

Н. В. Затолока, А. Г. Булгак, Е. С. Тарасик

## ВЛИЯНИЕ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕПТИНА И 6-ГИДРОКСИМЕЛАТОНИН СУЛЬФАТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

---

*В статье представлены данные влияния обструктивного апноэ сна на показатели 6-гидрокси мелатонин сульфата и лептина у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. У пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих обструктивные нарушения дыхания во сне, достоверно чаще происходит снижение экскреции 6-гидрокси мелатонин сульфата в моче.*

*У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна были достоверно повышены показатели лептина как у женщин, так и у мужчин в сравнении с пациентами без нарушений дыхания во сне. У данных пациентов повышенный уровень лептина был достоверно связан с индексом массы тела ( $p < 0,05$ ) и степенью апноэ ( $p < 0,01$ ).*

**Ключевые слова:** апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, мелатонин, лептин.

N. V. Zatoloka, A. G. Bulgak, E. S. Tarasik

## EFFECT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON INDICATORS OF LEPTIN AND 6-HYDROXYMELATONIN SULFATE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

*In the article we have presented the data on the effect of obstructive sleep apnea on indicators of leptin and 6-hydroxymelatonin sulfate in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome. In patients with coronary artery disease who have obstructive respiratory sleep disorders, lowering of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion occurs definitely more often.*

*In patients with obstructive sleep apnea syndrome, indicators of leptin have been definitely increased both in women and men, comparing with patients without sleep disorders. In the given patients increased level of leptin has been definitely connected with body mass index ( $p < 0,05$ ) and degree of apnea ( $p < 0,01$ ).*

**Key words:** sleep apnea, coronary artery disease, melatonin, leptin.

---

**Актуальность проблемы**

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1, 2]. В основе болезни лежит периодическое прекращение дыхания из-за спадения стенок дыхательных путей на уровне глотки. Дыхательные пути могут спадаться полностью, и тогда развивается апноэ – прекращение воздушного потока (легочной вентиляции) длительностью 10 секунд и более. При неполном спадении дыхательных путей отмечается гипопноэ – существенное снижение воздушного потока (более 50% от исходных значений), сочетающееся со снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) на 3% и более.

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает изучение СОАС. Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена, снижает качество жизни, повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Распространенность СОАС составляет 5–7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% из указанной группы лиц [1].

Большое число многоцентровых исследований свидетельствует о том, что существует положительная корреляция между СОАС и артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой и/или левожелудочковой сердечной недостаточностью, мозговым инсультом. Поэтому понимание причин, предрасполагающих к возникновению СОАС имеет не только научное, но и практическое значение [2].

В ряде исследований было показано, что СОАС является значимым фактором риска развития ишемической болезни сердца. Предполагается, что комбинированное воздействие артериальной гипертензии, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна может, во-первых, способствовать развитию атеросклероза, и, во-вторых, утяжелять собственно течение ИБС. У больных с СОАС при ночном мониторинге ЭКГ относительно часто регистрируется депрессия сегмента ST. Гипоксемия на фоне апноэ может вызывать ночную стенокардию у больных с ИБС [6].

Главные факторы риска СОАС – это возраст, принадлежность к мужскому полу и семейный анамнез СОАС. К второстепенным факторам относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, малая жизненная емкость легких, применение ряда препаратов (например, снотворных, транквилизаторов, миорелаксантов).

Важную роль в развитии ожирения играет изменение уровня лептина. Уровень лептина увеличивается достоверно с повышением массы тела. Он циркулирует в плазме в основном в свободном состоянии и действует, связываясь со специфическими рецепторами в гипоталамусе, изменяя концентрацию некоторых нейропептидов, которые регулируют нейроэндокринную функцию и аппетит [8, 9].

Было установлено, что у пациентов с СОАС в ночное время происходит увеличение концентрации лептина по сравнению с пациентами без апноэ сна [6]. Причем по данным некоторых авторов установлено [7], что уровень лептина значительно выше у пациентов с ожирением и СОАС, чем у просто тучных пациентов. Уровень лептина был достоверно связан с ИМТ у тучных пациентов, а у пациентов с СОАС он еще был связан с ИАГ и с окружностью шеи.

