani dla niej ani dla płodu.

Zaburzenia snu wywierają niekorzystny wpływ na zdrowie matki i płodu, na nastrój i jakość życia ciężarnej. Udowodniono że istnieje wiele zależności między snem a zdrowiem. Zaburzenia snu wraz z zaburzeniami oddychania podczas snu przyczyniają się do rozwoju wielu różnych chorób ogólnych bądź też pogarszają ich przebieg. A choroby te z drugiej

strony negatywnie wpływają na jakość snu. Podstawowe znaczenie ma leczenie schorzenia podstawowego, lecz towarzyszące mu zaburzenia snu także wymaga terapii.

Wobec ciągłego braku skutecznych metod leczenia stanu przedrzucawkowego, zwłaszcza jego ciężkich postaci, wydaje się logicznym, aby główny nacisk położyć na jego wczesne wykrycie oraz wczesne zapobieganie jego rozwojowi. Pozwoliło by to na identyfikację oraz objęcie odpowiednią opieką kobiet szczególnie narażonych na wystąpienie stanu przedrzucawkowego jak również na ograniczenie częstości występowania ciężkiej postaci choroby, która wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań dla matki i płodu.

7. Wnioski

1. U kobiet ciężarnych spotykamy się ze wszystkimi rodzajami zaburzeń snu prowadzącymi od nasilonej senności w I trymestrze do trudności w zasypianiu i fragmentacji snu szczególnie nasilonych w III trymestrze. Ciężowe zmiany fizjologiczne i hormonalne mogą być przyczyną zaburzeń oddychania podczas snu pod postacią chrapania, spłyczonego oddychania czy bezdechów sennych, a zaburzenia te nasilają się wraz z czasem zaawansowania ciąży.
2. Zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych mogą rozwinąć się niezależnie od rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wraz ze wzrostem wskaźnika bezdechów i spłyczonego oddychania wzrastają wartości ciśnienia tętniczego.
3. W stanie przedzucawkowym obserwujemy zwiększoną fragmentację snu, skrócenie snu głębokiego i snu REM oraz nasilenie zaburzeń oddychania podczas snu.
4. Zaburzenia oddychania podczas snu u ciężarnej mogą mieć wpływ na sposób zakończenia ciąży oraz na stan noworodka.
5. Zastosowanie CPAP poprawia wyniki zaburzeń oddychania podczas snu oraz obniża wartości ciśnienia tętniczego.

8. Streszczenie

Zaburzenia snu są częstymi problemami zgłaszanymi przez kobiety ciężarne. Są one zazwyczaj klasyfikowane jako: zaburzenia jakości snu, krótki / długi czas trwania snu, zespół niespokojnych nóg oraz zaburzenia oddychania podczas snu. Fizjologiczne i hormonalne zmiany zachodzące w czasie ciąży, w tym stopniowy przyrost masy ciała, związany z ciążą obrzęk jamy nosowo-gardłowej czy też efekt uciskowy wywierany przez powiększającą się macicę na sąsiednie narządy, powodują zmniejszenie funkcjonalnej objętości zapasowej płuc oraz wzrost liczby wybudzeń podczas snu, co może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia SDB. Aż 75% kobiet ciężarnych doświadcza przynajmniej jednego z rodzajów zaburzeń snu. Liczba kobiet, które zgłaszają istotne zaburzenia snu w pierwszym trymestrze wynosi około 25%. W trzecim trymestrze ciąży, występowanie SDB jest najbardziej prawdopodobne. A chrapanie, jako jedno z podstawowych zaburzeń oddychania podczas snu, stwierdza się od 10 do 27% kobiet w ciąży. Ponadto, wiele badań sugeruje, że występowanie nawykowego chrapania u kobiet ciężarnych było silnie uzależnione od wielkości wskaźnika masy ciała (BMI) i obwodu szyi.

Chrapanie jest najczęstszym objawem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), chociaż najistotniejszym są przerwy w oddychaniu podczas snu. Częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego w okresie ciąży nie została ostatecznie określona. Wzrasta liczba doniesień naukowych sugerujących że matczyne zaburzenia oddychania podczas snu mają niekorzystny wpływ na wyniki perinatologiczne. Obecność SDB u ciężarnej związana jest z częstszym występowaniem nadciśnienia indukowanego ciążą, cukrzycy ciążowej, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu a nawet z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

Celem pracy jest:

- określenie architektury snu w poszczególnych trymestrach ciąży o przebiegu prawidłowym oraz w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym;
- ocena częstości występowania zaburzeń oddychania podczas snu w poszczególnych trymestrach ciąży o przebiegu prawidłowym i w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym;

- ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego a uzyskanymi wynikami badania ankietowego i polisomnograficznego;
- ocena zależności między występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu a wybranymi parametrami perinatologicznymi.

Materiał:

Badaniami objęto 101 kobiet ciężarnych.

Pierwszą grupę stanowiło 68 pacjentek w ciążach o przebiegu prawidłowym, które przydzielono do trzech podgrup w zależności od trymestru ciąży.

Drugą grupę stanowiły 33 pacjentki w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym, które zakwalifikowano do podgrup w zależności klasyfikacji nadciśnienia tętniczego w ciąży.

