

ПОКАЗАТЕЛИ ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**А.В. Яковлев^{1,2}, А.Н. Вергазова¹, Н.А. Андриюшина¹, Л.П. Плуталова¹,
Н.Ф. Яковлева², О.Д. Рымар³**¹НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52³ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Целью исследования было изучение связи обструктивных нарушений дыхания во сне и ряда параметров липидного обмена у пациентов с ожирением. В исследовании приняли участие 66 пациентов с диагностированным синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и ожирением (индекс массы тела $\geq 30,0$ кг/м²). В результате проведенного исследования получены более высокие средние значения триглицеридов (ТГ), а также холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с тяжелой формой СОАС. При оценке полученных данных обнаружена корреляция значений ТГ и ХС ЛПНП с признаками гиперактивации симпатического отдела нервной системы – показателями вариабельности сердечного ритма и циркадного индекса по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, дислипидемия, холестерин, триглицериды, вариабельность сердечного ритма.

По результатам ряда крупных исследований, завершившихся в последние годы, формируется растущее осознание того, что синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) связан с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [1–5]. Также активно ведутся исследования по изучению связей обструктивных нарушений дыхания во сне с системным атеросклерозом. Накопленные данные свидетельствуют о роли СОАС как фактора риска коронарного атеросклероза [6, 7]. К основным патогенетическим факторам атерогенеза относят

дислипидемию, системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [8]. Накоплены многочисленные данные об усугублении этих патогенетических механизмов на фоне СОАС. Известны провоспалительные эффекты СОАС: активация цитокинов, участвующих в процессах воспаления, увеличение уровня С-реактивного белка. По данным ряда исследований обнаружены связи обструктивных нарушений дыхания во сне с параметрами липидного профиля, метаболизмом жировой ткани, формированием инсулинорезистентности,

Яковлев Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим центром НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», доцент кафедры терапии, гематологии и гемотрансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей НГМУ, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

Вергазова Ася Николаевна – зав. эндокринологическим отделением, e-mail: asya_1402@mail.ru

Андриюшина Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, зам. директора по терапии, e-mail: natandrcard@mail.ru

Плуталова Лариса Петровна – зам. директора по лечебной работе

Яковлева Наталья Фаритовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, e-mail: yakovlevanf@ya.ru

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orymar23@gmail.com

© Яковлев А.В., Вергазова А.Н., Андриюшина Н.А., Плуталова Л.П., Яковлева Н.Ф., Рымар О.Д., 2014

развитием сахарного диабета [9–11]. Вместе с тем детали и механизм атерогенных сдвигов липидного профиля при СОАС окончательно не ясны. К вероятным патогенетическим механизмам относят окислительный стресс на фоне процессов гипоксии–реоксигенации и гиперактивацию симпатического отдела нервной системы [11–13].

Целью нашего исследования явилось изучение некоторых липидных показателей крови у пациентов с ожирением и обструктивными нарушениями дыхания во сне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД». Набор больных осуществлялся с февраля по август 2014 г. Исследование одобрено заседанием Комитета по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России № 58 от 26.11.2013. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: мужчины с ожирением и индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 5 в час. Критерии исключения: женский пол, возраст менее 25 и более 65 лет, такие заболевания и состояния, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, болезни крови, хронический алкоголизм, наркозависимость, хроническая печеночная и почечная недостаточность, острые воспалительные, а также хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, психические расстройства и отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводили сбор анамнеза, анкетирование (анкета субъективной оценки сна, шкала дневной сонливости по Эпворт [13]), антропометрию (рост, вес, окружность талии (ОТ)). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.): ИМТ 18,5–24,9 кг/м² – нормальная масса тела, ИМТ 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, ИМТ 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения, ИМТ 35–39,9 кг/м² – II степень и ИМТ ≥40 кг/м² – III степень. ИМТ ≥30 кг/м² – лица с ожирением.

