

## Влияние терапии постоянным положительным давлением на показатели углеводного и липидного обменов у больных с синдромом Z

Р.А. Галяви, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК Росздрава. Москва, Россия

## Continuous positive airway pressure therapy and carbohydrate and lipid metabolism in patients with Z syndrome

R.A. Galyavi, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить влияние терапии постоянным положительным давлением (CPAP-терапии) на показатели углеводного и липидного обменов у больных с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

**Материал и методы.** В исследование были включены 62 пациента с МС, 20 женщин и 42 мужчины в возрасте 39-66 лет (средний возраст –  $52,4 \pm 7,6$ ). 15 пациентов без СОАС составили контрольную группу, у 47 (основная группа) был диагностирован СОАС различной степени тяжести. 11 пациентов основной группы в течение 12 недель находились на CPAP-терапии. До начала исследования и через 12 недель использования CPAP-терапии у пациентов проводили антропометрическое обследование: рост, массы тела (МТ), объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), определение индекса МТ (ИМТ); биохимическое исследование крови: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, пероральный тест толерантности к глюкозе; определяли уровень лептина, резистина и адипонектина; использовали суточное мониторирование артериального давления.

**Результаты.** Показатели МТ, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС снизились, но недостоверно. Уровень ХС ЛВП повысился с  $0,99 \pm 0,2$  ммоль/л до  $1,12 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Концентрация ТГ уменьшилась с  $4,18 \pm 3,3$  ммоль/л до  $2,31 \pm 1,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание глюкозы натощак снизилось с  $5,8 \pm 0,8$  ммоль/л до  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и после нагрузки с  $8,3 \pm 1,8$  ммоль/л до  $6,5 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровни адипоцитокінов достоверно улучшались: концентрация лептина снизилась с  $15,14 \pm 4,6$  до  $11,17 \pm 5,2$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); резистин уменьшился с  $3,02 \pm 0,87$  до  $2,5 \pm 0,51$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); уровень адипонектина повысился с  $2,44 \pm 0,6$  до  $3,34 \pm 0,9$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Эффективная CPAP-терапия достоверно улучшает метаболические показатели у больных МС с СОАС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, лептин, резистин, адипонектин, CPAP-терапия.

**Aim.** To examine continuous positive airway pressure (CPAP) therapy effects on carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome (MS) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

**Material and methods.** The study involved 62 MS patients: 20 females and 42 males, aged 39-66 years (mean age  $52.4 \pm 7.6$  years). Control group included 15 patients without OSAS, another 47 had OSAS of varying severity (main group). CPAP therapy was administered to 11 OSAS patients for 12 weeks. At baseline and 12 weeks later, height, body weight (BW), waist and hips circumference (WC, HC) were measured, with body mass index calculation (BMI); levels of total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein (HDL) CH, triglycerides (TG), glucose, leptin, resistin, adiponectin were assessed; glucose tolerance test and 24-hour blood pressure (BP) monitoring were performed.

**Results.** BW, BMI, WC, WC/HC, TCH decrease wasn't statistically significant. HDL CH level increased from  $0.99 \pm 0.2$  to  $1.12 \pm 0.1$  mmol/l ( $p < 0.05$ ). TG concentration decreased from  $4.18 \pm 3.3$  to  $2.31 \pm 1.2$  mmol/l ( $p < 0.05$ ). Fasting glucose level fell from  $5.8 \pm 0.8$  to  $5.3 \pm 0.3$  mmol/l ( $p < 0.05$ ), and after glucose load test – from  $8.3 \pm 1.8$  to  $6.5 \pm 1.9$  mmol/l ( $p < 0.05$ ). Adipocytokine levels significantly improved: leptin level decreased from  $15.14 \pm 4.6$  to

11.17±5.2 ng/ml ( $p<0.05$ ); resistin concentration – from 3.02±0.87 to 2.5±0.51 ng/ml ( $p<0.05$ ), and adiponectin level increased from 2.44±0.6 to 3.34±0.9 ng/ml ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Effective CPAP therapy significantly improved metabolic parameters in patients with MS and OSAS.