Metoda:

- wywiad
- badanie fizykalne i badania dodatkowe z uwzględnieniem obwodu szyi oraz oceny szerokości gardła przy pomocy Skali Mallampatiego
- badanie ankietowe ze Skalą Senności Epworth
- badanie polisomnograficzne – polisomnograf Siesta 802

Wyniki:

Ciąża o przebiegu prawidłowym

Wraz z czasem zaawansowania ciąży wzrastały wskaźnik BMI, obwód szyi oraz ocena w skali Mallampatiego co oznaczało zwężanie się światła górnych dróg oddechowych. Różnice między poszczególnymi trymestrami w odniesieniu do wszystkich wymienionych parametrów były istotne statystycznie.

Badanie ankietowe: w okresie ciąży nawykowo chrapało (9% pacjentek w pierwszym trymestrze, 6% w drugim trymestrze oraz 30% w trzecim trymestrze ciąży). Epizody bezdechów występowały u pacjentek w III trymestrze ciąży. Liczba wybudzeń była największa w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży, co było istotne statystycznie. Ocena w skali Epworth nie wykazała różnic istotnych statystycznie.

Badanie polisomnograficzne: wraz z czasem zaawansowania ciąży zaobserwowano skracanie całkowitego czasu snu oraz wydajności snu. Czas czuwania po zaśnięciu był wydłużony w stosunku do normy we wszystkich trymestrach ciąży z najdłuższym jego trwaniem w drugim trymestrze. Latencja snu była najdłuższa w I trymestrze. Liczba wybudzeń największa była w III trymestrze ciąży. Analiza wszystkich powyższych parametrów nie uzyskała istotności statystycznej. Czas trwania snu REM skracał się wraz z zaawansowaniem ciąży. Wraz z zaawansowaniem ciąży wydłużał się czas trwania snu głębokiego. Różnice nie były istotne statystycznie.

Średnia saturacja była istotnie statystycznie niższa w II i III trymestrze. Zarówno najniższe wartości saturacji jak i największa liczba epizodów desaturacji $\geq 4\%$ obserwowano w III trymestrze ciąży a wartości te były istotne statystycznie. Obserwowano wzrastające wartości wskaźnika AHI wraz z czasem zaawansowania ciąży. Wyższa liczba epizodów bezdechów była obserwowana w drugiej połowie ciąży. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Liczba epizodów spłyconego oddychania wzrastała wraz z czasem zaawansowania ciąży, a uzyskane wyniki znalazły się na granicy istotności statystycznej.

Ocena zależności między wybranymi parametrami badania przedmiotowego, badania ankietowego i polisomnograficznego ujawniła istotną statystycznie zależność między wielkością wskaźnika AHI a skurczową i rozkurczową wartością ciśnienia tętniczego we wszystkich trymestrach ciąży. Ponadto w II trymestrze ciąży obserwowano pozytywną istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a BMI, obwodem szyi oraz ocena szerokości gardła za pomocą skali Mallampatiego. Natomiast w III trymestrze ciąży dodatkowo pozytywna istotnie statystyczna zależność dotyczyła chrapania i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

W ocenie zależności między SDB a wynikami perinatologicznymi zaobserwowano dodatnią istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI i chrapaniem a wzrastającym odsetkiem cięć cesarskich.

Ciąża powikłana nadciśnieniem tętniczym

Wartości wskaźnika BMI, obwodu szyi oraz ocena przy pomocy skali Mallampatiego były wyższe w ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Różnice były istotne statystycznie.

Badanie ankietowe: czas trwania snu był krótszy w grupie cięż powikłanych nadciśnieniem tętniczym. Istotnie statystycznie nasilenie chrapania obserwowano w przypadku cięż powikłanych stanem przedrzucawkowym. Ocena w skali Epworth nie wykazała różnic istotnych statystycznie.

Badanie polisomnograficzne: całkowity czas spędzony w łóżku (TBT) był najdłuższy w NIC, a najkrótszy w stanie przedrzucawkowym. Różnice te były na granicy istotności statystycznej. Całkowity czas snu był dłuższy w grupie NIC i PE w porównaniu do grupy kontrolnej, ale bez istotności statystycznej. Wydajność snu nie różniła się istotnie statystycznie między podgrupami. Czas czuwania po zaśnięciu (WASO) we wszystkich grupach był wydłużony w stosunku do normy (norma do 30min) i osiągał najdłuższy czas w nadciśnieniu indukowanym ciążą, bez istotności statystycznej. Latencja snu była najdłuższa w grupie NIC, a wyniki te były na granicy istotności statystycznej. Liczba wybudzeń była większa w ciężach powikłanych nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy kontrolnej, ale bez istotności statystycznej. Czas czuwania był najdłuższy w stanie przedrzucawkowym. Czas trwania snu głębokiego (N3) był najkrótszy w stanie przedrzucawkowym. Różnice w opisywanych parametrach nie były istotne statystycznie. Analiza parametrów oddechowych badania polisomnograficznego nie wykazała istotności statystycznej.

W grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym ciążowym zaobserwowano dodatnią istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a skurczowym ciśnieniem tętniczym, wskaźnikiem BMI oraz chrapaniem. Na granicy istotności statystycznej ($p=0,057$) znalazła się korelacja między AHI a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym.

W grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym zaobserwowano pozytywną istotną statystycznie zależność między wskaźnikiem AHI a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i chrapaniem.

W grupie cięż powikłanych stanem przedrzucawkowym istotna statystycznie ujemna zależność była między wartością wskaźnika AHI a oceną stanu noworodka w pierwszej minucie życia za pomocą skali Apgar. Zależność między wskaźnikiem AHI a oceną w skali Apgar wykonana w 5 minucie znalazła się na granicy istotności statystycznej ($p=0,06$).

Obturacyjny bezdech senny (AHI>5) został rozpoznany u trzech pacjentek, co stanowiło 3% wszystkich przebadanych pacjentek. Rozpoznanie to zostało postawione u

pacjentek w III trymestrze ciąży. U pierwszej pacjentki przebieg ciąży był niepowikłany. Pozostałe dwie pacjentki ciężarne zakwalifikowano do grupy ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym.

U dwóch pacjentek z uwagi na ciężką postać obturacyjnego bezdechu sennego ($AHI > 30$) włączono leczenie za pomocą aparatu wytwarzającego stałe dodatnie ciśnienie w obrębie dróg oddechowych (CPAP). Zastosowanie CPAP pozwoliło na normalizację parametrów oddechowych jak również obniżenie wartości ciśnienia tętniczego

Wnioski:

1. U kobiet ciężarnych spotykamy się ze wszystkimi rodzajami zaburzeń snu prowadzącymi od nasilonej senności w I trymestrze do trudności w zasypianiu i fragmentacji snu szczególnie nasilonych w III trymestrze. Ciężowe zmiany fizjologiczne i hormonalne mogą być przyczyną zaburzeń oddychania podczas snu pod postacią chrapania, spłyconego oddychania czy bezdechów sennych, a zaburzenia te nasilają się wraz z czasem zaawansowania ciąży.
2. Zaburzenia oddychania podczas snu u kobiet ciężarnych mogą rozwinąć się niezależnie od rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wraz ze wzrostem wskaźnika bezdechów i spłyconego oddychania wzrastają wartości ciśnienia tętniczego.
3. W stanie przedrzucawkowym obserwujemy zwiększoną fragmentację snu, skrócenie snu głębokiego i snu REM oraz nasilenie zaburzeń oddychania podczas snu.
4. Zaburzenia oddychania podczas snu u ciężarnej mogą mieć wpływ na sposób zakończenia ciąży oraz na stan noworodka.
5. Zastosowanie CPAP poprawia wyniki zaburzeń oddychania podczas snu oraz obniża wartości ciśnienia tętniczego.

9. Abstract

Sleep disturbances are common complaints during pregnancy. They are typically classified as: disturbed sleep quality, short/long sleep duration, restless leg syndrome and sleep disordered breathing (SDB). Physiologic and hormonal changes occurring during pregnancy particularly concern progressive weight gain and pregnancy associated nasopharyngeal edema. These factors as well as the physical effect of the enlarging uterus decrease the functional reserve capacity and they increase the number of incidents of arousals from sleep. All of these factors may increase the likelihood of developing symptoms of SDB or may magnify its effects. As many as 75% of pregnant women experience some form of sleep disruption during pregnancy. The number of women who report significant sleep complaints in the first trimester is only about 25%. During the third trimester, when gestational SDB is more likely to occur, the prevalence of habitual snoring has been estimated to affect 10-27% of pregnant women. Furthermore, several studies suggested that the

prevalence of habitual snoring in women was strongly dependent on body mass index (BMI) and neck circumference.

Although snoring, the most common symptom of obstructive sleep apnea (OSA), is common among pregnant women, the symptom is less specific for OSA than are symptoms of gasping and choking or witnessed apneas. The prevalence of OSA in pregnancy has not been systematically evaluated. There is growing evidence that SDB is associated with adverse pregnancy outcomes, especially pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes, intrauterine fetal retardation or even intrauterine fetal death.

Study aims:

- to determine sleep architecture in different trimesters of physiological pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension;
- to assess the prevalence of sleep disordered breathing in different trimesters of physiological pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension;
- to assess the relationship between selected parameters of the physical examination, the survey results, and polysomnography results;
- to assess the relationship between the sleep disordered breathing in the mother and the perinatal outcomes.

Material:

The study involved 101 pregnant women.

The first group consisted of 68 patients in the course of normal pregnancies that were assigned to three subgroups depending on the trimester of pregnancy. The second group consisted of 33 patients in pregnancies complicated by hypertension, who were classified into subgroups according to the classification of hypertension in pregnancy.

Method:

- medical history,
- physical examination including neck circumference and assessment of throat size by means of Mallampati score,

- questionnaire with Epworth Sleepiness Scale
- nocturnal polysomnography (Siesta 802 equipment).

Results:

Physiological pregnancy

The parameters of BMI, neck circumference and Mallampati score increased with the advancement of the pregnancy. The differences between all the parameters were statistically significant.

