

ГОРМОНАЛЬНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Лойко О.В., Ромашко Т.Н.*

*УО «Белорусский государственный университет»
3-я кафедра внутренних болезней,
УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е.Савченко», Минск*

Актуальность. За последние десятилетия во многих странах мира все более острой становится проблема нарушений сна, причем это совпадает с ростом заболеваемости ожирением. Прогресс в социально-экономическом развитии, появление искусственного освещения в начале прошлого века, всеобщая компьютеризация, телевидение и другие электронные средства массовой информации привели к изменению образа жизни людей и к сокращению продолжительности сна. В период с 1960 по 2000 гг. количество людей, страдающих ожирением, удвоилось, в то же время, по имеющимся данным, средняя продолжительность ночного сна сократилась на 1,5–2 ч. По данным мета-анализа, включающего 45 исследований, посвященного этой проблеме, можно судить о повышенном риске развития ожирения у лиц с недостаточной продолжительностью сна, причем данная тенденция прослеживалась как среди взрослых, так и среди детей.

Моделью сочетания грубого расстройства сна и ожирения является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – состояние, характеризующееся повторением эпизодов обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированных с падением уровня насыщения крови кислородом.

Ожирение – наиболее значимый фактор, предрасполагающий к развитию обструкции дыхательных путей (2). Распространенность расстройств дыхания во сне обструктивного характера в среднем составляет 2% и 4 % среди женщин и мужчин среднего возраста соответственно. Распространенность СОАС у больных с ожирением превышает 30%, достигая 50–98% у пациентов с морбидным ожирением (3,4). Показано, что увеличение значения индекса массы тела на одно стандартное отклонение сопровождается трехкратным увеличением риска апноэ-гипопноэ во сне (5,6).

Жировую ткань на сегодняшний день рассматривают не только как основное энергитическое депо организма, но и как активный ауто-, пара-эндокринный орган, синтезирующий в кровотоке биологически активные соединения пептидной и непептидной природы (7,8). Абдоминальный жир метаболически активен за счет свободных жирных кислот и вырабатываемых им многочисленных цитокинов. Наиболее изучены лептин, ФНО- α , интерлейкины (ИЛ)-1,6,8, ИАП-1, резистин, трансформирующие факторы роста – α и β (ТФР- α , ТФР- β), адипонектин (9,10).

Большое внимание уделяется изучению адипонектина, в связи с его противовоспалительным, антиатерогенным, противодиабетическим и кардиопротективным эффектами. Свои «полезные» свойства данный адипокин оказывает в основном за счет ингибирования NF- κ B (10), участвующего не только в процессах метаболизма в кардиомиоцитах, но и контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Рецепторы к адипонектину экспрессируются также в кардиальной ткани (11). Описано, что данный адипокин супрессирует моноцитарную адгезию (11,12), пролиферацию и апоптоз, стимулирует ангиогенез и синтез азота в эндотелиальных клетках (12). Кроме того, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (13), регулирует меру миокардиального ремоделирования (13,14). Показано, что низкие уровни адипонектина были ассоциированы с артериальной гипертензией через различные механизмы, включающие активизацию ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, эндотелиальную дисфункцию и нарушение ренального натрийуреза(14). Адипонектин улучшает инсулиночувствительность, подавляет глюконеогенез, ускоряет окислительные процессы глюкозы и свободных жирных кислот в мышцах. Низкие уровни адипонектина наблюдаются при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, дислипидемии, ишемической болезни сердца. Экспериментально показаны антиатерогенные свойства адипонектина (прямая корреляция его уровня в плазме крови с липопротеинами высокой плотности и обратная – с коэффициентом атерогенности) (12,14). Гипоадипонектинемия в сочетании с

абдоминальным ожирением сегодня рассматривается как предиктор развития метаболического синдрома (13,15).