Всем пациентам выполнены суточное мониторирование ЭКГ и кардиореспираторный мониторинг ночного сна с помощью диагностической системы «Кардиотехника – 3-04-Р(Н)» (производство «Инкарт», Россия) с оценкой ИАГ в ночной период времени. В качестве показателей активности симпатического отдела нервной системы в ночной период оценивались суточная

вариабельность сердечного ритма и циркадный индекс (ЦИ). Синдром обструктивного апноэ во сне определялся по результатам кардиореспираторного мониторирования ночного сна в соответствии с Рекомендациями Американского колледжа терапевтов (при индексе апноэ/гипопноэ ≥ 5 в час) [13]. Для выявления артериальной гипертензии всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью диагностической системы «Shiller BR-102», при этом оценивался уровень среднего суточного АД.

Определение биохимических показателей (уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы) проводили с помощью полного селективного биохимического анализатора «Konelab» производства «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5)$ мг/дл.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета SPSS. Для оценки различий между группами количественных данных с нормальным распределением применяли *t*-критерий Стьюдента (для двух независимых групп). Корреляцию признаков оценивали при расчете коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 148 мужчин с ожирением. По данным литературы ожирение предрасполагает к СОАС и вносит свой вклад в рост распространенности СОАС во всем мире из-за продолжающейся эпидемии ожирения [14–17]. У пациентов с метаболическим синдромом распространенность от умеренного до тяжелого СОАС очень высока (~ 60 %). В этой популяции СОАС независимо ассоциируется с повышенным уровнем глюкозы и триглицеридов, а также маркеров воспаления, артериальной жесткостью и атеросклерозом [12–15]. В нашей работе по данным проведенного обследования у 66 человек диагностирован синдром обструктивного апноэ во сне. В зависимости от выраженности обструктивных нарушений дыхания во сне пациенты были распределены на две группы. В первую включены 34 пациента с признаками СОАС легкой и средней степени тяжести (ИАГ < 30 в час), во вторую – 32 пациента с СОАС тяжелой степени

(ИАГ > 30 в час). При этом в обеих группах не было достоверного различия по ИМТ ($32,7 \pm 0,4$ кг/м² – в первой группе и $33,3 \pm 0,4$ кг/м² – во второй), ОТ ($103,5 \pm 2,25$ см – в первой группе и $104,3 \pm 3,15$ см – во второй) и уровню АД_{ср} ($111,2 \pm 10,3$ мм рт. ст. – в первой группе и $125,4 \pm 11,8$ мм рт. ст. – во второй). Сравнимые группы были также сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, достоверно не различались по числу курильщиков (84,3 % в первой и 85,2 % во второй группе) и употребляющих алкоголь (более 100 мл крепких напитков в неделю употребляли 67,7 % в первой группе и 71,3 % – во второй).

Показатели средних значений исследуемых параметров в группе легкого и среднетяжелого СОАС: ИАГ – $11,9 \pm 0,65$ в час, ХС ЛПНП – $3,1 \pm 0,31$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $0,97 \pm 0,05$ ммоль/л, ТГ – $1,99 \pm 0,17$ ммоль/л, ОХС – $5,2 \pm 0,35$ ммоль/л, вариабельность сердечного ритма (по SDNN) – 248 ± 12 мс, ЦИ = 1,26.

Распределение исследуемых параметров в группе с тяжелым СОАС: ИАГ – $34,7 \pm 1,6$ в час, ХС ЛПНП – $3,98 \pm 0,16$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $0,89 \pm 0,04$ ммоль/л, ТГ – $2,78 \pm 0,3$ ммоль/л, ОХС – $5,66 \pm 0,24$ ммоль/л, вариабельность сердечного ритма (по SDNN) 165 ± 18 мс, ЦИ = 1,12.

При анализе исследуемых параметров в группе пациентов, страдающих тяжелой формой синдрома СОАС, средние уровни ТГ и ХС ЛПНП выше, чем в группе с синдромом апноэ легкой и среднетяжелой формами ($p < 0,05$), достоверных отличий по уровню ОХС и ХС ЛПВП между двумя группами зафиксировано не было.