Questionnaire: pregnant women snored habitually (accordingly 9% of patients in the first trimester, 6% in the second trimester and 30% in the third trimester of pregnancy). Apnea episodes occurred in patients in the third trimester of pregnancy. The largest number of awakenings were observed in the first and third trimesters of pregnancy, which was statistically significant. The assessment of Epworth sleepiness scale showed no statistically significant differences.

Polysomnography: shortening of total sleep time and sleep efficiency were observed with the advancement of pregnancy. Wake time after sleep onset was prolonged compared to normal in all trimesters of pregnancy, the longest duration being observed in the second trimester. Sleep latency was the longest in the first trimester. During the third trimester of pregnancy the largest number of awakenings were observed. The analysis of all these parameters did not obtain statistical significance. REM sleep duration become shorten over the course of pregnancy. Prolonged duration of deep sleep was found in the IIIrd trimester. However, the differences were not statistically significant.

Average blood saturation was significantly lower in the second and third trimester. Both the lowest oxygen saturation value and the largest number of episodes of desaturation $\geq 4\%$ were observed in the third trimester of pregnancy, and all of the values being statistically significant.

Value of AHI were increasing with the time of pregnancy. A higher number of episodes of apnea was observed in the second half of pregnancy. The results were not statistically significant. The number of hypopnea increased in the course of pregnancy, however the results were on the borderline of statistical significance.

Statistically significant positive relationship between the value of AHI and systolic and diastolic blood pressure values in all trimesters of pregnancy were found. Moreover, statistically significant positive relationship between the value of AHI and BMI, neck circumference and Mallampati score were observed in the second trimester of pregnancy. However, in the third trimester of pregnancy significantly positive statistical correlation between snoring and diastolic blood pressure was evident. I observed a statistically significant positive relationship between the AHI, snoring, and the rising rate of cesarean section.

Pregnancy complicated by hypertension

The parameters of BMI, neck circumference, Mallampati score were higher in pregnancies complicated by hypertension. The differences were statistically significant.

Questionnaire: sleep duration was shorter in the group of pregnancies complicated by hypertension. Significant snoring was observed in pregnancies complicated by preeclampsia. Epworth sleepiness scale assessment did not reveal statistically significant differences.

Polysomnography: total bed time was the longest in the NIC, and the shortest in preeclampsia. These differences were on the borderline of statistical significance. Total sleep time was longer in the group of NIC and PE as compared with the control group, yet it was statistically insignificant. Sleep efficiency did not differ significantly between subgroups. Wake time after sleep onset in all groups was prolonged compared to normal (not exceeding 30 min) and was the longest in NIC, yet with no statistical significance. Sleep latency was the longest in the group of NIC, and the results were on the borderline of statistical significance. The number of awakenings was higher in pregnancies complicated by hypertension, which however had no statistical significance. Wake time was the longest in preeclampsia. The duration of deep sleep (N3) was the shortest in preeclampsia. The differences in the reported parameters were not statistically significant.

A statistically significant positive relationship between the value of AHI and systolic blood pressure, BMI and snoring was observed in women with gestational hypertension. On the border of statistical significance ($p = 0,057$) was the correlation between AHI and diastolic blood pressure.

In the group of pregnant women with preeclampsia that I observed a statistically significant positive relationship between the value of AHI and diastolic blood pressure and snoring.

In the group of pregnancies complicated by preeclampsia, a statistically significant negative correlation was found between the value of AHI and the assessment of the newborn in the first minute of life with Apgar score. The relationship between the value of AHI and the Apgar score at the 5th minute of the newborn's life was on the borderline of statistical significance ($p = 0,06$).

Obstructive sleep apnea (AHI > 5) was diagnosed in three patients which accounted for 3% of all studied women. All of them were in the third trimester of pregnancy. The first patient's course of pregnancy was uneventful. The other two patients were enrolled in the group of pregnancies complicated by preeclampsia. Due to severe obstructive sleep apnea (AHI > 30) two patients were treated by means of continuous positive airway pressure (CPAP). The use of CPAP led to normalization of respiratory parameters as well as to the lowering of blood pressure.

Conclusions:

1. Pregnant women complain of all types of sleep disorders ranging from severe sleepiness in first trimester to difficulty in falling asleep and to sleep fragmentation in third trimester. Physiological and hormonal changes in pregnancy can cause breathing problems during sleep in the form of snoring, hypopnea or sleep apnea. SDB becomes more severe in the third trimester.
2. Disordered breathing during sleep in pregnant women may arise independently of the development of hypertension. An increase in apnea/ hypopnea index is concomitant with the increase of blood pressure.

3. In pre-eclampsia increased fragmentation of sleep, reduction of deep sleep, reduction of REM sleep and exacerbation of sleep disordered breathing were observed.
4. Disordered breathing during sleep in pregnancy may have an impact on the way of delivery and the newborn well-being.
5. The use of CPAP reduces sleep disordered breathing and diminishes the value of blood pressure.

10. Piśmiennictwo

1. **Parandowski J.** *Mitologia. Wierzenia i podania Greków i Rzymian.* Londyn : Wydawnictwo Puls, 1992.
2. **Nowicki Z.** Uwagi ogólne dotyczące problematyki snu. *Sen, Suplement.* 2002, Tom A, A1-A6.
3. **Majakowski J.** *Elektroencefalografia kliniczna.* Warszawa : PZWL, 1989.

