

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Дорошкевич И. П.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь*

Введение. В современной литературе дыхательные нарушения во сне ассоциируются с ожирением, сахарным (СД) 2 типа, что обусловлено избыточным отложением жировой ткани в области глотки и является одной из причин развития апноэ во сне [1–3]. Однако респираторные события (РС) сна, которые включают апноэ и гипопноэ, встречаются и у пациентов с нормальной массой тела, что позволяет предположить потенциальную роль других факторов, оказывающих влияние на состояние тонуса дыхательного просвета во время сна [4–7].

Цель исследования: установить наличие РС сна у пациентов с СД 1 типа в зависимости от уровня гликемии (УГ) по данным суточного мониторинга гликемии (СМГ).

Материалы и методы. В исследование включены 57 пациентов с СД 1 типа. Всем участникам исследования выполнили: определение НвА1с с помощью автоматического биохимического анализатора Architect с 800 (ABBOTT, США) в венозной крови; СМГ с использованием CGMS Gold (Continuous Glucose Monitoring System Gold, производства Medtronic MiniMed, США) и оценкой среднего значения гликемии (СГ) «перед сном», СГ «после сна», доли нормогликемии, гипергликемии, гипогликемии «перед сном» и «после сна», уровня гликемии (УГ) во время сна; полисомно-

графический (ПСГ) мониторинг (SOMNOlab 2, Weinmann R&K, Германия) в течение 1 диагностической ночи с регистрацией частоты дыхания (ЧД), общего времени сна (ОВС), количества гипопноэ, средней и максимальной его продолжительности, обструктивного апноэ (ОА) ОВС, средней длительности ОА, максимальной длительности ОА, центрального апноэ (ЦА) ОВС, средней длительности ЦА, максимальной длительности ЦА, среднего насыщения крови кислородом (SpO_2) и оценкой индекса апноэ-гипопноэ (АНИ) ОВС.

Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по стажу СД, возрасту, индексу массы тела (ИМТ). В зависимости от УГ во время сна пациенты были разделены на 3 группы. Группу 1 составили пациенты, УГ во время сна у которых не превышал значение 3,9 ммоль/л, что свидетельствует о наличии у них гипогликемических эпизодов, группу 2 — пациенты с УГ во время сна от 3,9–6,9 ммоль/л, что соответствует целевым значениям для компенсации СД 1 типа, группа 3 — пациенты с УГ от 7–10 ммоль/л, что превышает целевые значения и соответствует декомпенсации или гипергликемии. В табл. 1 представлена характеристика групп сравнения.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1, n = 14 Me (LQ; UQ)	Группа 2, n = 25 Me (LQ; UQ)	Группа 3, n = 18 Me (LQ; UQ)
Стаж СД, лет	9,50 [7,00; 11,00]	11,00 [8,00; 17,00]	10,5 [6,00; 14,00]
Возраст, лет	32,5 [28,00; 39,00]	30,00 [25,00; 41,00]	33,00 [26,00; 45,00]
ИМТ, кг/м ²	24,4 [22,20; 26,70]	24,30 [21,50; 25,30]	23,30 [21,60; 26,00]
УГ во время сна, ммоль/л	2,35 [2,00; 3,10]*#	4,50 [4,00; 5,60]&	8,20 [7,50; 9,50]
HbA1c, %	7,00 [6,00; 8,10]#	7,00 [6,00; 8,50]&	8,95 [7,50; 9,30]
СГ «перед сном», ммоль/л	7,56 [6,00; 8,56] #	8,00 [6,90; 9,10]&	9,70 [8,50; 11,20]
Нормогликемия «перед сном», %	65,50 [45,00; 81,00]	71,00 [56,00; 78,00]&	51,00 [27,00; 59,00]
Гипергликемия «перед сном», %	22,50 [11,00; 41,00]#	27,00 [11,00; 40,00]&	50,00 [34,00; 66,00]
Гипогликемия «перед сном», %	9,50 [3,00; 27,00]#*	1,00 [0,00; 5,00]	0,00 [0,00; 5,00]
СГ «после сна», ммоль/л	6,70 [5,40; 8,30]*#	7,90 [7,40; 9,20]&	9,65 [8,50; 11,30]
Нормогликемия «после сна», %	55,50 [30,00; 74,00]*	81,00 [56,00; 95,00]&	49,00 [32,00; 55,00]
Гипергликемия «после сна», %	17,50 [2,00; 34,00]#	19,00 [5,00; 40,00]&	50,50 [37,00; 68,00]
Гипогликемия «после сна», %	26,00 [11,00; 38,00]#*	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 6,00]

Примечание: * $p < 0,05$ между группами 1 и 2; # $p < 0,05$ между группами 1 и 3; & $p < 0,05$ между группами 2 и 3.

