

Н. И. Гребень^{1,2}, Ю. Е. Еременко^{1,2}, Л. Э. Макарина-Кибак²,
О. А. Корнелюк², Е. В. Шестакова²

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»,
Минск, Беларусь²

В ходе выполненной работы у 67 % пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне тяжелой степени выявлены признаки метаболического синдрома: увеличение окружности талии, повышение концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы крови натощак, цифр систолического и диастолического артериального давления. Отмечается увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, печеночных аминотрансфераз. Увеличение уровня глюкозы крови натощак свидетельствует о необходимости дальнейшего диагностического поиска с проведением глюкозотолерантного теста, определения инсулина, проинсулина и других тестов. Выявление признаков метаболического синдрома и системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне требует коррекции лечения, необходимого на этапе предоперационной подготовки.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром, липидный спектр.

**N. I. Hreben, Yu. E. Yeromenka, L. E. Makaryna-Kibak,
O. A. Karnialiuk, E. V. Shestakova**

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE APNEA SYNDROME IN A SLEEP OF SEVERE DEGREE

In the course of the work performed, 67 % of the patients with an obstructive sleep apnea had the severe signs of a metabolic syndrome in a sleep: increased waist circumference, increased concentration of cholesterol, low density lipoproteins, fasting blood glucose, systolic and diastolic blood pressure. In 67 % of the patients with obstructive sleep apnea, an increase in a reactive blood protein C is noted. If patients with the obstructive sleep apnea have indications for a surgical treatment, it is necessary to perform the preoperative preparation and the correction of the revealed pathological disorders. Timely a detection of the signs of a metabolic syndrome and a systemic inflammation in the patients with obstructive sleep apnea is necessary to perform a complex treatment, especially at the stage of the preoperative preparation.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, metabolic syndrome, lipid profile.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является одним из наиболее распространенных расстройств сна, особенно среди людей старше 30 лет (5–7 % от всего населения данной возрастной группы) [2, 3]. Дыхательные расстройства при СОАС потенциально опасны для жизни пациента, поскольку сопровождаются снижением насыщения крови кислородом, что приводит к гипоксии мозга, сердца, почек и, как следствие, к различным осложнениям: артериальной гипертензии (АГ), инфаркту миокарда, инсульту, внезапной смерти во сне [1–3]. Качество жизни людей, страдающих СОАС, закономерно ухудшает-

ся, что проявляется в виде усталости, мышечной слабости, дневной сонливости, раздражительности, ослаблением внимания, а также увеличением массы тела за счёт нарушения липидного и углеводного обмена [1–3]. Эндокринные расстройства развиваются вследствие недостаточной продукции тестостерона и соматотропного гормона. Пик гормональной секреции приходится на время глубокой стадии сна, которая в свою очередь достаточно часто отсутствует у пациентов с СОАС [1]. По прогнозам ВОЗ, ожидается рост заболеваемости СОАС в связи с тенденцией нынешнего общества к увеличению массы тела и возраста-

нию количества пожилых людей [1, 6]. Пациенты с СОАС и метаболическим синдромом (МС) имеют общие клинические симптомы: ожирение, инсулинорезистентность, АГ. Причинно-следственные и патогенетические механизмы развития изучены не в полной мере. Ожирение является фактором риска возникновения СОАС, в то же время МС является следствием дыхательных нарушений во время сна. Сочетание этих патологических состояний принято обозначать как синдром Z [17].

Основным критерием диагностики МС является абдоминальный тип ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Дополнительные критерии включают: уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) более 140 и 90 мм рт. ст. соответственно или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов (1,7 ммоль/л и более); уменьшение липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (менее 1,0 ммоль/л у мужчин, менее 1,2 ммоль/л у женщин); увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) более 3,0 ммоль/л; нарушение гликемии натощак (повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 ммоль/л и более). МС диагностируется при наличии основного и 2 дополнительных критериев [2].

Одним из основных методов лечения СОАС является хирургический. По данным литературных источников у пациентов с ожирением наблюдается нарушение заживления послеоперационных ран. Жировая ткань влияет на местные и системные факторы, определяющие процессы заживления. Системные факторы обусловлены нарушением функций жировой ткани с развитием системного воспалительного ответа, резистентности к инсулину. Репаративные процессы замедляются в связи со сниженной трофикой тканей, инсулинорезистентностью, что приводит к нарушению макрофагальной функции, ангиогенеза и васкуляризации, синтеза факторов роста, что в совокупности повышает риск инфицирования и плохого заживления послеоперационной раны [10–15].