4. **Berger H.** Uber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr.* 1929, Tom 87, 527-570.
5. **Kryger MH, Roth T, Dement WC.** Principles and Practice of Sleep Medicine. [aut. książki] Dement WC. *History of Sleep Physiology Medicine.* Filadelfia : Elsevier Saunders, 2005.
6. **Dement W, Kleitman N.** Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957, Tom 9, 673-690.
7. **Rechtschaffen A, Kales A.** *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.* 1971.
8. **Gastaut H, Tassinari C, Duron B.** Etude polygraphique des manifestations episodiques (hipniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol.* 1965, Tom 112, 568-579.
9. **Jung R, Kuhlo W.** Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res.* 1965, Tom 18, 140-159.
10. **Avidann AA, Zee PC.** *Podręcznik medycyny snu.* Warszawa : MediPage, 2007.
11. **Zieliński J, Pływaczewski R, Bednarek M.** *Zaburzenia oddychania w czasie snu.* Warszawa : PZWL, 2006.
12. **Skalski M.** *Zaburzenia snu w codziennej praktyce.* Warszawa : Medical Tribune Polska, 2012.
13. **Szelenberger W.** Neurobiologia snu. *Pneumonologia i Alergologia Polska Suppl.* 1, 2007, Tom 75, 3-8.
14. **Siegel JM.** Po co nam sen. *Świat Nauki.* 2003, Tom 12, 42-47.
15. **Siegel JM.** Clues to the functions of Mammalian sleep. *Nature.* 2005, Tom 437, 1264-1271.
16. **Krueger JM, Obal F, Fang J.** Why we sleep: a theoretical view of sleep function. *Sleep Medicine Rev.* 2001, Tom 3, 114-129.
17. **Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK.** Sleep Apnea. *Prog Respir Res Basel, Karger.* 2006, Tom 35, 21-28.
18. **Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK.** Sleep Apnea. *Prog Respir Res Basel, Karger.* 2006, Tom 35, 224-237.
19. **Adamus F.** The Genuine Works of Hippocrates. New York : brak nazwiska, 1886.
20. **Smellie W.** Treatise on Theory and Practice of Midwifery. *London, The Sydenham Soc.* 1778, Tom 3.
21. **Venkata Ch, Venkateshiab SB.** Sleep-Disordered Breathing during pregnancy. *JABFM.* 22, 2009, Tom 2, 158-168.
22. **American Sleep Disorders Association.** *Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual.* brak miejsca : Rochester MN, 1997. 297-300.

23. **Santiago JR, Nolleto MS, Kinzler W, Santiago TV.** Sleep and sleep disorders in pregnancy,. *Ann Intern Med.* 2001, Tom 134, 396-408.
24. **Heritage AS, Stumpf WE, Sar M, Grant LD.** Brainstem catecholamine neurons are target sites for sexsteroid hormones. *Science.* 1980, Tom 207, 1377-1379.
25. **Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R.** Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABA A receptor modulators. *Am J Physiol.* 1996, Tom 271, E763-E772.
26. **Kimura M, Zhang SQ, Inoue S.** Pregnancy associated sleep changes in the rat. *Am J Physiol.* 1996, Tom 271, R1063-R1069.
27. **Tooth P, Lukacs H, Hiah ES, et al.** Administration of human chorionic gonadotropin affects sleep-wake phases and other associated behaviors in cycling female rats. *Brain Res.* 1994, Tom 654, 181-190.
28. **Fewel JE.** Influence of sleep and myometrial activity on systemic and uteroplacental hemodynamics in pregnant ewes. *Am J Physiol.* 1995, Tom 268, H1734-H1739.
29. **Lee KA, Zaffke ME, McEnany G.** Parity and sleep patterns during and after pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000, Tom 95, 14-18.
30. **Driver HS, Shapiro CM.** A longitudinal study of sleep stages in young women during pregnancy and postpartum. *Sleep.* 1992, Tom 15, 449-453.
31. **Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, et al.** Sleep in normal late pregnancy. *Sleep.* 1992, Tom 15, 246-251.
32. **Gruca-Stryjak K, Coft a Sz, Banaszewski J, Bręborowicz GH.** Sen i oddychanie podczas snu u kobiet ciężarnych. *Perinatologia Neonatologia i Ginekologia.* 2012, Tom 5, 137-143.
33. **Neau JP, Texier B, Ingrand P.** Sleep and vigilance disorders in pregnancy. *European Neurology.* 2009, Tom 62, 23-29.
34. **Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD.** Acid-base regulation in pregnancy. *Ann J Physiol.* 1976, Tom 231, 1764-1769.
35. **Prodromakis E, Trakada G, Tsapanos V, Spiropoulos K.** Arterial oxygen tension during sleep in the third trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004, Tom 83, 159-164.
36. **Izci B, Vennelle M, Liston WA, et al.** Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur J Respir.* 2006, Tom 27, 321-327.
37. **Mabry RL.** Rhinitis of pregnancy. *South Med J.* 1986, Tom 79, 965-971.
38. **Sherwood OD.** Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004, Tom 25, 205-234.
39. **Cugel DW, Frank NR, Gaensler EA, Badgert TL.** Pulmonary function in pregnancy. Serial observations in normal women. *Am Rev Tuberc.* 1953, Tom 67, 568-597.