По данным литературы гиперлипидемия при прерывистой гипоксии происходит, по крайней мере частично, за счет активации транскрипционного фактора стерол регуляторного элемент-связывающего белка-1 (SREBP-1) и важного фермента для биосинтеза триглицеридов и фосфолипидов стеароил-КоА десатуразы-1. Кроме того, прерывистая гипоксия может регулировать SREBP-1 и стеароил-КоА десатуразу-1 с помощью фактора транскрипции – гипоксией индуцируемый фактор 1. В отличие от этого ключевые гены, участвующие в биосинтезе холестерина, SREBP-2 и 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктаза, не подвержены воздействию прерывистой гипоксии [6, 11]. В настоящее время нет убедительных доказательств о влиянии СОАС на дислипидемию. Несколько кросс-секционных исследований позволяют предположить, что СОАС независимо связан с повышенным уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, в то время как другие исследователи сообщают об отсутствии таких данных. Некоторые нерандомизированные и рандомизированные исследова-

ния показывают, что лечение СОАС с постоянным положительным давлением в дыхательных путях может иметь благоприятное влияние на липидный профиль. Тем не менее, как отмечают многие авторы, роль СОАС в причинности дислипидемии еще предстоит установить.

В нашей работе анализ суточного мониторинга ЭКГ показал достоверное снижение вариабельности сердечного ритма и циркадного индекса в группе с тяжелым СОАС ($p < 0,05$). В группе пациентов с тяжелым СОАС в ходе корреляционного анализа выявлена положительная связь значений ТГ с вариабельностью сердечного ритма ($r = 0,356$, $p < 0,05$), а также ТГ с ЦИ ($r = 0,427$, $p < 0,05$). Достоверными в этой группе оказались и корреляционные связи между значениями ХС ЛПНП и вариабельностью ритма сердца ($r = 0,458$, $p < 0,05$), а также между ХС ЛПНП и ЦИ ($r = 0,389$, $p < 0,05$).

Выявленные в проведенном исследовании атерогенные сдвиги в липидном профиле у пациентов с более тяжелыми формами СОАС соответствуют некоторым данным литературы и свидетельствуют о наличии связей хронической ночной гипоксемии, обусловленной СОАС, с такими компонентами метаболического синдрома, как ожирение, показатели ТГ и ХС ЛПНП, глюкоза крови [18]. Отмеченные корреляции показателей липидного обмена с признаками гиперактивности симпатической нервной системы при СОАС нуждаются в дальнейшем исследовании. Последние данные литературы показали, что суррогатные маркеры сердечно-сосудистого риска, в том числе симпатическая активация, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, значительно увеличены у пациентов с ожирением и СОАС против тех, у кого нет СОАС, предполагая, что СОАС не просто эпифеномен ожирения. Кроме того, выводы из работ на животных моделях и у больных с СОАС показывают, что прерывистая гипоксия усугубляет метаболические нарушения у обследованных с ожирением, увеличивая резистентность к инсулину и неалкогольную жировую болезнь печени [6, 12]. Недавнее рандомизированное, контролируемое, перекрестное исследование показало, что эффективное лечение СОАС с постоянным положительным давлением в дыхательных путях в течение трех месяцев значительно снизило показатели нескольких компонентов метаболического синдрома, в том числе артериального давления, триглицеридов и висцерального жира [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие об атеро-