Статистический анализ выполнялся с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США), Excel for Windows (1997–2003).

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика РС групп исследования, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика РС сна в группах сравнения

Показатель	Группа 1, n = 14 Me (LQ; UQ)	Группа 2, n = 25 Me (LQ; UQ)	Группа 3, n = 18 Me (LQ; UQ)
Средняя ЧД ОВС, вдох/мин	14,05 (13,50; 16,30)	15,00 (13,30;17,50)	14,55 (13,60;16,30)
Гипопноэ ОВС, кол-во/ч	0,00 (0,00;11,00)	0,00 (0,00;0,28)	0,00 (0,00;0,00)
Средняя длительность гипопноэ ОВС, сек.	0,00 (0,00;12,00)	0,00 [0,00; 14,00]	0,00 [0,00;0,00]
Максимальная длительность гипопноэ, сек.	0,00 (0,00; 11,00)	0,00 (0,00; 12,00)	0,00 (0,00;0,00)
ОА ОВС (к-во/час)	2,15 (1,50;3,70)*	0,19 (0,00; 3,00)&	0,00 (0,00; 0,15)
Максимальная длительность ОА, сек.	68,00 (50,00; 101,00) *#	10,00 (0,00;80,00)&	0,00 (0,00;0,00)
Средняя длительность ОА, сек.	29,00 (16,00;41,00)*	4,08 (0,00;39,00)&	0,00 (0,00;0,00)
ЦА ОВС, кол-во/ч	0,27 (0,00;1,00)	0,00 (0,00;0,16)	0,41 (0,00;2,00)
Максимальная длительность ЦА, сек.	9,00 (0,00; 13,00)	13,00 (0,00;19,00)	10,00 (0,00;18,00)
Средняя длительность ЦА, сек.	6,00 (0,00;17,00)	0,00 (0,00;14,00)	6,50 (0,00;20,00)
Среднее SpO ₂ , %	97,35 (96,00;97,70)	96,42 (95,88;97,10)	95,97 (95,50;97,00)
АНИ ОВС	2,15 (1,50;3,90)*	0,90 (0,10;3,00)	0,20 (0,00;0,95)
АНИ NREM	0,15 (0,00;1,50)	0,90 (0,00;2,00)	0,00 (0,00;0,40)

Примечание: # p < 0,05 между группами 1 и 2; * p < 0,05 между группами 1 и 3; & p < 0,05 между группами 2 и 3.

Полученные результаты свидетельствуют о значимых различиях РС сна в группах пациентов с СД 1 типа в зависимости от уровня гликемии. Параметры, характеризующие ОА, чаще регистрировались у пациентов с ночными гипогликемиями. В группе 1 при гипогликемии ОА ОВС составил 2,15 (1,50; 3,70) кол-во/ч против 0,00 (0,00; 0,15) кол-во/ч в группе 3 — гипергликемий (p = 0,0009) и 0,19 (0,00; 3,00) кол-во/ч в группе 2 (p = 0,0199). Максимальная длительность ОА в группе 1 составила 68,00 (50,00; 101,00) сек. против 10,00 (0,00; 80,00) сек. (p = 0,0479) в группе 2

и 0,00 (0,00; 0,00) сек. в группе 3 ($p = 0,0016$). При сравнении показателя максимальной длительности ОА между группами 2 и 3 наибольшее значение отмечено у пациентов группы 2 с нормогликемией ($p = 0,0498$). Минимальное значение средней продолжительности ОА зарегистрировано у пациентов группы 3 с декомпенсацией (0,00 (0,00; 0,15) сек. против 29,00 (16,00; 41,00) сек. в группе 1 с гипогликемиями ($p = 0,0038$) и 4,08 (0,00; 39,00) сек. в группе 2 с нормогликемией (2) ($p = 0,0279$). Показатель индекса апноэ АНІ ОВС составил 2,15 (1,50; 3,90) в группе с ночными гипогликемиями против 0,20 (0,00; 0,95) в группе 3.