40. **Bręborowicz GH.** *Położnictwo i ginekologia. Położnictwo I.* Warszawa : PZWL, 2005.
41. **Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F.** Snoring, pregnancy induced hypertension and growth retardation of the fetus. *Chest.* 2000, Tom 117, 137-141.
42. **American Academy of Sleep Medicine.** Sleep-related breathing disorders in adult: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999, Tom 22, 667-689.
43. **Kloch-Badełek M, Czarnecka D, Wiliński J, Kusiak A.** Obturacyjny bezdech senny a choroby układu krążenia. *Przewodnik Lekarza.* 2008, Tom 4, 12-18.
44. **Peppard PE, Young T, Palta M, et al.** Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med.* 2000, Tom 342, 1378-1384.
45. **Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al.** Sleep apnea in hypertensive population. *Lancet.* 1984, Tom 2, 1005-1008.
46. **Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al.** Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985, Tom 103, 190-195.
47. **Chobanin AV, Bakris GL, Black HR, et al.** The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003, Tom 42, 1206-1252.
48. **Guilleminault CH, Querra-Selva M, Chowdhurr S, Poyares D.** Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep Medicine.* 2000, Tom 1, 289-297.
49. **Schoenfeld A, Ovadia Y, Neri A, et al.** Obstructive sleep apnea (OSA)- implications in maternal-fetal medicine. A hypothesis. *Med Hypotheses.* 1989, Tom 30, 51-54.
50. **Champagne KA, Kimoff RJ, Barriga PCh, et al.** Sleep disordered breathing in women of childbearing age & during pregnancy. *Indian J Med Res.* 2010, Tom 131, 285-301.
51. **Eskes TKAB.** Leon C. Chasley and hypertension in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, Tom 90, 181-186.
52. **Chesley L, Annito JE.** Pregnancy in the patient with hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1947, Tom 53, 372-381.
53. **Sinclair RG, Obst D.** High blood pressure- ancient, modern and natural. *J Roy Coll Gen Practit.* 1969, Tom 18, 207-213.
54. **Bręborowicz GH, Tykarski A.** *Choroby układu krążenia a ciąża.* Poznań : Osrodek Wydawnictw Naukowych PAN, 2007.
55. **National High Blood Pressure Education Program (USA)-aktualny raport.** Podwyższone ciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. *Med Prakt.* 2000, Tom 4, 39-65.

56. **Izci-Balserak B, Pien GW.** Sleep-Disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010, Tom 16, 574-582.
57. **Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, et al.** Hemodynamic response to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2001, Tom 14, 1090-1095.
58. **Jerath R, Barnes VA, Fadel HE.** Mechanism of development of preeclampsia linking breathing disorders to endothelial dysfunction. *Med Hypotheses*. 2009, Tom 73, 163-166.
59. **Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL.** Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev*. 2003, Tom 7, 77-81.
60. **Izci-Balserak B, Ratcliffe S, Pien G.** SDB and daytime napping are associated with higher glucose level in pregnant women. *Sleep*. 2010, Tom 33, A119.
61. **Okun ML, Hall M, Coussons-Read ME.** Sleep disturbances increase interleukin 6 production during pregnancy: implication for pregnancy complication. *Reprod Sci*. 2007, Tom 14, 560-567.
62. **Xu J, Long YS, Gozal D, et al.** Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009, Tom 46, 783-790.
63. **Lee KA, Gay CL.** Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, Tom 191, 2041-2046.
64. **Louis JM, Auckley D, Sokol RJ, Mercer BM.** Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, Tom 202, 261.e1-5.
65. **Kendall-Tackett K.** A new paradigm for depression in new mothers: the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments protect maternal health. *Int Breastfeed*. 2007, Tom 2, 6.
66. **Strobel RJ, Rosen RC.** Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996, Tom 19, 104-115.
67. **Pien GW, Schwab RJ.** Sleep disorders during pregnancy. *Sleep*. 2004, Tom 27, 1405-1417.
68. **Hastie SJ, Prowse WH, Atkins J, et al.** Obstructive sleep apnea during pregnancy requiring tracheostomy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 1989, Tom 29, 365-367.
69. **Johns MW.** Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993, Tom 103, 30-36.
70. **Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C.** Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*. 1980, Tom 3, 221-224.
71. **Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al.** Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med*. 1996, Tom 101, 251-256.