**Key words:** Metabolic syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, leptin, resistin, adiponectin, CPAP therapy.

## Введение

Избыточный вес является основной опасностью для здоровья, фактором риска (ФР) смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как для мужчин, так и для женщин всех возрастных групп [1].

Сочетание центрального ожирения с нарушениями углеводного и липидного обменов и артериальной гипертензии (АГ) выделяют как самостоятельный синдром. Этот синдром известен в литературе под названием «метаболический синдром» (МС).

В случае сочетания МС с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) принято говорить о синдроме Z.

Ожирение – основной ФР для СОАС, имеющегося у 50% тучных людей [2,3].

Японскими исследователями выявлена взаимосвязь между уровнем висцеральной жировой ткани и наличием СОАС у тучных пациентов. Их данные показывают, что накопление висцеральной жировой ткани является важным ФР для развития СОАС у тучных пациентов [4].

Избыточный вес, вероятно, влияет на дыхание различными способами, включая изменения в структуре верхних дыхательных путей (измененная геометрия) или функции (увеличенный коллапс) [5,6].

СОАС – патологическое состояние, характеризующееся наличием периодически возникающих эпизодов апноэ и гипопноэ, поэтому более правильным было бы название «синдром обструктивных апноэ – гипопноэ», но такой термин практически не используется. Под апноэ подразумевается прерывание воздушного потока > 10 секунд

Количественным параметром оценки степени выраженности СОАС являются индекс апноэ – гипопноэ (ИАГ) и индекс апноэ (ИА), определяющийся числом эпизодов апноэ и гипопноэ, либо только апноэ за час сна. Верхней границей нормы считается ИА = 5 или ИАГ (иначе называемый индексом дыхательных расстройств) = 5.

Диагностика СОАС основана, прежде всего, на характерной клинической картине – на-

личии храпа, избыточной дневной сонливости, ожирения.

Заподозрить у пациента СОАС возможно при наличии трех и более признаков, приведенных ниже: указания на остановки дыхания, громкий или прерывистый храп; повышенная дневная сонливость; учащенное ночное мочеиспускание; длительное нарушение ночного сна продолжительностью >6 месяцев; АГ (особенно ночная и утренняя); ожирение 2-4 степени.

Если, исходя из полученных данных, можно предположить наличие СОАС, проводится полисомнографическое исследование, которое включает в себя запись следующих параметров в течение всего периода сна: электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной миограммы, миограммы с передних большеберцовых мышц, ороназального потока, грудных и брюшных дыхательных движений, положения пациента, сатурации крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ), наличия храпа.

Критериями степени тяжести служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС: легкое течение при 5-15 приступах в час; течение средней тяжести при 15-30 приступах; тяжелое течение при > 30 приступов. На степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Жировая ткань все чаще и чаще рассматривается как активный эндокринный орган с высокой метаболической активностью. Адипоциты производят и секретируют несколько белков – адипоцитокинов, которые действуют как истинные гормоны.

Наиболее изученным адипоцитокином в настоящее время является лептин. Важную роль в развитии ожирения играют изменения уровня лептина [7-9]. Этот гормон производится преимущественно адипоцитами висцеральной жировой ткани. Уровень лептина увеличивается достоверно с повышением ее массы. 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. Лептин тормозит синтез гипоталамического нейропептида Y (NPY), сильного стимулятора аппетита, способствующего увеличению массы висцерального жира [10,11]. Повышенная концентрация лептина оказывает существенное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось с вовлечением периферических эндокринных желез – коры надпочечников и щитовидной железы. Лептин также воздействует на периферические ткани. Он непосредственно тормозит внутриклеточное образование липидов путем уменьшения синтеза жирных кислот (ЖК) и триглицеридов (ТГ), а также увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) [12]. Наиболее тучные пациенты имеют высокий уровень циркулирующего лептина. Повышение секреции лептина при ожирении, очевидно, не способствует регуляции аппетита. Вероятно, при ожирении снижается чувствительность гипоталамических центров к лептину и развивается лептинорезистентность [13].

