

## МАРКЁРЫ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

*Алексей Владимирович Яковлев<sup>1,2\*</sup>, Светлана Дмитриевна Маянская<sup>3</sup>,  
Ася Николаевна Вергазова<sup>1</sup>, Лариса Петровна Плуталова<sup>1</sup>, Полина Борисовна Мазина<sup>1</sup>,  
Наиля Назибовна Маянская<sup>3</sup>, Наталья Фаритовна Яковлева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги»,  
г. Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-134

**Цель.** Изучение взаимосвязи обструктивных нарушений дыхания во сне и метаболической дисфункции у пациентов с ожирением.

**Методы.** В исследовании приняли участие 66 мужчин в возрасте 53±5,11 года с диагностированным синдромом обструктивного апноэ сна и ожирением (индекс массы тела  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>). Всем пациентам проводили кардиореспираторный мониторинг, суточное мониторирование артериального давления, определяли содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, общего холестерина и глюкозы, а также адипонектина и лептина в сыворотке крови.

**Результаты.** Обнаружены статистически значимо более высокие уровни артериального давления и содержания лептина в группе с тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ сна. Статистически значимых изменений параметров липидного профиля и уровня других адипокинов в зависимости от степени обструктивных нарушений дыхания во сне не выявлено. При оценке полученных данных также была показана ассоциация повышенного содержания лептина с «классическими» факторами сердечно-сосудистого риска – уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и артериальной гипертензией.

**Вывод.** Выявленные ассоциации могут свидетельствовать о дополнительной роли лептина как биохимического маркера более раннего развития обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с абдоминальным ожирением, а также более ранней манифестации других составляющих метаболического синдрома – артериальной гипертензии и дислипидемии с соответствующим значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, лептин, адипонектин, артериальная гипертензия.

### ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION MARKERS IN OBESE PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

*A.V. Yakovlev<sup>1</sup>, S.D. Mayanskaya<sup>3</sup>, A.N. Vergazova<sup>1</sup>, L.P. Plutalova<sup>1</sup>, P.B. Mazina<sup>1</sup>, N.N. Mayanskaya<sup>3</sup>, N.F. Yakovleva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Railroad Clinical Hospital of the Main Novosibirsk Railway Station, JSCo «Russian Railways», Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Aim.** To examine the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic dysfunction in obese patients.

**Methods.** The study included 66 male patients aged 53±5.11 years with previously diagnosed obstructive sleep apnea syndrome and obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Cardiorespiratory monitoring, 24-hour blood pressure monitoring was performed in all patients; low density lipoprotein, triglycerides, high density lipoprotein, total cholesterol and glucose blood levels, as well as adiponectin and leptin blood concentrations were measured in all patients.

**Results.** Blood pressure level and leptin blood concentration were significantly higher in patients with severe form of obstructive sleep apnea syndrome. There was no statistically significant relationship found between the lipid profile parameters and other adipokines and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. The data analysis also revealed association between the elevated levels of leptin and the classic cardiovascular risk factors – arterial hypertension and low density lipoprotein level.

**Conclusion.** The revealed associations may indicate the additional role of leptin as the biochemical marker of early development of obstructive breathing sleep disorders in patients with abdominal obesity, as well as the early manifestation of other components of metabolic syndrome – arterial hypertension and dyslipidemia with concomitant significant increase in cardiovascular risk.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, obesity, leptin, adiponectin, arterial hypertension.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) в настоящее время является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено его высокой распространённостью и серьёзным риском

сердечно-сосудистых осложнений [4, 9]. Важнейший этиологический фактор развития СОАС – абдоминальное ожирение [1, 6]. По разным оценкам, до 70% всех случаев СОАС связано именно с абдоминальным ожирением [8]. Результаты крупных зарубежных исследований демонстрируют

Клиническая характеристика пациентов с различной выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна

Группы	n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Окружность талии, см	Курильщики (n)	Бронхо-лёгочная патология (n)	Патология желудочно-кишечного тракта (n)	Заболевания почек и мочевыводящих путей (n)
Первая, ИАГ ≤30 в час	34	32,7±0,4	103,5±2,25	25	5	3	4
Вторая, ИАГ >30 в час	32	33,3±0,4	104,3±3,15	23	7	2	6

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ.

достоверную прямую корреляцию тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне с индексом массы тела (ИМТ) [9, 10]. Однако не у всех лиц с избыточной массой тела развиваются обструктивные нарушения дыхания во сне. Перспективной научно-практической задачей представляется исследование дополнительных факторов риска развития обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с абдоминальным ожирением.

Увеличение объёма висцерального жира, помимо повышения риска обструкции верхних дыхательных путей во время сна, способствует развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, стеатогепатита, сердечных и цереброваскулярных заболеваний, приводит к нарушению синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 и соматотропного гормона, тем самым усугубляя прогрессирование абдоминального ожирения [3].