72. **Signal TL, Gauder PH, Sangelli MR, et al.** Sleep duration and quality in healthy nulliparous and multiparous women across pregnancy and post-partum. *Aust NZJ Obstet Gynecol.* 2007, Tom 47, 16-22.
73. **Lee KA.** Sleep during pregnancy and postpartum. [aut. książki] Le-Choing T. *Encyclopedia of Sleep Medicine.* New Jersey: NJ: John Wiley & Sons, 2006.
74. **Ursavas A, Karadag M, Nalcin N, et al.** Self-Reported Snoring, Maternal Obesity and Neck Circumference as Risk for Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia. *Respiration.* 2008, Tom 76, 33-39.
75. **Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE.** Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest.* 1995, Tom 107, 362-366.
76. **Shelton KE, Woodson H, Gay S, Surratt PM.** Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993, Tom 148, 462-466.
77. **Shinohara S, Kihara S, Yamashita S, et al.** Visceral fat accumulation as important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subject. *J Intern Med.* 1997, Tom 241, 11-18.
78. **Peppard PE, Young T, Palta M, et al.** Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000, Tom 284, 3015-3021.
79. **Young T, Palta M, Dempsey J, et al.** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993, Tom 328, 1230-1235.
80. **O'Donnel CP, Tankersley CG, et al.** Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol.* 2000, Tom 119, 163-170.
81. **Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al.** Maternal outcome in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005, Tom 106, 1357-1364.
82. **Pien GW, Fife D, Pack AI, et al.** Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep.* 2005, Tom 28, 1299-1305.
83. **Maasilta P, Bachour A, Teramo K, et al.** Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest.* 2001, Tom 120, 1448-1454.
84. **Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, et al.** Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology.* 2007, Tom 18, 234-239.
85. **Dixit A, Girdling JC.** Obesity and pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008, Tom 28, 14-23.
86. **Davies RJ, Stradling JR.** Relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep syndrome. *Eur Respir J.* 1990, Tom 3, 509-514.
87. **Elkus R, Popovich J Jr.** Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* 1992, Tom 13, 555-565.
88. **Pilkington S, Carli F, Dakin MJ, et al.** Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth.* 1995, Tom 74, 638-642.

89. **Edwards N, Blyton DM, Kirjavainem T, et al.** Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Tom 162, 252-257.
90. **Connolly G, Razak AR, Hayanga A, et al.** Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Res J.* 2001, Tom 18, 672-676.
91. **Schweiger MS.** Sleep disturbance in pregnancy. A subjective survey. *Am J Obstet Gynecol.* 1972, Tom 114, 879-882.
92. **Suzuki S, Dennerstein L, Greenwood KM, et al.** Sleeping patterns during pregnancy in Japanese women. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1994, Tom 15, 19-26.
93. **Karacan I, Williams RL, Hirsch CJ, et al.** Some implications of the sleep patterns of pregnancy for postpartum emotional disturbances. *Brit J Psych.* 1969, Tom 115, 929-935.
94. **Hedman C, Pohjasvaara T, Tolonen U, et al.** Effects of pregnancy on mothers' sleep. *Sleep Medicine.* 2002, Tom 3, 37-42.
95. **Kapsimalis F, Kryger M.** Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Sleep Med Clin.* 2007, Tom 2, 603-613.
96. **Brunner DP, Munch M, Biedermann K, et al.** Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. *Sleep.* 1994, Tom 17, 576-582.
97. **Ekholm EM, Polo O, Rauhala ER, et al.** Sleep quality in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, Tom 167, 1262-1266.
98. **Edwards N, Blyton CM, Kesby GJ.** Pre-eclampsia is associated with marked alterations in sleep architecture. *Sleep.* 2000, Tom 23, 619-625.
99. **Shoham S, Davenne D, Cady AB, et al.** Recombinant tumor necrosis factor and interleukin-1 enhances slow-wave sleep. *Am J Physiol.* 1987, Tom 253, R142-149.
100. **Monti JM.** Disturbances of sleep and wakefulness associated with the use of antihypertensive agents. *Life Sci.* 1987, Tom 41, 1979-1988.
101. **Contreras G, Gutierrez M, Berioza T, et al.** Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1991, Tom 144, 837-841.
102. **Sullivan CE, Issa EG.** Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1980, Tom 3, 235-246.
103. **Reid J, Skomro R, Cotton D, et al.** Pregnant Women with Gestational Hypertension May Have a High Frequency of Sleep Disordered Breathing. *Sleep.* 2011, Tom 34, 1033-1038.
104. **Kambam JR, Handte RE, Brown WU, Smith BE.** Effects of normal and preeclamptic pregnancies on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Anesthesiology.* 1986, Tom 65, 426-427.
105. **Johns WM.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991, Tom 14, 540-545.