Для оценки связи исследуемых показателей выполнен корреляционный анализ Спирмена. В группе 1, включающей пациентов с ночными гипогликемиями, установлено, что средняя продолжительность ОА находится в обратной зависимости от СГ «перед сном» ($r = -0,6895$) (рис. 1), доли гипергликемий «перед сном» ($r = -0,5829$), СГ «после сна» ($r = -0,5790$). Обратная корреляционная зависимость выявлена между уровнем НвА1с и максимальной длительностью ОА ($r = -0,6363$), что свидетельствует о сокращении максимальной длительности ОА с повышением значения НвА1с. Также определено увеличение СГ и доли гипергликемии «перед сном» сопровождается сокращением средней продолжительности ОА.

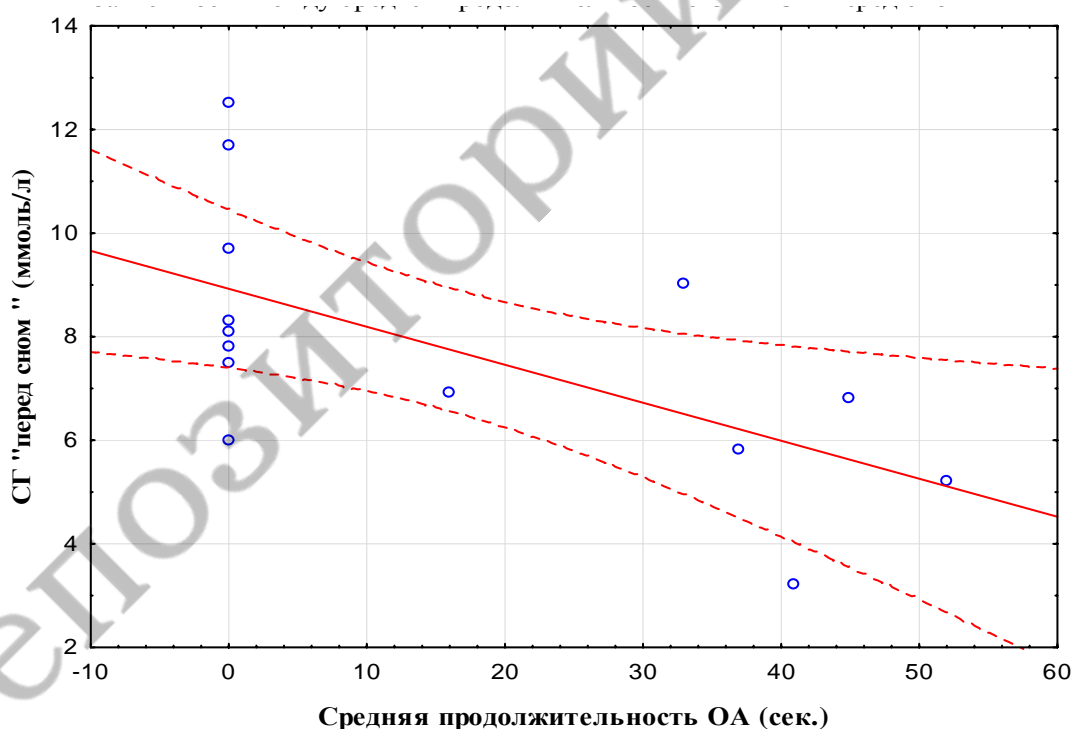


Рис. 1. Зависимость между средней продолжительностью ОА и СГ «перед сном» в группе 1

Установлена и обратная корреляция между средней длительностью ЦА и УГ во время сна ($r = -0,6723$), показателем СГ «перед сном» ($r = -0,8459$) (рис. 2), долей гипергликемии «перед сном» ($r = -0,6610$),

а также обратная корреляция с долей гипогликемии «перед сном» ($r = 0,8007$). Таким образом, можно заключить, что увеличение таких показателей как СГ, доля гипергликемии «перед сном» и УГ во время сна сокращают среднюю продолжительность ЦА, а доля гипогликемии «перед сном» ее увеличивает. Снижение уровня СГ «перед сном» и увеличение доли гипогликемии «перед сном» у пациентов группы 1 с ночными гипогликемиями приводят к увеличению АНІ ОВС ($r = -0,6210$; $r = 0,6501$).