По данным многих авторов резистентность к инсулину также приводит к замедлению заживления раневой поверхности. Гипергликемия, вызванная инсулинорезистентностью, часто остается не диагностированной. Транзиторное увеличение уровня глюкозы крови снижает иммунный ответ и нарушает функцию нейтрофилов. Повышение уровня катехоламинов, гормона роста и кортикостероидов в крови являются факторами, спо-

собствующими послеоперационной гипергликемии, усугубляющей имеющиеся нарушения [10–15]. Интермиттирующая ночная гипоксемия вызывает активацию оксидативного стресса, стимуляцию цитокинового механизма воспаления, что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклеротического процесса, сердечно-сосудистых осложнений. С-реактивный белок (СРБ) является одним из маркеров системного воспаления, играющих важную роль в возникновении и прогрессировании провоспалительного и проатерогенного процессов. В настоящий момент нет единого мнения о взаимосвязи синдрома апноэ во сне с уровнем СРБ [10–15].

В литературе представлены результаты изучения изолированных компонентов МС у пациентов с СОАС, однако совокупность его проявлений исследована недостаточно полно [16].

Своевременное выявление признаков МС и системного воспаления у пациентов с СОАС необходимо для выполнения комплексного лечения, особенно на этапе предоперационной подготовки. Ведение пациентов с тяжелой степенью СОАС требует усовершенствования знаний врачей амбулаторно-поликлинического звена по кардиологии, эндокринологии.

Цель исследования: выявить признаки и распространенность метаболического синдрома у пациентов с обструктивным апноэ во сне тяжелой степени.

В исследование включено 59 пациентов, обратившихся в РНПЦ оториноларингологии с жалобами на храп и остановки дыхания во сне в период с 2016 по 2018 год. По данным полисомнографического исследования («SomnoCheck2» с программным обеспечением «SomnoLab2» Weinmann (Швейцария)) 35 пациентам установлен диагноз СОАС тяжелой степени (основная группа (ОГ)), 25 пациентам – неосложненный храп (контрольная группа (КГ)). Средний возраст пациентов основной группы составил $47,0 \pm 1,2$ лет ($M \pm m$) (14 женщин и 20 мужчин); контрольной группы – $44,0 \pm 1,6$ лет ($M \pm m$) (11 женщин и 13 мужчин).

Алгоритм диагностических мероприятий включал:

1. Физикальное исследование с измерением окружности талии, роста, массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$.

2. Измерение артериального давления методом Короткова (мм рт. ст.) с определением систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

3. Биохимическое исследование сыворотки крови с определением содержания общего холестерина (ХС), триацилглицеринов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), СРБ высокочувствительного (hsCRP), глюкозы крови выполнялось на биохимическом анализаторе Indiko Plus (Thermoscientific, Финляндия) с применением реагентов фирмы ThermoFisherScientific oy. Холестериновый коэффициент атерогенности ($K_{ХС}$) определяли расчетным способом [5].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 6,0. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты данных первичного исследования пациентов представлены в таблице 1.

В группе пациентов с СОАС тяжелой степени наблюдался достоверно более высокий удельный вес пациентов с ИМТ более 30 кг/м^2 (среднем $32,7 (28,5;34,9)$), чем в контрольной ($64,7 \%$ и 28% соответственно ($p < 0,05$)).

Окружность талии среди пациентов основной группы составила $111,7 (104,5; 124,6)$ см по сравнению с $84,5 (76; 89,5)$ см в контрольной группе ($p < 0,05$). Установлено, что удельный вес пациентов основной группы с окружностью талии выше нормы составил $73,5 \%$, среди пациентов контрольной группы – 24% ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы САД и ДАД достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы $142 (129;157)$ и $93 (76;104,5)$ мм рт. ст. по сравнению со $129 (117; 134)$ и $82 (71; 89)$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены результаты исследования биохимических показателей в сыворотке крови пациентов опытной и контрольной групп.

Как видно из таблицы 2, биохимические показатели сыворотки крови пациентов исследуемых групп статистически значимо различаются: у пациентов с тяжелой степенью СОАС выявлены отклонения от референсных значений всех исследуемых показателей крови по сравнению с пациентами контрольной группы.