106. **Izci B, Martin SE, Dundas KC, et al.** Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and preeclamptic women. *Sleep Med.* 2005, Tom 6, 163-169.
107. **Loube DI, Poceta JS, Morales MC, et al.** Self-reported snoring in pregnancy. Association with fetal outcome. *Chest.* 1996, Tom 109, 885-889.
108. **Schutte S, DelConte A, Gross A, et al.** Self reported snoring and sleep in high risk pregnancies. *Sleep Res.* 1995, Tom 24, 342.
109. **Izci B, Riha RL, Martin SE, et al.** The upper airway in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003, Tom 167, 137-140.
110. **Joel-Cohen SJ, Schoenfeld A.** Fetal response to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1978, Tom 8, 77-81.
111. **Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, Levy RD.** Obstructive sleep apnea during pregnancy. Therapy and implications for fetal health. *Am Rev Respir Dis.* 1991, Tom 144, 461-463.
112. **Sherer DM, Caverly CB, Abramowicz JS.** Severe obstructive sleep apnea and associated snoring documented during external tocography. *Am J Obstet Gynecol.* 1991, Tom 165, 1300-1301.
113. **Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Mierzyński R, et al.** Pregnancy in obstructive sleep apnea syndrome under treatment with nCPAP. *Zentralblatt fur Gynekologie.* 1998, Tom 120, 71-74.
114. **Hedner JA, Wilcox I, Sullivan CE.** Speculation on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. [aut. książki] Sullivan CE, Saunders NA. *Sleeping and breathing.* New York : Marcel Dekker, 1994.
115. **Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, et al.** Preeclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J.* 2006, Tom 27, 328-333.
116. **Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al.** High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001, Tom 19, 2271-2277.
117. **Calaora-Tournadre D, Ragot S, Meurice JC, et al.** Obstructive Sleep Apnea Syndrome during pregnancy: prevalence of main symptoms and relationship with Pregnancy Induced-Hypertension and Intra-Uterine Growth Retardation. *Rev Med Interne.* 2006, Tom 27, 291-295.
118. **Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al.** Atrial natriuretic peptide release during sleep in patient with obstructive sleep apnea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci.* 1989, Tom 77, 407-411.
119. **Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al.** Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, Tom 183, 140-147.
120. **Champagne K, Schwartzman K, Opatrny L, et al.** Obstructive sleep apnoea and its association with gestational hypertension. *Eur Respir J.* 2009, Tom 33, 559-565.

121. **Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N.** Reduced nocturnal cardiac output associated with preeclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP. *Sleep*. 2004, Tom 27, 79-84.
122. **Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N.** Lactation is associated with an increase in slow-wave sleep in women. *J Sleep Res*. 2002, Tom 11, 297-303.
123. **Klebanoff MA, Shiono PH, Rhoads GG.** Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians. *N Eng J Med*. 1990, Tom 323, 1040-1045.
124. **Izci-Balserak B.** Sleep-disordered breathing in pregnancy. *Int J Sleep Wakefulness*. 2008, Tom 1, 98-108.
125. **Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, et al.** Pre-eclampsia and nasal CPAP: part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risk-factors for preeclampsia: preliminary findings. *Sleep*. 2007, Tom 9, 9-14.
126. **Sahin FK, Koken G, Cosar E, et al.** Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008, Tom 100, 141-146.
127. **Schwartz JE, Kovach A, Meyer J, McConnel C, Iwamoto HS.** Brief, intermittent hypoxia restricts fetal growth in Sprague-Dawley rats. *Biol Neonate*. 1998, Tom 73, 313-319.
128. **Gozal D, Reeves SR, Row BW, et al.** Respiratory effects of gestational intermittent hypoxia in the developing rat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, Tom 167, 1540-1547.
129. **Roush SF, Bell L.** Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J Am Board Fam Pract*. 2004, Tom 17, 292-294.
130. **Lefcourt LA, Rodis JF.** Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1996, Tom 51, 503-506.
131. **Awe RJ, Nicotra B, Newson TD, et al.** Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1979, Tom 53, 182-186.
132. **Brain KA, Thorton JG, Sarkar A, Johnson AO.** Obstructive sleep apnoea and fetal death: successful treatment with continuous positive airway pressure. *BJOG*. 2001, Tom 108, 543-544.
133. **Barker DJ.** The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995, Tom 25, 457-463.
134. **Chatelain P.** Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul*. 2000, Tom 34, 33-36.
135. **Pearce S, Saunders P.** Obstructive sleep apnoea can directly cause death. *Thorax*. 2003, Tom 58, 369.
136. **Bordier P, Garrigue S, Reuter S, et al.** Death during polysomnography of a patient with Cheyne-Stokes respiration, respiratory acidosis, and chronic heart failure. *Chest*. 2004, Tom 126, 1698-1700.
137. **Balfos EM, Franklin KA.** Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, Tom 150, 1587-1591.

138. **Netzer N, Werner P, Jochumus I, et al.** Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998, Tom 29, 87-93.
139. **Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP.** Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005, Tom 9, 211-224.
140. **Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al.** Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, Tom 85, 1151-1158.
141. **Punjabi NM, Shahar E, Redline S.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2004, Tom 160, 521-530.
142. **Chansens ER.** Obstructive sleep apnea, daytime sleepiness, and type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2007, Tom 33, 475-482.
143. **He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al.** Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988, Tom 94, 9-14.
144. **Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al.** Plasma Vascular Endothelial Growth Factor in Sleep Apnea Syndrome: Effects of Nasal Continuous Positive Air Pressure Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, Tom 165, 1624-1628.
145. **Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al.** Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure device to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006, Tom 29, 375-380.
146. **Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al.** Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, Tom 163, 344-348.
147. **Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al.** Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patient with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003, Tom 107, 68-73.
148. **Poyares D, Guilleminault C, Hachul H, et al.** Pre-eclampsia and nasal CPAP: part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, early nasal CPAP intervention. *Sleep Med*. 2007, Tom 9, 15-21.
149. **Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL.** Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med*. 2004, Tom 5, 43-51.
150. **Skilton M, Blyton D, Edwards N, et al.** Treatment of Sleep Disordered Breathing Reverses Low Fetal Activity Levels in Preeclampsia. *Heart, Lung and Circulation*. 2012, Tom 21, S1-S142.
151. **Edwards N, Blyton DM, Hennessy A, Sullivan CE.** Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition. *Sleep*. 2005, Tom 28, 737-741.