Другим гормоном жировой ткани, играющим важную роль при ожирении, является адипонектин. Он улучшает чувствительность ткани к инсулину и уменьшает сосудистое воспаление [14,15]. Уровень сывороточного адипонектина снижается у тучных пациентов и увеличивается после уменьшения веса. Гипоадипонектиемия может вносить вклад в развитие инсулинорезистентности (ИР) и ускорение атерогенеза, связанных с ожирением [16].

Наименее изученным адипоцитокинном является резистин. Начальные исследования на мышцах позволили предположить, что резистин связан с ожирением и участвует в патогенезе ИР [17]. Однако, результаты исследований с участием людей противоречивы. Некоторые исследователи не сумели найти достоверных различий в уровне резистина у тучных пациентов по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (МТ) [18]. Другие обнаружили выраженное увеличение резистина у больных с избыточной МТ, но без корреляции с весом, индексом МТ (ИМТ) и ИР [19]. Отсутствует всякая информация относительно его возможных изменений после потери веса.

Сегодня существует мнение, что СОАС важный ФР АГ, независимый от избыточной МТ и других сопутствующих факторов.

Эпизоды апноэ и гипопноэ во время сна являются причинами острых гемодинамических реакций, которые проявляются сначала снижением артериального давления (АД) с последующим устойчивым повышением систолического АД (САД) на 20-40 мм рт.ст. в конце эпизода апноэ. Ночные эпизоды гипоксии, фрагментация сна и резкое колебание внутригрудного давления при СОАС могут привести к постоянному повышению АД через патофизиологические механизмы, которые включают хронически повышенную симпатическую активность, изменение функции барорецепторов, сердечно-сосудистое ремоделирование, а также повышение уровня альдостерона и других вазоактивных гормонов [20,21]. Эти изменения АД резко угнетаются с возобновлением дыхания [22]. Таким образом, СОАС связан с циклическими перепадами активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и АД.

Апноэ сна считается обычным явлением у пациентов с АГ [23] и, наоборот, среди пациентов с СОАС широко распространена АГ [24].

Наиболее значимым методом лечения СОАС, помимо коррекции веса, является использование постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях (CPAP-терапия от англ. CPAP – Continuous Positive Airway Pressure). Суть метода заключается в создании положительного давления, что препятствует обструкции.

CPAP-терапия заключается в подаче через специальную маску воздуха под давлением. Принцип метода сводится к расширению воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, что препятствует их спадению.

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку воздушный поток под давлением от 4,0 до 20 см водного столба.

Цель настоящей работы – изучить влияние СОАС на метаболические показатели, а также оценить возможный положительный эффект от применения CPAP-терапии.

## Материал и методы

До начала исследования и через 12 недель использования CPAP-терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальное и антропометрическое обследование: измерение роста, МТ, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), ИМТ. Определяли в крови общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП),

ТГ, глюкозу, выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и определяли уровни лептина, резистина и адипонектина, а также измеряли АД клиническим методом Короткова, использовали суточное мониторирование АД (СМАД).

Критериями исключения из исследования являлись: острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес.; стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; почечная, печеночная и сердечная недостаточность; сахарный диабет (СД) 1 типа, СД 2 типа в стадии декомпенсации, СД 2 типа, требующий инсулинотерапии.

Для оценки абдоминального типа ожирения (АО) определяли отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). ИМТ рассчитывался по формуле Кетле как отношение МТ (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Значение ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> считалось показателем нормальной МТ, а ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> – критерием диагностики ожирения, промежуточные значения рассматривались как показатель избыточной МТ.

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. СМАД выполняли исходно всем пациентам и через 12 сеансов СРАР-терапии с использованием аппарата «SpaceLabs 90207» (США) в течение 24 часов с 20-минутным интервалом в дневное и 30-минутным в ночное время. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч (САД<sub>24</sub>, ДАД<sub>24</sub>), день (САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub>) и ночь (САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>); о выраженности суточного профиля (СП) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД (в %).