Установлено, что удельный вес пациентов основной группы с уровнем ХС и ХС-ЛПНП выше нормы и составил 85% ($n = 29$) и 94% ($n = 32$) пациентов, контрольной группы 32% ($n = 8$) и 36% ($n = 9$) соответственно ($p < 0,05$). Гипертриглицеридемия наблюдается у 94% ($n = 32$) пациентов ОГ и 16% ($n = 4$) пациентов КГ ($p < 0,05$). Концентрация ХС-ЛПВП ниже допустимых значений выявлены у $70,5 \%$ ($n = 24$) пациентов ОГ и 24% ($n = 6$) пациентов КГ ($p < 0,05$). Холестериновый коэффициент атерогенности рассчитан по формуле:

$$K_{ХС} = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП} - \text{ХС}) / \text{ЛПВП} - \text{ХС}$$

$K_{ХС}$ практически отражает отношение атерогенных липопротеинов к содержанию антиатерогенных

Таблица 1

Показатель (Ме (25 %; 75 %))	ОГ (пациенты с СОАС тяжелой степени, n = 34)	КГ (пациенты с неосложненным храпом, n = 25)	Уровень значимости p
Окружность талии, см	111,7 (104,5; 124,6)	84,5(76; 89,5)	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м^2	32,7 (28,5;34,9)	28,3 (26,4; 30,1)	< 0,05
САД, мм рт ст	142 (129;157)	129 (117; 134)	< 0,05
ДАД, мм рт ст	93 (76;104,5)	82 (71; 89)	< 0,05

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови пациентов исследуемых групп

Диагностический тест	ОГ (пациенты с СОАС тяжелой степени, n = 34)	КГ (пациенты с неосложненным храпом n = 25)	Уровень значимости p
Холестерол общий (норма 3,6–5,2 ммоль/л)	6,0 (4,9; 6,8)	5,1 (3,66; 6,02)	< 0,05
Триацилглицерины (0,4–1,7 ммоль/л)	2,3 (1,70; 2,80)	1,3 (0,66; 2,04)	< 0,05
ЛПВП (более 1.30 ммоль/л)	1,25 (1,11; 1,35)	1,33 (1,22; 1,38)	< 0,05
ЛПНП (норма до 3,37 ммоль/л)	4,53 (3,29; 5,30)	3,23 (3,13; 3,41)	< 0,05
КА (до 60 лет норма до 3,5)	3,83 (2,98; 4,59)	3,1 (2,21; 3,89)	< 0,05
Глюкоза (4,1–5,5 ммоль/л)	6,00 (4,96; 6,70)	5,05 (4,68; 5,67)	< 0,05
АЛТ (норма 4–36 Ед/л)	44 (23; 52)	27 (16; 41)	< 0,05
АСТ (норма 8–33 Ед/л)	49 (19; 58)	30 (11; 42)	< 0,05
hsCRP (норма 0–0,5 мг/л)	0,61 (0,30; 0,87)	0,21 (0,12; 0,42)	< 0,05

липопротеинов, представляя, таким образом, благоприятное и неблагоприятное сочетание липопротеинов с точки зрения риска развития ИБС и атеросклероза [5].

В ходе исследования определены уровни аминотрансфераз в сыворотке крови пациентов. Выявлено, что удельный вес пациентов основной группы с уровнем АЛАТ и АСАТ выше нормы составил 32 % ($n = 11$) и 35 % ($n = 12$) соответственно, у пациентов контрольной группы повышения активности аминотрансфераз не выявлено ($p < 0,05$). Лабораторные данные указывают на поражение клеток печени, характерное для стеатогепатоза, сопровождающего МС.

При сравнительном анализе данных биохимического исследования сыворотки крови установлено, что удельный вес пациентов основной группы с уровнем **hsCRP выше нормы и составил 61,7 %** ($n = 21$), что свидетельствует о вялотекущем воспалении. В результате многочисленных исследований выявлено, что **hsCRP имеет прогностическое значение** при оценке риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5]. У пациентов контрольной группы повышения данного показателя не обнаружено ($p > 0,05$).

Проанализированы данные об уровне глюкозы в сыворотке крови. Установлено, что удельный вес пациентов основной группы с уровнем глюкозы крови натощак выше 5,5 ммоль/л составил 67 % ($n = 22$), среди пациентов контрольной группы повышение концентрации данного показателя обнаружено у 8 % ($p < 0,05$). Однако повышенная концентрация глюкозы натощак не всегда свидетельствует о наличии сахарного диабета. Для уточнения диагноза у пациентов с гипергликемией необходимо проведение ряда дополнительных исследований: тест толерантности к глюкозе, инсулин, проинсулин и др.