Одним из наиболее изученных адипоцитокинов (адипокинов) является лептин - пептидный гормон, в большей части секретируемый адипоцитами и имеющий циркадную зависимость (16), основное действие которого заключается в регулировании пищевого поведения (16,17). Установлено, что рецепторы к лептину располагаются в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, а также имеются в периферических тканях (18). В настоящее время считается, что лептин играет значительную роль в гомеостазе глюкозы (18,19) посредством центрального и периферического воздействия(19,20). Экспериментальные исследования показали наличие рецепторов к лептину на панкреатических β -клетках, активация которых угнетает инсулиновую секрецию (16). Интересны взаимодействия лептина с симпатической нервной системой. Установлено, что между ними существует отрицательная обратная связь(20), однако, данный адипокин способен активировать симпатическую нервную систему на уровне гипоталамуса и стимулировать высвобождение норадреналина из мозгового слоя надпочечников. Именно посредством активации симпатической нервной системы лептин оказывает прессорное действие на сосудистый тонус и регуляцию артериального давления. Необходимо отметить также, что лептин способен вызывать и релаксацию периферического сосудистого русла посредством NO-зависимым и NO-независимым механизмам в отсутствии влияния симпатической нервной системы (21). Сегодня гиперлептинемия рассматривают как независимый предиктор инфаркта миокарда у мужчин и женщин (21,22).

Патогенетические механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития метаболических нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во сне, до конца не изучены. До настоящего времени нет определенных данных о влиянии расстройств дыхания во сне на секрецию гормонов, регулирующих аппетит.

Лечение больных ожирением, осложненным СОАС, представляет сложную задачу, так как СОАС и ожирение – это коморбидные и взаимоотягощающие состояния. По данным многочисленных работ выявлено, что снижение массы тела оказывается достаточно эффективным в отношении контроля нарушений дыхания во время сна у пациентов с ожирением. Так, всего лишь 10% снижения массы тела сопровождается уменьшением индекса дыхательных расстройств в 2,5 раза. Показано, что пациенты с апноэ сна больше предрасположены к дальнейшей прибавке массы тела по сравнению с больными без СОАС. Даже в случае проведения эффективной программы

снижения массы тела, большинство больных впоследствии снова набирают исходный вес. Во многом эти трудности связаны с тем, что к гормональным факторам, препятствующим снижению веса, добавляются негативные влияния симптомов СОАС – повышенная дневная сонливость и малоподвижный образ жизни, не позволяющие пациентам расходовать получаемые с пищей калории. Создается порочный круг, разорвать который представляется возможным только в случае комплексного лечения ожирения и нарушений сна.

Цель исследования: изучить особенности гормонального и метаболического статуса у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

Материалы и методы. В рамках ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограммы «Сердце и сосуды», НИР по заданию «Разработать и внедрить алгоритм оценки и коррекции кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна» на клинических базах УО БГМУ: УЗ «ГК БСМП», УЗ «9-я ГКБ», УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» обследовано 90 пациентов (55 (61,1%) мужчин и 35 (38,9%) женщин). Диагноз СОАС диагностирован на основании жалоб пациентов на повышенную дневную сонливость, громкий прерывистый храп во сне, остановки дыхания во сне. Всем пациентам для верификации диагноза СОАС из групп исследования и сравнения проводилось анкетирование по индексу дневной сонливости (Эпфортская шкала сонливости), кардиореспираторный мониторинг (на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ, ГУ «Республиканский научно-практический центр отоларингологии»). Для определения уровня лептина, адипонектина использовали метод иммуноферментного анализа.

В соответствии с результатами выполненных тестов, подгруппу пациентов с диагнозом синдром обструктивного апноэ сна составили 61 человек, подгруппу сравнения (пациенты без клинических признаков ночного апноэ) – 29 человек. Средний возраст пациентов составил – $54 \pm 1,5$ года.

СОАС является весьма распространенным патологическим состоянием, но наиболее часто выявляется у мужчин среднего возраста с избыточной массой тела и артериальной гипертензией (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследуемых групп

Показатель	ИБС в сочетании с СОАС, n=61	ИБС без СОАС, n=29
Средний возраст (лет), M±m	57,4 ±0,78	56,2±0,96
Пол (мужчины/женщины), n(%)	38 /23 (63,3/36,7)	17 (58,6)/ 12 (41,3)
Артериальная гипертензия, n(%)	57 (93,4)*	26 (89,6)
Ожирение (индекс массы тела >30), n(%)	56 (91,8)*	24 (82,7)
Увеличение окружности шеи (>43 см у мужчин, 37 см у женщин)	29 (76,3)/14 (60,8)*	9 (31,1)/4 (13,8)

Примечание – * - достоверность различия показателей при $p<0,05$.

Результаты. При исследовании гормонального статуса обследуемых групп:

Таблица 2 – Показатели лептина в сыворотке крови

Показатель	Основная группа (n=61)	Группа сравнения (n=29)
Лептин, нг/мл у женщин	61,8±7,0*	41,1±4,8
Лептин, нг/мл у мужчин	32,8±2,6*	20,2±1,6

Примечание – * – различия статистически значимы ($p<0,05$) в группах наблюдения.