Для оценки толерантности к глюкозе использовался стандартный ТТГ – определение уровня глюкозы в венозной крови натощак и через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы. Забор крови для лабораторных анализов производился из локтевой вены в период между 7 и 8 ч утра после 12-часового голодания. Определяли содержание ОХС, ХС ЛВП и ТГ общепринятыми методами на автоматическом анализаторе HITACHI 912 (Япония). Заборы крови производились до и после СРАР-терапии.

Для определения уровня адипоцитоклинов – лептина, резистина и адипонектина сыворотку получали путем центрифугирования. Уровни этих гормонов в нг/мл определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «B-Bridge» (США).

В исследование были включены 62 пациента с МС, из них 20 женщин и 42 мужчины в возрасте 39-66 лет (средний возраст – 52,4±7,6). Группу контроля составили 15 человек с МС без СОАС (ИАГ 3,4±1,2 эпизода в час). Основная группа согласно принятой классификации была разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести СОАС. 11 пациентов имели СОАС легкой степени – ИАГ 10,2±3,6 эпизодов в час, они составили 1 подгруппу; у 11 человек СОАС был средней степени – ИАГ 24,2±4,5 эпизодов, они вошли во 2 подгруппу. СОАС тяжелой степени был диагностирован у 25 больных – ИАГ 63,1±17,6 эпизодов в час, которые были включены в 3 подгруппу.

Всем больным рассчитывался ИМТ и отношение ОТ/ОБ В исследование были включены пациенты с ИМТ

> 30 кг/м<sup>2</sup> и ОТ/ОБ > 0,9 для мужчин и > 0,85 для женщин.

Все пациенты были подвергнуты полисомнографии для диагностики СОАС на аппарате EMBLA Flaga (Австралия) с регистрацией следующих показателей:

- электроэнцефалограмма (ЭЭГ);
- электроокулограмма (ЭОГ);
- подбородочная миограмма;
- миограмма передних большеберцовых мышц;
- измерение объемной скорости ороназального воздушного потока;
- регистрация дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки;
- регистрация положения исследуемого;
- определения насыщения крови кислородом (SaO<sub>2</sub>);
- регистрация ЧСС;
- ЭКГ;
- регистрация храпа.

11 пациентов в течение 12 недель находились на СРАР-терапии с использованием автоматических СРАР-аппаратов с увлажнителями. Все больные получали идентичную антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, которая не менялась за весь период наблюдения.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel 7.0 с помощью пакета программ (GraphPadInStat). Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа. Результаты представлены в виде М±STD, где М – выборочное среднее, STD – выборочное стандартное отклонение.

## Результаты исследований

По возрасту и росту группы достоверно не отличались. Контрольная группа и 3 подгруппа достоверно отличались между собой по МТ, ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ. В то время как со 2 подгруппой контрольная группа достоверно отличалась только по показателям МТ и ОТ/ОБ, а с 1 подгруппой группа контроля по данным показателям не отличалась (таблица 1).

Контрольная группа и 1 подгруппа достоверно отличались только по содержанию глюкозы в капиллярной крови через 2 часа после нагрузки 7,2±1,7 ммоль/л vs 8,5±2,8 ммоль/л. Пациенты 2 подгруппы также достоверно отличались по уровню глюкозы через 2 часа при ТТГ (9,0±1,8 ммоль/л). Пациенты 3 подгруппы достоверно отличались по уровню глюкозы через 2 часа при нагрузке (9,2±2,4 ммоль/л); по концентрации ХС ЛВП – 1,28±0,31 ммоль/л vs 1,09±0,22 ммоль/л; ТГ – 2,23±1,17 ммоль/л vs 3,59±2,48 ммоль/л; глюкозы капиллярной крови натощак – 5,7±0,8 ммоль/л vs 6,3±0,9 ммоль/л (таблица 2).