У 67 % пациентов с СОАС тяжелой степени при увеличении ОТ присутствуют 2 (и/или более) дополнительных критерия, что свидетельствует о наличии у них МС, который может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что определяет приоритетные направления терапии в каждом конкретном случае.

Таким образом, в результате выполненного исследования у 67 % пациентов с obstructивным апноэ во сне тяжелой степени выявлены признаки метаболического синдрома: увеличение окружности талии, повышение концентрации холесте-

рина, триацилглицеринов и липопротеинов низкой плотности; снижение липопротеинов высокой плотности с увеличенным холестериновым коэффициентом атерогенности, повышение концентрации глюкозы крови натощак, **hsCRP, цифр систолического и диастолического артериального давления**, что является факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Увеличение уровня глюкозы крови натощак свидетельствует о необходимости дальнейшего диагностического поиска с проведением глюкозотолерантного теста, определения инсулина, проинсулина и других тестов.

Наличие у пациентов с СОАС сопутствующего МС диктует необходимость выполнения предоперационной подготовки с коррекцией выявленных патологических нарушений перед выполнением хирургического лечения (при наличии показаний).

Литература

1. *Ерошина, В. А.* Диагностика и течение синдрома obstructивного апноэ сна: учебное пособие / В. А. Ерошина, Р. В. Бузунов. – М., 1999. – 29 с.
2. *Жернакова, Ю. В., Чазова И. Е.* Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Системные гипертензии. – 2014. – № 11 (2). – С. 36–42. DOI: 10.26442/2075-082X_11.2.36-42.
3. *Затолока, Н. В.* Влияние тяжести синдрома obstructивного апноэ сна на биохимические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / Н. В. Затолока, А. Г. Булгак, Е. С. Тарасик // Кардиология в Беларуси. – 2016. – № 6. – С. 841–843.
4. *Камышников, В. С.* Лабораторная диагностика в клинической практике врача: учеб. пос. / В. С. Камышников. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2018. – 632 с.: ил.
5. *Кишкун, А. А.* Клиническая лабораторная диагностика: учеб. пос. / А. А. Кишкун. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1000 с.: ил.
6. *Метаболический синдром у пациентов с синдромом obstructивного апноэ сна: материалы 1 международного конгресса кардиологов и терапевтов., 12–13 мая 2016 / Минск. гос. мед. ун-т; редкол.: Н. П. Митьковская и [др.]. – Минск, 2016. – С. 160–166.*
7. *Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В. С. Камышникова.* – 9-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 736 с.: ил.
8. *Новые технологии в решении проблемы патологии голоса, слуха и речи: материалы Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов, посвящ. 50-летию кафедры оториноларингологии УО «ГрГМУ» 19–20 мая 2011 г. / Гродно. гос. мед. ун-т; редкол.: О. Г. Хоров. – Гродно, 2011. – С. 144–146.*
9. *Ткаченко, Л. И.* Роль системного воспаления в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического син-

дрома у больных хроническим гепатитом С / Л. И. Ткаченко, В. В. Малеев // Терапевт. арх. – 2018. – № 11. – С. 24–30.

10. *Doyle, S. L. Obesity and post-operative complications in patients undergoing non-bariatric surgery / S. L. Doyle, J. Lysaght, J. V. Reynolds // Obes Rev. – 2010. – Vol. 11, № 12. – P. 875–886.*

11. *Exercise, obesity, and cutaneous wound healing: evidence from rodent and human studies / B. D. Pence [et al.] // Adv Wound Care (New Rochelle). – 2014. – № 3. – P. 71–79.*

12. *Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue / K. A. Harford [et al.] // Proc Nutr Soc. – 2011. – Vol. 70, № 4. – P. 408–417.*

13. *Impact of tight glucose control on postoperative infection rates and wound healing in cardiac surgery*

patients / K. L. Patel [et al.] // J. Wound Ostomy Continence Nurs. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 397–404.

14. *Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep without diabetes / I. H. Iftikhar [et al.] // Ann Am Thoracic Soc. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 115–120.*

15. *Obesity and surgical wound healing: a current review / Y. N. Pierpont [et al.] // ISRN Obes. – 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/638936>.*

16. *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance / M. Sm. Ip [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 670–676.*

17. *Wilcox, I. «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease / I. Wilcox [et al.] // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 25–S28.*

Поступила 26.08.2019 г.