генных сдвигах липидного профиля крови (повышенные уровни ХС ЛПНП и ТГ) у пациентов с выраженными обструктивными нарушениями дыхания во сне. Данные изменения отражают наряду с развитием артериальной гипертензии и формированием инсулинорезистентности один из этапов формирования метаболического синдрома у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Достоверных ассоциаций значений ОХС и ХС ЛПВП с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне не выявлено, что требует дальнейшего исследования. Снижение вариабельности сердечного ритма и ЦИ в группе с тяжелой формой СОАС, вероятно, отражают гиперактивацию симпатического отдела нервной системы, характерную для этого вида расстройств дыхания. В нашем исследовании выявлены корреляционные связи ТГ и ХС ЛПНП с параметрами суточного мониторирования ЭКГ, отражающие возможную роль гиперактивации симпатической нервной системы в инициации начальных этапов атерогенеза у больных с СОАС. Более подробное дальнейшее исследование данных ассоциаций может способствовать выделению группы повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне с проведением более активных лечебных и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Jose M., Marin, Santiago J Carrizo.** Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1046–1053.
2. **Parish J.M., Somers V.K.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // *Mayo Clin. Proc.* 2004. Vol. 79, N 8. P. 1036–1046.
3. **McNicholas W.T., Bousignore M.R.** Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 156–178.
4. **Gilat H., Vinker S., Buda I., Soudry E., Shani M., Bachar G.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93, N 9. P. 1–5.
5. **Khayat R., Patt B., Hayes D.** Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part 1: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease // *Heart Fail Rev.* 2009. Vol. 14. P. 143–153.
6. **Drager L.F., Jun. J., Polotsky V.Y.** Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis // *Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17. P. 161–165.
7. **Weinreich G., Wessendorf T., Erdmann T. et al.** Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 231, N 2. P. 191–197.
8. **Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.И. и др.** Вопросы атерогенеза. Новосибирск: Ротапринт СНИИГГиМСа, 2005. 371 с.
9. **Goff D.C., Lloyd-Jones D.M.** 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2013. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
10. **Jamie C.M., Lam S.M.** An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome // *Curr. Opinion in Pulmonary Medicine*. 2007. N 13. P. 484–489.
11. **Esra Tasali, Mary S.M.** Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome // *Proc. Thorac. Soc.* 2008. Vol. 5. P. 207–217.
12. **Drager L.F., Togeiro S.M., Polotsky V.Y., Lorenz-Filho G.** Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 7. P. 569–576.
13. **Qasee A., Dallas P. et al.** Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Ann. Int. Med.* 2014. V. 161. P. 210–220.
14. **Lindberg E.** Epidemiology of OSA // *Eur. Respir. Mon.* 2010. P. 51–68.
15. **Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В.** Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // *Ожирение и метаболизм*. 2010. № 1. С. 3–4.
16. **Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А.** Жировая ткань как эндокринный орган // *Там же*. 2006. № 1. С. 7–11.
17. **Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В.** Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей: прак. руководство для врачей. М., 2013. 124 с.
18. **Wen Bun Leong, Teresa Arora, David Jenkinson, Ajit Thomas, Vikas Punamiya, Dev Banerjee, Shahrud Taheri.** The Prevalence and Severity of Obstructive Sleep Apnea in Severe Obesity: The Impact of Ethnicity // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9, № 9. P. 853–858.

ANALYSIS OF SOME BIOMARKERS OF DYSLIPIDEMIA IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND OBESE PATIENTS

**A.V. Yakovlev^{1,2}, A.N. Vergazova¹, N.A. Andryushina¹, L.P. Plutalova¹,
N.F. Yakovleva², O.D. Rymar³**

¹*«RR» OJSK, Railway Clinical Hospital on the Station «Novosibirsk-Glavnyi»
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky spusk, 2A*

²*Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

³*Research Institute of Internal and Preventive Medicine SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The aim of this study was to examine the relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and the biomarkers of dyslipidemia in obese patients. 66 patients diagnosed with OSA and obesity (Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) were enrolled. The study demonstrated higher level of total cholesterol and low-density lipoproteins in patients with severe OSA. There was further significant correlation between elevated levels of triglycerides and low-density lipoproteins and symptoms of hyperactivity of the sympathetic nervous system such as reduced heart rate variability and circadian index according to the daily ECG monitoring.

Keywords: dyslipidemia, obesity, obstructive sleep apnea, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins.

Статья поступила 10 декабря 2014 г.