

Н. В. Сергацкая, Ю. А. Томашевская,
Л. И. Гусаковская, В. Э. Олейников

**РОЛЬ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА
В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Аннотация. *Актуальность и цели:* изучение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки у больных метаболическим синдромом (МС) в сочетании с сахарным диабетом, страдающих нарушениями дыхания во сне. *Материалы и методы.* В исследование включен 61 пациент с МС (38 мужчин и 23 женщины), средний возраст составил 56,7 года. Пациентам проводили кардиореспираторный мониторинг (КРМ) прибором SomnoCheck2 (Wiennmann, Германия). Функцию эндотелия (ФЭ) изучали на эхокардиографе MyLab 90 (Esaote, Италия) в пробе с потокозависимой вазодилатацией (ПЗВ). Оценивали диаметр общей сонной артерии (ДОСА) и толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) ОСА. Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки определяли методом объемной сфигмографии прибором VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония). *Результаты.* Выявлены корреляционные взаимосвязи между показателями функции эндотелия и кардиореспираторного мониторинга. Сравнительный анализ продемонстрировал, что у больных метаболическими нарушениями с клинически выраженным синдромом обструктивного апноэ во сне степень нарушения дыхания оказывает негативное влияние на функцию эндотелия. Различная степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с метаболическим синдромом не оказывала статистически значимого влияния на показатели артериальной ригидности по данным объемной сфигмографии. Полученные результаты свидетельствуют о патологическом влиянии синдрома апноэ на функцию эндотелия и толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ во сне, дисфункция эндотелия.

N. V. Sergatskaya, Yu. A. Tomashevskaya,
L. I. Gusakovskaya, V. E. Oleynikov

**THE ROLE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR REMODELING
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
AND TYPE 2 DIABETES**

Abstract. *Background.* The objective is to study the structural and functional properties of the vascular wall in patients with MS in combination with diabetes suffering from breath disorders during the sleep. *Materials and methods.* The study included 61 patients with MS (38 men and 23 women) with an average age of 56.7 years. Cardio-respiratory monitoring (CRM) by SomnoCheck2 (Wiennmann, Germany) was performed to all patients. Endothelial function (EF) was studied on echocardiography MyLab 90 (Esaote, Italy) in a probe of flow-mediated dilation (FMD). The diameter of the common carotid artery (CCA) and the thickness of the

intima-media (IMT) CCA were evaluated. Structural and functional properties of the vascular wall were measured by volume sphygmography device VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Japan). *Results.* The correlations between parameters of endothelial function and cardio-respiratory monitoring were found. Comparative analysis showed that in patients with metabolic disorders and symptomatic obstructive sleep apnea the degree of respiratory failure has a negative effect on endothelial function. The different degrees of obstructive sleep apnea severity in patients with the metabolic syndrome did not have a statistically significant effect on arterial stiffness according to the volume sphygmography. The results suggest a pathological effect of sleep apnea on endothelial function and the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, diabetes 2 type, obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction.

Введение

Известно, что ключевую роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД) и метаболического синдрома (МС) играет инсулинорезистентность (ИР). Доказано, что ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) являются независимыми факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний. Непосредственное влияние ИР на сосуды проявляется в усилении процессов пролиферации эндотелиального и медиального слоев. ГИ приводит к гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий и, как следствие, к снижению эластичности сосудистой стенки. В настоящее время определение степени артериальной жесткости нашло отражение в рекомендациях по обследованию пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и метаболическими нарушениями [1, 2].

Установлено, что у пациентов с СД и МС чаще возникают остановки дыхания во сне (апноэ) по сравнению с основной популяцией. Распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) среди лиц с СД составляет около 20 %, достигая 36 % по данным различных авторов [3–5]. В частности, по результатам эпидемиологического анализа West et al. частота встречаемости апноэ во сне у больных СД оценивается в 23 % по сравнению с 6 % в общей популяции [6].

Механизм взаимосвязи ИР и СОАС остается мало изученным. Предположительно, повторяющиеся эпизоды апноэ сопровождаются выбросом катехоламинов, повышенный уровень которых в течение дня увеличивает содержание кортизола. Катехоламины предрасполагают к развитию ГИ, стимулируя гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона. Повышенный уровень кортизола, в свою очередь, может привести также к ИР, компенсаторной ГИ и, как следствие, нарушению толерантности к глюкозе. Высокая концентрация инсулина в крови у таких пациентов способна инициировать активность специфических тканевых факторов роста посредством взаимодействия с инсулиноподобным фактором рецепторно-эффекторной системы. Подобный патогенетический механизм, основанный на таких факторах, как прерывистость сна и гипоксемия, предположительно указывает на связь между СОАС и чувствительностью тканей к инсулину [8].

Влияние собственно СОАС на структурно-функциональные свойства артерий сложно выявить у больных с СД и МС, чем и был обусловлен наш интерес к данной проблеме.

Целью исследования явилось изучение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки у больных МС в сочетании с СД, страдающих нарушениями дыхания во сне.