По уровням лептина и резистина основная и контрольная группы достоверно не различались. Их значения были следующими:

**Таблица 1**

Антропометрические данные у пациентов с МС по сравнению с пациентами с МС и СОАС различной степени тяжести

Показатель	контроль	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
ИАГ	3,4±1,2	10,2±3,6	24,2±4,5	63,1±17,6
Возраст, лет	50,3±7,2	51,8±9,0	49,8±8,0	53,8±6,7
Рост, см	168,1±10,0	169,2	174,2±8,6	172,5±5,8
Вес, кг	92,5±10,0	98±14,8	104,4±15,3*	109,6±16,4*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,8±3,3	34,2±4,1	34,3±3,6	36,8±4,7*
ОТ, см	111,7±11,9	113,9±9,1	115,0±11,7	122,7±9,1*
ОТ/ОБ	1,00±0,07	1,04±0,05	1,07±0,06*	1,13±0,05*

Примечание: \* - p<0,05.

лептин 16,84±10,36 нг/мл в группе контроля и 15,34±6,04 нг/мл в основной группе; резистин 3,21±0,84 нг/мл в группе контроля и 3,1±0,77 нг/мл в основной группе. По уровню же другого адипоцитокина – адипонектина – группы достоверно различались (p<0,05). В основной группе его содержание было достоверно ниже по сравнению с группой контроля – 3,1±1,22 нг/мл vs 4,14±1,08 нг/мл соответственно (таблица 3).

Таким образом, исходно группы не отличались по уровню лептина и резистина, а уровень адипонектина был достоверно ниже в основной группе.

**Влияние СРАР-терапии на основные показатели МС у пациентов с СОАС**

11 пациентов основной группы эффективно применяли СРАР-терапию, в результате

которой ИАГ достоверно снизился с 51,7±26 до 5,36±2,7 эпизодов в час. Показатели веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ОХС уменьшились, однако недостоверно. Уровень ОХС ЛВП повысился с 0,99±0,2 ммоль/л до 1,12±0,1 ммоль/л (p<0,05). Концентрация ТГ снизилась с 4,18±3,3 ммоль/л до 2,31±1,2 ммоль/л (p<0,05). Содержание глюкозы уменьшилось как натощак – с 5,8±0,8 ммоль/л до 5,3±0,3 ммоль/л (p<0,05), так на фоне ТТГ – с 8,3±1,8 ммоль/л до 6,5±1,9 ммоль/л (p<0,05). Уровни адипоцитокинов достоверно улучшались после 3-месячного использования СРАР-терапии: лептин снизился с 15,14±4,6 до 11,17±5,2 нг/мл (p<0,05); резистин уменьшился с 3,02±0,87 до 2,5±0,51 нг/мл (p<0,05); содержание же адипонектина наоборот повы-

**Таблица 2**

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с МС по сравнению с пациентами с МС и СОАС различной степени тяжести

Показатель	контроль	1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
ОХС, ммоль/л	6,13±0,92	5,69±0,73	6,21±1,01	6,15±1,38
ЛВП, ммоль/л	1,28±0,31	1,26±0,14	1,12±0,32	1,09±0,22*
ТГ, ммоль/л	2,23±1,19	2,16±0,8	2,4±1,29	3,59±2,48*
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,8	5,7±0,7	5,5±0,8	6,3±0,9*
Глюкоза 2 ч, ммоль/л	7,2±1,7	8,5±2,3*	9,0±1,8*	9,2±2,4*

Примечание: \* - p < 0,05.