У пациентов основной группы с СОАС были достоверно повышены показатели лептина у женщин (61,8±7,0 нг/мл, $p<0,05$) в сравнении с пациентами группы сравнения (41,1±4,8 нг/мл) без СОАС. У мужчин показатели лептина в основной группе (32,8±2,6 нг/мл, $p<0,05$) были также достоверно выше в сравнении с пациентами группы сравнения (20,2±1,6 нг/мл) без СОАС (Таблица 2).

У пациентов двух групп был повышен уровень лептина. При исследовании основной группы у 59 (97%) пациентов было выявлено повышение уровня лептина, в группе сравнения – у 25 пациентов (88%). Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что у пациентов с СОАС достоверно повышается уровень лептина в сравнении с пациентами без СОАС.

Исследование уровня адипонектина у групп пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и группы сравнения составило соответственно $4,13 \pm 0,3$ и $5,27 \pm 0,2$ нг/мл (при $p < 0,5$). Данные свидетельствуют о снижении уровня адипонектина у пациентов с СОАС в сравнении с пациентами контрольной группы.

Выводы:

Среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией в возрасте от 50 до 67 лет (средний $54,1 \pm 1,5$) СОАС чаще встречается в мужской популяции с избыточной массой тела и артериальной гипертензией. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна достоверно выше показатели лептина, отмечено снижение уровня адипонектина в сравнении с пациентами без СОАС.

Заключение. Учитывая, что расстройства дыхания во сне обструктивного характера в сочетании с ночной гипоксемией и дневной сонливостью – одна из основных причин развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, изучение синдрома обструктивного апноэ сна у лиц с эндокринопатиями необходимо для оптимизации ведения и профилактики сердечно-сосудистой смертности.

Литература

1. Artz, M., Young, T., Finn, L., et al. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol.172. – P. 1447 – 1451.
2. Haas, D.C., Foster, G.L., Nieto, F.J., et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. // *Circulation.* – 2005. – Vol.111. – P. 614 – 621.
3. Singh, H., Pollock, R., Uhanova, J., et al. Symptoms of obstructive sleep apnea in patient with nonalcoholic fatty liver disease // *Dig Dis, Sci.* – 2005. – Vol.50. – P. 2338 – 2343.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine. – 2005.
5. Hedner, J., Franklin, K., Peker, Y. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. // In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th edn. Philadelphia, Elsevier - 2005. – P. 1203-1207.
6. Somers, V.K., White, D.P., Amin, R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, N 10. – P. 1080–111.
7. Пальман, А.Д. и соавт. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней / А.Д. Пальман – М. – 2007 – с.77.
8. Marshall, N.S., Wong, K.K.H., Liu, P.Y., Cullen, S.R.J., Knudman, M.W., Grunstein, R.R. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health

Study // Sleep. 2008 – August – 1 – 31(8) – P. 1079–1085.

9. Caples, S.M., Gami, A. S., Somers, V. K. Obstructive sleep apnea//Annals of Internal Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 187–197.

10. N. M. Punjabi and V. Y. Polotsky, “Disorders of glucose metabolism in sleep apnea,”*Journal of Applied Physiology*, vol. 99, no. 5, pp. 1998–2007, 2005.

11. M. E. Trujillo and P. E. Scherer, “Adiponectin—journey from an adipocyte

12. secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome,”*Journal of Internal Medicine*, vol. 257, no. 2, pp. 167–175, 2005.

13. M. S. M. Ip, B. Lam, M. M. T. Ng, W. K. Lam, K. W. T. Tsang, and K. S. L. Lam, “Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance,”*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 5, pp. 670–676, 2002.

14. McNicholas, W. T., Bonsignore, M. R. and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29(1). – P.156–178.

15. Garrigue, S, Pipin, J-L, Defaye, P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 – P. 1703–1709.

16. Basta. M, Vgontzas. AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8, N 1. – P. 5 – 7.

17. Бузунов. Р.В., Ерошина. В.А, Легейда. И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. / Р.В. Бузунов – М. – 2007 – с. 100.

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

19. Philips, B.G., Kato, M., Narkiewicz, K et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea // *Am J Physiol Heart Care Physiol* . – 2000. – Vol. 279. – P. 234–237.

20. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 846–850.

21. Attal, P., Chanson, P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea // *JCEM.* – 2010. – Vol. 95. – P. 483.

22. 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.