Выявлено, что экспрессия гена лептина человека регулируется гипоксией, повышенные уровни лептина обнаружены только у больных с СОАС с сопутствующим ожирением [6], тогда как результаты других исследований показали, что главной детерминантой для этого повышения является гипоксемия во время сна [12]. Однако результаты другого исследования [9] показали, что уровни лептина более тесно связаны с индексами ожирения и нарушениями липидного обмена, чем с индексами СОАС. Поэтому роль лептина и других адипоцитоклинов при синдроме обструктивного апноэ сна требует дальнейшего исследования.

Изменения биохимических параметров организма при недостаточности непосредственно связаны с рядом метаболических нарушений. Нарушение суточного ритма синтеза мелатонина, которое наблюдается при нарушениях сна, приводит к развитию истерических состояний, раздражительности, снижению памяти, концентрации внимания, ухудшению настроения, вегетативным дисфункциям [12].

Мелатонин (гормон эпифиза) является циркадным регулятором сна, обладает рядом дополнительных эффектов (восстанавливает естественный циркадный цикл, устраняет дневную сонливость, улучшает настроение и психическое состояние, нормализует артериальное давление, замедляет процессы старения и т.д.), непосредственно воздействует на клетки и изменяет уровень секреции гормонов.

Имеются данные о том, что нарушение синтеза мелатонина ассоциируется с увеличением веса и склонностью к ожирению (поскольку существует взаимосвязь синтеза мелатонина с обменом кортизола и инсулина). Кроме того, при снижении синтеза мелатонина увеличивается содержание холестерина и триглицеридов в крови. Таким образом, можно полагать, что нарушение синтеза мелатонина непосредственно связано с развитием метаболического синдрома [11].

При нарушении сна изменяется ритмичность секреции мелатонина, а вследствие этого и изменяются уровни некоторых гормонов, например лептина. Имеются данные о том [10], что нарушение синтеза мелатонина ассоциируется с увеличением веса и склонностью к ожирению. Связь между уровнем лептина и гормоном эпифиза мелатонином на сегодняшний момент изучена недостаточно.

Учитывая данные о широком распространении СОАС среди населения и неблагоприятном его влиянии на качество жизни, на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность крайне интересным представляется изучение связи СОАС с нарушением синтеза мелатонина и лептина.

**Цель исследования**

Оценить влияние обструктивного апноэ сна на показатели 6-гидроксимелатонин сульфата и лептина у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом.

**Материалы и методы**

В исследовании приняло участие 142 пациента. Из них мужчин было 96 (68%), женщин 46 (32%). Средний возраст  $49,3 \pm 0,87$  лет, минимальный 35 лет, максимальный 70 года.

Критерии включения в исследование: наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения ФК 1–3), метаболического синдрома. Критерии исключения: нестабильные формы ишемической болезни сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, выраженная патология лор-органов.

Критериями постановки ишемической болезни сердца являлись клинические данные и нагрузочные тесты (велозергометрический тест) [3].

Критериями постановки метаболического синдрома являлись клинические данные, показатели лабораторных и инструментальных исследований [4].

Все пациенты были разделены на 4 группы (таб. 1) по критериям наличия синдрома обструктивного апноэ сна, ишемической болезни сердца и метаболического синдрома. Первая группа составила 30 человек, у которых был выявлен синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения ФК 1–3) и метаболический синдром. Вторая группа – 54 пациента, у которых был выявлен СОАС и метаболический синдром. Третья группа – 25 пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения ФК 1–3), метаболическим синдромом без обструктивного апноэ сна. Четвертая группа – 33 здоровых добровольца. Первая и вторая группы были разделены на подгруппы по критерию тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. По половому и возрастному составу три группы были сопоставимы.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп пациентов

Показатель	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 54)	3 группа (n = 25)	4 группа (n = 33)
Возраст, лет	$56,3 \pm 1,3$	$47,3 \pm 1,3$	$57,1 \pm 1,3$	$49,5 \pm 1,2$
Пол	муж	20 (67%)	42 (72%)	13 (52%)
	жен	10 (33%)	12 (22%)	12 (48%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$39,0 \pm 1,3$	$34,5 \pm 0,7$	$33,6 \pm 0,9$	$26,9 \pm 0,7$
Окружность талии, см	$123,3 \pm 3,0$	$115,6 \pm 1,8$	$112,8 \pm 2,5$	$93,2 \pm 2,3$
Окружность бедер, см	$124,5 \pm 3,6$	$119,8 \pm 1,6$	$113,8 \pm 3,3$	$108,3 \pm 1,5$
Окружность шеи, см	$45,1 \pm 1,1$	$44,1 \pm 0,6$	$43,6 \pm 2,7$	$38,3 \pm 0,7$

Для диагностики СОАС проводился кардиореспираторный мониторинг аппаратом Somnocheck-2 (Weinmann, Германия). При исследовании регистрировались: мониторинг назофарингеального потока, ЭКГ, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия, положение тела, торакоабдоминальные движения, запись звукового феномена храпа. Затем рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). В зависимости от значения ИАГ (согласно международной классификации Американской академии медицины сна (2005)) выделяют три степени тяжести СОАС (легкая: от 5 до 15 эпизодов в час, умеренная: от 15 до 30 эпизодов в час, тяжелая: от 30 и более эпизодов в час).