**Таблица 3**

Показатели уровней адипоцитокинов у пациентов с МС в сравнении с пациентами с МС и СОАС

Показатель	Норма	основная группа	P
Лептин, нг/мл	16,84±10,36±	15,34±6,04	Нд
Адипонектин, нг/мл	4,14±1,08	3,10±1,22	<0,05
Резистин, нг/мл	3,21±0,84	3,1±0,77	Нд

Таблица 4

Показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с МС и СОАС исходно и после 12 недель СРАР-терапии

Показатель	До	После	P
ИАГ	51,7±26	5,4±2,7	<0,0001
МТ, кг	108,4±13	106±13	Нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,6±4	34,9±3,8	Нд
ОТ, см	119,3±5,5	117±6	Нд
ОТ/ОБ	1,10±0,1	1,08±0	Нд
ОХС, ммоль/л	5,75±1,2	5,3±0,8	Нд
ХС ЛВП, ммоль/л	0,99±0,2	1,12±0,1	<0,05
ТГ, ммоль/л	4,18±3,3	2,31±1,2	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,8	5,3±0,3	<0,05
Глюкоза 2 часа, ммоль/л	8,3±1,8	6,5±1,9	<0,05
Лептин, нг/мл	15,14±4,6	11,17±5,2	<0,05
Адипонектин, нг/мл	2,44±0,6	3,34±0,9	<0,05
Резистин, нг/мл	3,02±0,87	2,5±0,51	<0,05

силось с 2,44±0,6 до 3,34±0,9 нг/мл (p<0,05) (таблица 4).

При использовании больными СРАР-терапии в течение 3 месяцев САД в дневное и в ночное время имело лишь тенденцию к снижению, однако среднесуточное АД достоверно снижалось в целом по группе.

ДАД снижалось достоверно только в ночное время, что может быть связано с непосредственным влиянием СРАР-терапии, т.к. сопутствующая антигипертензивная терапия оставалась без изменений (таблица 5).

Таблица 5

АД у пациентов с МС и СОАС исходно и после 12 недель СРАР-терапии

САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	133,6±3,4	126,9±4,1	<0,05
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	134,3±3,3	128,3±4,2	Нд
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	129,0±3,9	123,9±5,6	Нд
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	80,8±1,6	76,2±1,7	Нд
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	82,5±1,7	78,8±2,2	Нд
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	77,4±2,2	71,0±2,5	<0,05

Был проведен корреляционный анализ между ИАГ и некоторыми из исследуемых параметров; получена достоверная прямая зависимость ИМТ от степени тяжести апноэ (r=0,363; p<0,05). При корреляционном анализе между липидами крови и ИАГ обнаружено, что с повышением ИАГ снижается концентрация ЛВП (r=-0,363; p<0,05). При изучении связи меж-

ду содержанием адипоцитокинов, в частности адипонектина, была выявлена аналогичная зависимость (r=-0,48; p<0,05).

### Обсуждение

В настоящем исследовании было выявлено снижение МТ, ИМТ и ОТ/ОБ при назначении СРАР-терапии в течение 3 месяцев. Однако разница между исходными показателями и показателями, полученными после лечения, статистически недостоверна. Отечественные авторы отметили существенное снижение МТ при использовании СРАР-терапии. Однако максимальное уменьшение отмечалось при комбинированном лечении – СРАР-терапия + медикаментозное снижение МТ [25]. Работа авторов не предусматривала применение препаратов для снижения МТ, а планировала оценить вклад СРАР-терапии в уменьшение МТ.

В работе была получена достоверная положительная динамика в снижении содержания глюкозы натощак и при ТТГ; одновременно уменьшался уровень ТГ и повышался ХС ЛВП. В зарубежной литературе данные противоречивы.

При определении содержания инсулина, С-пептида, глюкозы у 6 тучных мужчин с СОАС с частыми асфиксиями в течение двух ночей концентрации инсулина, С-пептида, глюкозы в первую ночь были одинаковыми по сравнению с концентрациями, полученными в следующую, когда пациенты получали эффективную СРАР-терапию. Не было значимых различий в

концентрациях инсулина, С-пептида, ночных профилях глюкозы [26]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) применение СРАР-терапии в течение 2 месяцев не способствовало существенному уменьшению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида у пациентов с СОАС.