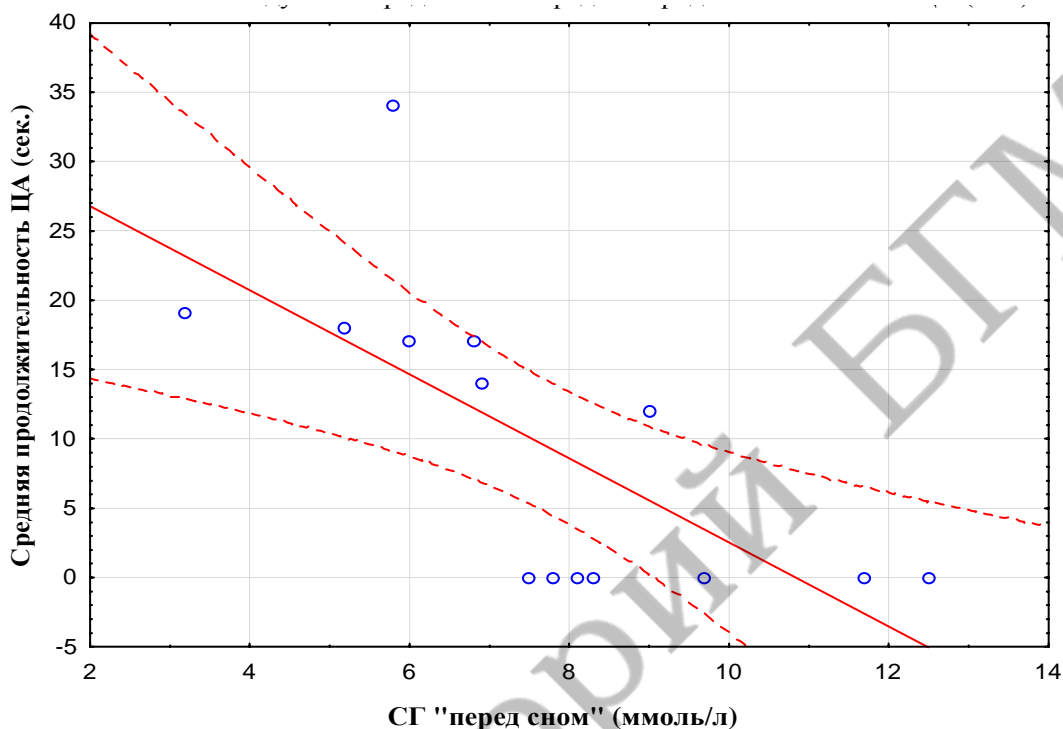


Рис. 2. Взаимосвязь между средней длительностью ЦА и СГ «перед сном» в группе 1

В группе 2 при номогликемии установлено уменьшение УГ во время сна сопровождается увеличением средней продолжительности ОА ($r = -0,5009$) и максимальной длительностью ЦА ($r = -0,4801$); снижение показателей СГ, доли гипергликемии «перед сном» приводят к повышению индекса АНІ ОВС и АНІ NREM ($r = -0,4122$; $r = -0,4917$; ($r = -0,4519$; $r = -0,5544$); представленность доли нормогликемии «перед сном» увеличивает АНІ ОВС, АНІ NREM ($r = 0,4903$; $r = 0,6071$); снижение НвА1с сопровождается пролонгированием максимальной длительности ОА ($r = -0,4328$).

В группе 3 у пациентов с декомпенсацией определено, что максимальная длительность ЦА увеличивается при снижении значений СГ «перед сном» ($r = -0,4697$) и доли гипергликемии «перед сном» ($r = -0,4815$). В данной группе также отмечена зависимость, при которой увеличение максимальной длительности ОА ОВС приводит к увеличению доли гипогликемии «после сна» ($r = 0,8851$).

Полученные результаты позволяют установить преобладание показателя ОА ОВС у пациентов с ночной гипогликемией — 85,71 % случаев (у 12 из 14 человек) с максимальной длительностью ОА (68 сек.). Эти данные согласуются с исследованием Laurent Meyer et al., которые указывают на увеличение частоты ОА ОВС при УГ менее 3,31 ммоль/л [8]. Увеличение ОА ОВС отмечается у пациентов и с нормогликемией (у 15 человек из 25 — 60 % случаев) по сравнению с пациентами с гипергликемией (группа 3), однако средняя продолжительность ОА (4,08 сек.) и максимальная длительность (10,0 сек.) укладываются в вариант нормальных показателей, характеризующих апноэ сна.