Концентрацию 6-гидрооксимелатонинсульфата (6 ГМС) в пробах мочи определяли иммуноферментным методом на анализаторе Sunrise (Tecan, Австрия) с использованием набора компании IBL-Hamburg (Германия).

Показатели уровня лептина определяли иммуноферментным методом с помощью набора компании LDN (Германия) на анализаторе Sunrise (Tecan, Австрия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета статистической программы Statistica 6.0 для операционной системы Windows 6, программы MS EXCEL XP. Данные представлены в виде средней арифметической величины ± стандартная ошибка среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Достоверность межгрупповых различий средних величин по количественному признаку изучалась при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок при нормальном распределении. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ . Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

При исследовании экскреции 6 ГМС в пробах мочи было выявлено его снижение у пациентов все четырех групп. При исследовании 1 группы (пациенты с ИБС, МС и СОАС) у 26 (90%,  $p < 0,05$ ) пациентов было выявлено снижение уровня 6 ГМС, во 2-ой группе (пациенты с МС и СОАС) – снижение уровня 6 ГМС было выявлено у 38 пациентов (70%,  $p < 0,05$ ), в 3-ей группе (пациенты с ИБС, МС без СОАС) – у 8 пациентов (48%), в 4-й группе (здоровые добровольцы) – у 1 добровольца (3%). У первой и второй группы с нарушениями дыхания во сне снижение экскреции 6 ГМС в пробах мочи встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без нарушений дыхания во сне.

У пациентов 1 и 2 групп с СОАС были достоверно снижены показатели 6 ГМС ( $28,6 \pm 3,2$  нг/мл и  $38,0 \pm 3,4$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами 3-ей и четвертой группы ( $44,8 \pm 2,5$  нг/мл и  $66,8 \pm 4,0$  нг/мл) без СОАС.

Таблица 2. Показатели 6 ГМС в моче

Показатель	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 54)	3 группа (n = 25)	4 группа (n = 33)
6ГМС, нг/мл	$28,6 \pm 3,2^*$	$38,0 \pm 3,4^*$	$44,8 \pm 2,5$	$66,8 \pm 4,0$

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 3-ей и 4-й группами

Вероятнее всего, из-за частых пробуждений во время сна у пациентов, имеющих СОАС, может происходить снижение уровня 6 ГМС, что может способствовать нарушению синтеза соматотропного гормона, тестостерона, катехоламинов, инсулина, и вследствие этого увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических осложнений.

У пациентов всех четырех групп был повышен уровень лептина. При исследовании 1 группы у 29 (97%) пациентов было выявлено повышение уровня лептина, во 2-ой группе – повышение уровня лептина было выявлено у 49 пациентов (91%), в 3-ей группе – у 22 пациентов (88%), в 4-й группе – у 15 добровольцев (45%). У первой и второй группы с нарушениями дыхания во сне повышение уровня лептина встречались чаще, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне. Причем у женщин показатели лептина были значительно выше чем у мужчин всех групп.

Таблица 3. Показатели лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин

Показатель	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 54)	3 группа (n = 25)	4 группа (n = 33)
лептин, нг/мл у женщин	$67,8 \pm 9,0^*$	$79,0 \pm 6,0^*$	$47,1 \pm 5,8$	$21,2 \pm 3,9$
лептин, нг/мл у мужчин	$36,8 \pm 4,6^*$	$30,5 \pm 2,8^*$	$22,2 \pm 3,6$	$9,5 \pm 1,9$