Несколько исследований продемонстрировали снижение в плазме уровня лептина у пациентов с СОАС, которые использовали СРАР. По данным одних авторов, при назначении СРАР-терапии концентрация лептина снижается уже после первой ночи лечения [27]; другие нашли, что это происходит только после 3-4 дней лечения, хотя уменьшение центрального ожирения (без сокращения ИМТ) требовало 6 месяцев; также было продемонстрировано достоверное снижение висцеральной жировой ткани при использовании СРАР-терапии [28]. Отмечали первоначально высокие концентрации лептина у пациентов с СОАС по сравнению с лицами без апноэ, сопоставимые по ИМТ, которые снизились после 6 месяцев СРАР-терапии, при этом содержание ТГ уменьшилось, но уровни инсулина натощак и концентрация глюкозы не изменились [29]. Использование СРАР-терапии в течение 6 месяцев, способствовало значительному уменьшению концентрации лептина у пациентов с СОАС, но у пациентов, не получающих СРАР-терапию, она увеличилась; изменение уровня лептина происходило независимо от перемен в ИМТ и ИАГ [30].

В литературе имеется весьма незначительное количество работ, посвященных влиянию СРАР-терапии на содержание резистина и адипонектина. Одно из таких исследований было проведено немецкими исследователями. По их данным концентрации адипонектина и резистина не изменились при использовании СРАР-терапии в течение 3 и 2 месяцев, соответственно. Уровень же лептина также достоверно не менялся [31,32]. По показателям адипоцитокинов в настоящем исследовании получена положительная достоверная динамика. Уровни лептина и резистина снижались в результате лечения, а концентрация адипонектина повышалась. Это служит положительным моментом в плане снижения риска развития СД и возможных тромботических осложнений. В литературе встречаются данные о повышении уровня адипонектина и снижении резистина при уменьшении МТ. Более низкое содержание адипонектина на-

блюдается у пациентов с НТГ, оно коррелирует с концентрациями глюкозы натощак и при ТТГ. Уровень адипонектина положительно коррелирует с ХС ЛВП и отрицательно с концентрацией ТГ [33,34].

В ряде эпидемиологических исследований с различным дизайном были найдены положительные взаимосвязи между СОАС и АГ. В них строго сопоставлялись такие важные факторы как ожирение, возраст и пол. Однородность полученных положительных результатов показала, что СОАС должен рассматриваться как одна из причин вторичной АГ [45]. Была установлена существенная связь между ИАГ и АГ у 6132 мужчин и женщин, участвующих в Sleep Health Heart Study [46]. У 1069 пациентов, которым проводилась полисомнография, наблюдалось существенное линейное увеличение дневного АД с увеличением ИАГ [47]. В нескольких рандомизированных [35,36] и нерандомизированных [37,38], клинических исследованиях отсутствовало заключение об эффективности СРАР-терапии в отношении дневного снижения АД у пациентов с СОАС. Однако эти исследования имели серьезный недостаток в дизайне: большое количество пациентов были нормотониками во время пробуждения. Неудивительно, что влияние СРАР-терапии на дневное АД было несущественным. Только одно нерандомизированное исследование продемонстрировало эффективность СРАР-терапии у пациентов с СОАС, которые все имели АГ во время пробуждения. По мнению [39] лечение таких пациентов СРАР в течение 2 месяцев ведет к клинически существенному снижению ночного и дневного АД. В немногочисленных работах участвовали плацебо-контролируемые группы сравнения [35]. Среди исследований, где использовали плацебо, результаты также были противоречивы. Не было обнаружено никакого влияния после 6 недель СРАР-терапии на АД у 29 пациентов после лечения и у 25 плацебо пациентов с СОАС [40]. По данным китайских авторов больные, получавшие СРАР-терапию, сообщали об улучшении симптомов, но не было никакого изменения в уровнях АД после 3 месяцев СРАР-терапии [41].

По данным других авторов, были найдены положительные эффекты СРАР-терапии от незначительных до средних [36,42].