По данным литературы, на частоту встречаемости и продолжительность ОА сна оказывают влияние различные факторы — длительность СД, избыточная масса тела или ожирение, возраст, наличие микрососудистых осложнений СД, развитие диабетической автономной нейропатии [2–4, 9, 11]. В нашем исследовании пациенты всех групп имели практически одинаковый стаж заболевания, ИМТ, возраст, что позволяет исключить влияние этих факторов на возникновение апноэ. Микрососудистые осложнения, как одна из возможных причин, вероятно сыграли свою роль в развитии ОА, так как наличие микрососудистых нарушений приводит к респираторной дисфункции [9]. По результатам представленного нами исследования у пациентов с выявленными апноэ сна ретинопатия была выявлена у всех пациентов (100 %), а нефропатия — в 51 % случаев. Указанная взаимосвязь между ОА и микроангиопатиями была установлена в исследовании G. Manim et al., в котором ОА определено у 46,2 % обследованных пациентов с СД 1 типа без учета компенсации и наличия гипогликемических эпизодов, из них у 35,5 % была выявлена микроальбуминурия, свидетельствующая о наличии нефропатии, и у 84 % — ретинопатия [10].

Необходимо отметить, что невропатия тоже может оказывать аналогичное влияние на возникновение ОА, особенно при развитии вегетативной невропатии. Это объясняется тем фактом, что во время сна дыхательная система частично контролируется вегетативной нервной [11]. При возникновении вегетативной иннервации дыхательные пути становятся менее функционально изменчивыми, а контроль дыхания более изменчивым, что может приводить к развитию апноэ сна у пациентов независимо от веса и возраста. У принявших участие пациентов на этапе включения в исследование по данным амбулаторной карты не была диагностирована диабетическая автономная полиневропатия (ДАН), но частота выявления ОА и сочетание другими хроническими осложнениями СД 1 типа позволяет высказать гипотезу, что ОА может быть проявлением респираторной формы ДАН, проявляющейся эпизодическими апноэ сна вследствие нарушений контроля центральной нервной системы за дыханием и потенциально драматическим развитием вплоть до внезапной смерти во сне.

Показатели ЦА ОВС достоверно не различались в группах сравнения. В основе нарушений дыхания по центральному типу лежит нарушение иннервации процесса дыхания на различных уровнях. Данное изменение возникает в связи с нарушением прохождения импульса из центральной дыхательной системы, необходимого для активации дыхательного усилия. Максимальная встречаемость эпизодов ЦА в нашем исследовании (0,41 кол-во/ч со средней продолжительностью 6,5 сек.) регистрировалась в группе 3, т. е. у пациентов с гипергликемией и НвА1с 8,95 %. Данные другого нашего исследования указывают на преобладание ЦА ОВС у пациентов с декомпенсацией СД (при значении НвА1с 9,2 % (7,5–13,8 %), а минимальное значение гликемии во время сна — 5,5 (2,2–11,5) ммоль/л) [12]. Данные различия объясняются не только уровнем компенсации по НвА1с, но и отсутствием учета УГ во время сна. Очевидно, что использование СМГ позволяет более точно оценивать изменения гликемии и связанные с ним явления и события.

На основании приведенных выше выявленных нарушений, способствующих развитию апноэ сна, было высказано предположение о том, что значимое влияние уровней гликемии на развитие нарушений дыхания во сне.

Детальный анализ УГ в группе 1 (при наличии гипогликемии) свидетельствует о том, что снижение СГ «перед сном» и доли гипергликемий «перед сном» способствуют увеличению средней длительности ОА ОВС, которое в свою очередь сокращает СГ «после сна». Прямая зависимость выявлена между средней длительностью ОА и АНІ ОВС. Далее, анализ связи увеличение значения НвА1с при гипогликемии выявил уменьшение максимальной длительности ОА, а увеличение таких показателей как СГ, доля гипергликемии «перед сном» и УГ во время сна, сокращают среднюю продолжительность ЦА, доля гипогликемии «перед сном» ее увеличивает.

В группе 2 при нормогликемии (УГ 4,5 ммоль/л, НвА1с 7,0 %) снижение показателей СГ, доли гипергликемии «перед сном», увеличение доли нормогликемии «перед сном» приводят к повышению индекса АНІ ОВС и АНІ NREM. Уменьшение УГ во время сна приводит к увеличению средней продолжительности ОА, а снижение НвА1с сопровождается пролонгированием максимальной длительности ОА ($r = -0,4328$).