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 3-ей и 4-й группами

У пациентов 1 и 2 групп с СОАС были достоверно повышены показатели лептина у женщин ( $67,8 \pm 9,0$  нг/мл и  $79,0 \pm 6,0$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами 3-ей и 4-ой групп ( $47,1 \pm 5,8$  нг/мл и  $21,2 \pm 3,9$  нг/мл) без СОАС. У мужчин показатели лептина в 1-й и 2- группках ( $36,8 \pm 4,6$  нг/мл и  $30,5 \pm 2,8$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) были также достоверно выше в сравнении с пациентами 3-ей и 4-ой групп ( $22,2 \pm 3,6$  нг/мл и  $9,5 \pm 1,9$  нг/мл) без СОАС. По литературным данным, показатели лептина в норме у женщин выше, чем у мужчин.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что у пациентов с СОАС достоверно повышается уровень лептина в сравнении с пациентами без СОАС. В литературе существует несколько мнений о том, что повышенные уровни лептина обнаружены только у пациентов с СОАС с сопутствующим ожирением (Ip, Lam) тогда как результаты других исследований показали, что главной детерминантой для этого повышения является гипоксемия во время сна. Однако результаты другого исследования (Philips, Spiegel, Attal) показали, что уровни лептина более тесно связаны с индексами ожирения и нарушениями липидного обмена, чем с индексами СОАС.

При проведении корреляционного анализа нами установлена связь между степенью апноэ, ИМТ и уровнем лептина. При этом полученная достоверная корреляционная связь выявлена между степенью апноэ и уровнем лептина ( $r = 0,422$ ,  $p < 0,01$ ), между ИМТ и степенью апноэ ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ), между ИМТ и уровнем лептина ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ) что указывает на то, что уровень лептина зависит не только от ИМТ, но и от степени апноэ. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о том, что это может быть связано с частой гипоксемией во время сна.

### Выводы

1. У первой и второй группы с нарушениями дыхания во сне снижение экскреции 6 ГМС в пробах мочи встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без нарушений дыхания во сне. У пациентов 1 и 2 групп с СОАС были достоверно снижены показатели 6 ГМС ( $28,6 \pm 3,2$  нг/мл и  $38,0 \pm 3,4$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами 3-ей и четвертой группы ( $44,8 \pm 2,5$  нг/мл и  $66,8 \pm 4,0$  нг/мл) без СОАС.

2. У пациентов 1 и 2 групп с СОАС были достоверно повышены показатели лептина у женщин ( $67,8 \pm 9,0$  нг/мл и  $79,0 \pm 6,0$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) и мужчин ( $36,8 \pm 4,6$  нг/мл и  $30,5 \pm 2,8$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами 3-ей и 4-ой групп (у женщин  $47,1 \pm 5,8$  нг/мл и  $21,2 \pm 3,9$  нг/мл; у мужчин  $22,2 \pm 3,6$  нг/мл и  $9,5 \pm 1,9$  нг/мл) без СОАС.

3. У пациентов 1 и 2 групп с СОАС повышенный уровень лептина был достоверно связан с ИМТ ( $p < 0,05$ ) и степенью апноэ ( $p < 0,01$ ).

### Литература

- Бузунов, Р. В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей: учеб. пособие для врачей / Р. В. Бузунов, И. В. Легейда, Е. В. Царева; под. общ. ред. Р. В. Бузунова. – Москва – 2012. – С. 7–11.
- Вейн, А. М., Елигулашвили, Т. С., Полуэктов, М. Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. С. Елигулашвили, М. Г. Полуэктов; по общей редакцией А. М. Вейна – Пособие для врачей. – М.: Эйдос Медиа – 2002. – 310 с.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные рекомендации / под редакцией Манака Н. А. – Минск, 2010 – 86 с.
- Митьковская, Н. П. Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск, 2008. – 278 с.
- Attal, P., Chanson, P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea // JCEM. – 2010. – Vol. 95. – P. 483.

6. *Barcelo, A., Barbe, F., Llompарт, E. et al.* Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 183–187.

7. *Davi, G., Guagnano, M. T., Ciabattoni, G. et al.* Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2008–2014.

8. *Friedman, J. M.* Leptin and the regulation of body weight // *Keio J. Med.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1–9.

9. *Harsch, I. A., Konturek, P. C., Koebnick, C., et al.* Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 251–257.

10. *Hernandez, C., Abreu, J., Abreu, P., Castro, A., Jimenez, A.* Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP // *European Respiratory Journal.* – 2007. – Vol. 30. – № 3. – P. 496–500.

11. *Khayat, R.* Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease / *R. Khayat, B. Patt, D. Hayes Jr.* // *Heart Fail Rev.* – 2009. – № 14 (3). – P. 143–153.

12. *Tatsumi, K., Kasahara, Y., Kurosu, K. et al.* Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 716–721.