В последние годы всё большее внимание уделяют жировой ткани как эндокринному органу, секретирующему ряд гормонов, цитокинов и адипокинов, таких как лептин, резистин, фактор некроза опухоли бета, адипонектин, фактор роста эндотелия сосудов, интерлейкин-6, инсулиноподобный фактор роста-1 и др. [2, 5]. Изменение синтеза адипокинов при ожирении сопровождается развитием инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, дисфункцией эндотелия, провоспалительными и проатерогенными состояниями, что в сочетании с расстройствами дыхания во время сна приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В свою очередь прогрессирование обструктивных нарушений дыхания во сне, по данным ряда исследований, сопряжено с гиперактивацией симпатического отдела нервной системы [9, 11]. Этому способствует ключевой для обструктивных нарушений дыхания во сне механизм периодической гипоксемии, запускающий реакции окислительного стресса и активации провоспа-

лительных цитокинов [13, 14]. Гиперсимпатикотония в свою очередь является важным патогенетическим звеном формирования инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении [3, 5].

В этой связи определённый интерес представляет изучение уровня отдельных адипокинов, ответственных за формирование инсулинорезистентности и других составляющих метаболического синдрома, в зависимости от степени обструктивных нарушений дыхания во сне, что и стало целью нашего исследования.

Объектом исследования были 66 мужчин в возрасте 53±5,11 года с СОАС, проходившие обследование в поликлинике и стационаре НУЗ «Дорожная клиническая больница» с февраля по май 2014 г. У всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включали мужчин с ИМТ от 30 до 35 кг/м<sup>2</sup> и индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) >5 в час.

Критериями исключения были женский пол, возраст менее 25 и более 65 лет, органическая патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, злокачественные новообразования, болезни крови, хронический алкоголизм, наркотическая зависимость, хроническая печёночная и почечная недостаточность, острые воспалительные, а также хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, психические расстройства и отказ от участия в исследовании.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности обструктивных нарушений дыхания во сне. В первую группу вошли 34 пациента с признаками СОАС лёгкой и средней степени тяжести (ИАГ <30 в час), во вторую – 32 пациента с обструктивными нарушениями дыхания во сне тяжёлой степени (ИАГ >30 в час). При этом ИМТ в данных группах

Результаты инструментальных и лабораторных исследований у пациентов с различной выраженностью синдрома обструктивного апноэ сна

Группы	Среднее суточное АД, мм рт.ст.	ХЛПНП, ммоль/л	ХЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл
Первая, ИАГ $\leq 30$ в час (n=34)	111,2 $\pm$ 10,3*	3,1 $\pm$ 0,31	0,92 $\pm$ 0,05	1,99 $\pm$ 0,17	6,02 $\pm$ 0,27	20,9 $\pm$ 3,2*	4,62 $\pm$ 0,31
Вторая, ИАГ $>30$ в час (n=32)	125,4 $\pm$ 11,8	3,28 $\pm$ 0,16	0,89 $\pm$ 0,04	2,18 $\pm$ 0,3	6,06 $\pm$ 0,3	33,4 $\pm$ 2,9	4,77 $\pm$ 0,31

Примечание: \*p <0,05; АД – артериальное давление; ХЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ИАГ – индекс апноэ/гипноэ.

статистически значимо не различался (32,7 $\pm$ 0,4 кг/м<sup>2</sup> в первой группе и 33,3 $\pm$ 0,4 кг/м<sup>2</sup> во второй), что было необходимым для изучения ассоциации исследуемых адипокинов с СОАС вне зависимости от степени ожирения. Сравнимые группы были также однородны по возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1).

С целью диагностики обструктивных нарушений дыхания во сне пациентам был проведён кардиореспираторный мониторинг с помощью диагностической системы «Кардиотехника – 3-04-Р(Н)» (производство «Инкарт», Россия).

Биохимические параметры крови (общий холестерин, глюкоза крови, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности) оценивали с помощью полного селективного биохимического анализатора «Konelab» производства «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия).

Определение уровня адипонектина, лептина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом на полуавтоматическом фотометре «MARK i» производства «Biorad» (США).

Для выявления артериальной гипертензии всем пациентам осуществляли суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью диагностической системы «Shiller BR-102», при этом оценивали уровень среднего суточного АД.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0, корреляцию признаков оценивали при расчёте коэффициента корреляции Пирсона, статистическую значимость различий между величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p <0,05.

При анализе исследуемых параметров у пациентов с СОАС выявлена значительная разница ИАГ и уровня лептина в сыворотке

крови в группах с лёгкой, средней и тяжёлой степенью тяжести заболевания. Так, в группе с тяжёлой СОАС ИАГ оказался в 3 раза, а уровень лептина в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения, при практически одинаковых показателях ИМТ (табл. 2).

При этом статистически значимых различий уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови, адипонектина в сыворотке крови в обеих группах не было. Обнаружены значимые различия в группах по показателю среднего суточного АД (t-критерий=2,8) и уровню лептина (t-критерий=2,9).

Также при оценке полученных данных выявлена ассоциация содержания лептина с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (в первой группе r=0,278, p <0,05; во второй группе r=0,435, p <0,05). Статистически значимой взаимосвязи концентрации лептина с другими биохимическими показателями не зарегистрировано.