Назначение СРАР-терапии в течение 3 недель способствует снижению АД при неле-

ченной АГ с апноэ в ночное время, что, безусловно, свидетельствует о значении апноэ в развитии АГ [48]. В другой работе применение СРАР-терапии в течение 2 месяцев сопровождалось значительным уменьшением ночного и дневного САД, а уровень ДАД был значительно меньше в вечернее время [43]. Использование СРАР в течение 9 месяцев также способствовало достоверному уменьшению величины среднего АД [44].

СРАР-терапия у пациентов с СОАС, но без АГ, может понизить АД, особенно у пациентов с выраженной ночной десатурацией, однако снижение это незначительное [42]. В настоящей работе при назначении больным СРАР-терапии в течение 3 месяцев САД в дневное и в ночное время имело лишь тенденцию к снижению, однако среднесуточное АД достоверно снижалось в целом по группе. ДАД снижалось достоверно только в ночное время, что может быть обусловлено непосредственным влиянием СРАР-терапии, т.к. сопутствующая антигипертензивная

терапия оставалась без изменений за весь период наблюдения.

### Заключение

Бесспорно, что полученные в этой работе результаты требуют дальнейшего изучения. Однако изложенные данные позволили сделать некоторые выводы о влиянии СРАР-терапии на различные показатели у больных с МС и СОАС: у пациентов с синдромом Z отмечаются достоверно более выраженные нарушения в показателях углеводного и липидного обменов по сравнению с больными с МС без СОАС. Степень выраженности таких изменений находится в прямой зависимости от тяжести апноэ. Эффективная СРАР-терапия достоверно улучшает метаболические показатели у больных с МС и СОАС.

Пациенты с МС и СОАС должны получать комплексное лечение, включающее в себя диетические мероприятия, антигипертензивные препараты и СРАР-терапию для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
2. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1705-11.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
4. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241(1): 11-8.
5. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 435-52.
6. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19: 104-15.
7. Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
8. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-9.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
10. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274: 1704-7.
11. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
12. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-41.
13. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56(2 Pt 2): S38-46.
14. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
15. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
16. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
17. Bannerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001; 276: 25970-3.
18. Savage DB, Sewter CK, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-202.
19. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1-5.
20. Hedner J, Holger K, Yuksel Peker. Reduction of Sleep-disordered Breathing after Physostigmine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168: 1246-51.
21. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 388-97.
22. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: S529-31.
23. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190-5.
24. Gruenstein R, Wilcox I, Yang TS, et al. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1993; 17: 533-40.

25. Бузунов Р.В. Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Москва 2003.
26. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995; 18(3): 172-9.
27. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002; 57(5): 429-34.
28. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-12.
29. Ip M; Lam KSL; Chung-man Ho, et al. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
30. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 601-4.
31. Harsch IA, Keebnick C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome – the link to subclinical inflammations? *Med Sci Monit* 2004; 10(9): 510-6.
32. Harsch IA, Keebnick C, Wallaschofski H, et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004; 71: 580-6.
33. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
34. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4321-5.
35. Dimsdale JE, Jose SL, Judi Profant. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure A Placebo Trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-7.
36. Engleman HM, Gough K, Martin SE, et al. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers.” *Sleep* 1996; 19: 378-81.
37. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545-9.
38. Worsnop CJ, Pierce RJ, Naughton M. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S148-9.
39. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 241-7.
40. Barbe F, Mayorals LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
41. Ip M, Chung KF, Chan KN, et al. Previously unrecognized obstructive sleep apnea in Chinese subjects with essential hypertension. *Lung* 1999; 177(6): 391-400.
42. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
43. Jennum P, Sjol A. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics. An epidemiological study of 1504 females and males aged 30-69 years: the Dan-MONICA II Study. *Eur Neur* 1994; 34: 204-8.
44. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002; 15(3): 251-7.
45. Pankow W, Lies A, Lohmann FW. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 966-70.
46. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829-36.
47. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
48. Hla KM, Skatrub B, Finn L, et al. The effect of correction of sleep-disorder breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-32.

Поступила 02/11-2005