В 3-й группе пациентов с гипергликемией (УГ 8,2 ммоль/л, НвА1с 8,95 %) выявлено, что увеличение СГ и доли гипергликемии «перед сном» сопровождаются сокращением максимальной длительности ЦА.

Заключение:

1. В группе с гипогликемиями ОА ОВС встречается у 85,71 % обследованных пациентов. Эпизоды ОА ОВС, отмеченные в данной группе, имеют наибольшую продолжительность. Индекс АНІ ОВС при гипогликемиях сна больше в 2,38 раза и в 10,75 раз, чем в группах 2 и 3 соответ-

ственно. Низкие значения СГ «перед сном» приводят к увеличению продолжительности ОА ОВС. Наличие ОА ОВС снижает СГ «после сна».

2. При нормогликемии (HbA1c 7,0 % и УГ во время сна 4,5 ммоль/л) увеличение АНН ОВС и АНН NREM ассоциировано со снижением СГ, доли гипергликемии, а также увеличением периода «нормогликемии» до проведения ПСГ. Наличие ОА во время сна сопровождается снижением СГ «после сна», за счет увеличения доли гипогликемии «после сна».

3. При декомпенсации (УГ 8,2 ммоль/л, HbA1c 8,95 %) отмечаются минимальные значения всех РС сна. Ассоциация снижения СГ «перед сном» и доли гипергликемии «перед сном» с увеличением максимальной длительности ЦА сна; а продолжительные периоды ОА с долей гипогликемии «после сна».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Do differences in sleep architecture exist between persons with Type 2 diabetes and nondiabetic controls?* / M. Pallayova [et al.] // *Diabetes Sci. Technology*. 2010. № 4. P. 344–352.

2. *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2* / F. P. Cappuccio [et al.] // *Diabetes care*. 2010. № 33 (2). P. 414–420.

3. *Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk* / K. Spiegel [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. 2009. № 5. P. 253–261.

4. *Sleep apnoea in children with diabetes mellitus : effect of glycaemic control* / M. P. Villa [et al.] // *Diabetologia*. 2000. № 43 (6). P. 696–702.

5. *Sleep, glucose, and daytime functioning in youth with type 1 diabetes* / M. M. Perfect [et al.] // *Sleep*. 2012. № 35 (1). P. 81–88.

6. *Interactions between hypoglycaemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus* / G. Pillar [et al.] // *Pediatr*. 2003. № 142. P. 163–168.

7. *Дорошкевич, И. П.* Оценка влияния гликемии на показатели сна при сахарном диабете 1 типа : результаты одномоментного когортного исследования. / И. П. Дорошкевич, Т. В. Мохорт // *Международный эндокринологический журнал*. 2014. № 7 (63). С. 23–27.

8. *Meyer, L.* Prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with type 1 diabetes and impact on glucose profile [Electronic resource] / L. Meyer, C. Canel, J. P. Le Floch. Model of accesse: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3699/presentation/8579>.

9. *Сакович, О. М.* Клинико-функциональная характеристика респираторной и сердечно-сосудистой систем у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / О. М. Сакович. Красноярск, 2010. 26 с.

10. *Obstructive sleep apnoea in people with type 1 diabetes : prevalence and association with micro- and macrovascular complications* / G. Manin [et al.] // *Diabet Med*. 2015. № 32 (1). P. 90–96.

11. *Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and learn type 1 diabetes mellitus patients* [Electronic resource] / C. C. P. S. Janovsky [et al.] // *Front. Endocrinol*. 2014. № 5 (119). Mode of accesse : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00119/full>

12. *Дорошкевич, И. П.* Респираторные события сна у пациентов с сахарным диабетом : роль компенсации углеводного обмена / И. П. Дорошкевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015. № 52 (4). С. 39–43.

Evaluation of respiratory disturbances during sleep for patients with diabetes mellitus type 1

Darashkevich I. P.

The presented data testify the significant influence of the level of glycemia on the development of respiratory events of sleep for patients with type 1 diabetes mellitus. The respiratory disturbances determinate during sleep for patients with varying degrees of compensation for carbohydrate metabolism made it possible to identify associative links between glycemic parameters before sleep, during sleep and after sleep with respiratory rates during sleep. Separately it is necessary to note the revealed prevalence of obstructive apnea in the group of patients with nocturnal hypoglycemia.