Среднее суточное АД было также выше во второй группе (125,4 $\pm$ 11,8 мм рт.ст.) по сравнению с первой группой (111,2 $\pm$ 10,3 мм рт.ст.), и его величина коррелировала с содержанием лептина у данных пациентов (r <0,356, p <0,05).

Как известно, гиперлептинемия вносит определённый вклад в развитие артериальной гипертензии и неблагоприятных последствий метаболического синдрома [7]. В дополнение к прессорному эффекту лептин стимулирует деление клеток, а также обладает провоспалительным и профиброгенным действием. Кроме того, лептин и инсулин конкурируют между собой за общие сигнальные молекулы, в частности JAK2/STAT-3 и фосфоинозитид-3-киназу PI3K. По этой причине увеличение концентрации лептина приводит к снижению эффективности инсулина [12].

При мета-анализе девяти разных выбо-

рок, включавших 3263 пациента различных этнических групп, статистически значимо вклада полиморфизмов генов лептиновой системы в количественные признаки ожирения не обнаружено [14].

Выявленная нами ассоциация уровня лептина с тяжестью ИАГ, не зависящая от ИМТ, вероятно, обусловлена гиперактивацией симпатической нервной системы — как одного из путей формирования инсулинорезистентности и (в дальнейшем) метаболического синдрома.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне уровень лептина коррелировал с тяжестью синдрома обструктивного апноэ сна и выраженностью таких «классических» факторов сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия и артериальная гипертензия. Учитывая небольшое количество наблюдений, полученные данные требуют проведения дальнейших исследований.

2. Выявленные ассоциации могут свидетельствовать о дополнительной роли лептина как биохимического маркера более раннего развития обструктивных нарушений дыхания во сне у пациентов с абдоминальным ожирением, а также более ранней манифестации других составляющих метаболического синдрома — артериальной гипертензии и дислипидемии с соответствующим значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. Можно предполагать, что пациенты с повышенным содержанием лептина будут нуждаться в более активной коррекции обструктивного апноэ сна, в том числе и при среднетяжёлой форме синдрома обструктивного апноэ сна, а также в более раннем начале СРАР-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бузунов Р.В., Легеяда И.В., Царёва Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. — М.: Управление делами Президента Российской Федерации ФГБУ «Клинический санаторий "Барвиха"», 2013. — 125 с. [Buzunov R.V., Legeyda I.V., Tsareva E.V. *Khrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detey. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev.* (Snoring and obstructive sleep apnea

syndrome in adults and children. Handbook for practicing physicians.) Moscow: Russian Federation President Administration, Federal State Budgetary Institution «Clinical health resort "Barvikh"». 2013; 125 p. (In Russ.)]

2. Бутрова С.А., Звенигородская Л.А., Кисляк О.А. Диагностика и лечение метаболического синдрома. — М.: ВНОК, 2009. — 22 с. [Butrova S.A., Zvenigorodskaya L.A., Kislyak O.A. *Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma.* (Diagnosis and treatment of metabolic syndrome.) Moscow: Russian Society of Cardiology. 2009; 22 p. (In Russ.)]

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирен. и метабол. — 2006. — №1. — С. 6-13. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as endocrine organ. *Ozhirenie i metabolizm.* 2006; 1: 6-13. (In Russ.)]

4. Зимин Ю.В., Бузунов Р.В. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного сонного апноэ: действительно ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных с этим заболеванием? // Кардиология. — 1997. — Т. 37, №9. — С. 85-97. [Zimin Yu.V., Buzunov R.V. Cardiovascular disorders in obstructive sleep apnea syndrome: are they really a separate risk factor for death in patients with this disease? *Kardiologiya.* 1997; 37 (9): 85-97. (In Russ.)]

5. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. — 2010. — №11. — С. 27-33. [Klebanova E.M., Balabolkin M.I. Adipose tissue hormones and their role in type 2 diabetes mellitus pathogenesis. *Lechashchiy vrach.* 2010; 11: 27-33. (In Russ.)]

6. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // Ожирен. и метабол. — 2010. — №1. — С. 3-4. [Fadeeva M.I., Savel'eva L.V., Fadeev V.V. Obstructive sleep apnea syndrome in the practice of endocrinologist. *Ozhirenie i metabolizm.* 2006; 1: 6-13. (In Russ.)]

7. Benomar Y., Wetzler S., Larue-Achagiotis C. et al. In vivo leptin infusion impairs insulin and leptin signalling in liver and hypothalamus // Mol. Cell. Endocrinol. — 2005. — Vol. 242, N 1-2. — P. 59-66.

8. Esra T., Mary S.M. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome // Proc. Thorac. Soc. — 2008. — Vol. 5. — P. 207-217.

9. Jamie C.M., Lam S.M. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Pulmon. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 484-489.

10. Lindberg E. Epidemiology of OSA // Eur. Respir. Mon. — 2010. — Vol. 50. — P. 51-68.

11. Marin J.M., Carrizo S.J. 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.

12. Mark A.L., Correia M.L., Rahmouni K., Haynes W.G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20, N 7. — P. 1245-1250.

13. 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.

14. Parish J.M., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // Mayo Clin. Proc. — 2004. — Vol. 79, N 8. — P. 1036-1046.