Материалы и методы

В исследование был включен 61 пациент с МС (38 мужчин и 23 женщины), средний возраст составил 56,7 года. ИМТ больных – $37,4 \pm 6,9$ кг/м². Уровень офисных значений САД и ДАД составил 150 (140; 160) и 90 (80; 95) мм рт. ст. соответственно. Диагноз МС устанавливали в соответствии рекомендациям, согласно которым необходимо сочетание основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух любых дополнительных [8]. Обязательным критерием включения больных в исследование было наличие АГ I–II степени. I степень гипертензии диагностирована у 37 человек (60,7 %), II – у 24 (39,3 %). Длительность заболевания АГ колебалась от 3 до 20 лет и составила в среднем $11,2 \pm 5,1$ года.

Все включенные в исследование пациенты страдали СД 2 типа, на протяжении в среднем шести (3; 9) лет. Из них 27 человек получали инсулинотерапию, 34 пациента – пероральные сахароснижающие препараты. Критерием включения в исследование был уровень HbA1C более 7,0 %. Средний уровень HbA1C составил 8,1 (7,5; 9,3) %; гликемия натощак – $9,6 \pm 2,6$ ммоль/л.

Исследование биохимических параметров осуществляли с помощью прибора «Olympus» AU400 (Olympus Corporation, Япония). Изучали уровни глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ); коэффициент атерогенности (КА), который рассчитывали по формуле $КА = (ОХС - ЛВП) / ЛВП$.

До включения в исследование все пациенты заполняли опросник Epworth по выявлению дневной сонливости [9]. Пациентам, набравшим по опроснику семь баллов и более, проводили кардиореспираторный мониторинг (КРМ) прибором «SomnoCheck2» (Wienmann, Германия). Степень тяжести заболевания оценивали на основании индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов апноэ/гипопноэ за час сна, а также уровня средней (SpO_2) и минимальной сатурации кислорода ($MinSpO_2$).

Функцию эндотелия (ФЭ) изучали ультразвуковым методом на эхокардиографе «MyLab 90» (Esaote, Италия) в пробе с потокозависимой вазодилатацией (ПЗВ) по методике D. Celermajer. На основании регистрации скорости кровотока в плечевой артерии ($V_{исх}$ ПА) и диаметра ПА (ДПА) до и после пробы определяли потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД) и индекс реактивности (ИРе). Показатель ПЗВД характеризует прирост диаметра ПА в ответ на реактивную гиперемию. Дисфункцией эндотелия считали расширение ПА менее 10 %. ИРе, отражающий прирост максимальной скорости кровотока в ответ на функциональную нагрузку, определяется отношением максимальной скорости кровотока после пробы к $V_{исх}$ [10].

Также ультразвуковым методом оценивали диаметр общей сонной артерии (ДОСА) справа и слева и толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) ОСА на уровне 1 см проксимальнее места бифуркации по задней по отношению к датчику стенке. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК утолщение

комплекса интима-медиа $\geq 0,9$ мм является клиническим признаком поражения сосудов как органа-мишени [11].

Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивали методом объемной сфигмографии прибором «VaSera-1000» (Fukuda Denshi, Япония) с определением следующих характеристик: скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (PWV); по артериям преимущественно эластического типа ($R/L-PWV$); по артериям преимущественно мышечного типа ($B-PWV$). Также устройство регистрирует сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева – $L/CAVI_1$, отражающий истинную жесткость артерий независимо от уровня АД.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных компьютерных программ Statistica 6,0 (StatSoft, 2010). При нормальном распределении применяли параметрические критерии Стьюдента, при асимметричном распределении – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна – Уитни). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ для нормального распределения признаков; при асимметричном – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

Результаты и обсуждение

С целью выявления особенностей структурно-функциональных свойств артерий у больных с МС в сочетании с СД, страдающих СОАС и без нарушений дыхания во сне, исследуемые пациенты были разделены на две группы. Группу 1 составили 28 (45,9 %) больных с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) по данным кардиопеспираторного мониторинга более 30 событий в час (что соответствует клинически значимому нарушению дыхания во сне), группу 2 – 33 (54,1 %) пациента с ИАГ менее 30 событий в час (легкая и средняя степень тяжести апноэ). Обследуемые были сопоставимы по возрасту, полу, росту, офисным значениям АД. Пациенты группы 1 имели достоверно более высокие значения ИМТ и ОТ, что обусловлено возрастающей распространенностью СОАС с увеличением степени абдоминального ожирения [9].

Анализ данных анамнеза пациентов показал, что распространенность диабетической нефропатии была достоверно выше у пациентов с тяжелой формой СОАС (50 %), чем в группе сравнения – 24,2 %. Наличие диабетической нейропатии было выявлено у 22 человек (78,6 %) в группе 1, в группе 2 – у 23 (69,7 %) человек. В обеих группах преобладала сенсорная форма нейропатии, однако в группе 1 распространенность сенсомоторной формы была несколько выше (35,7 %) по сравнению с группой 2 (24,2 %). По степени выраженности ретинопатии исследуемые пациенты не отличались.

Средний уровень HbA1C в группе 1 составил $8,7 \pm 1,1$ %; гликемия натощак – $9,9 \pm 2,6$ ммоль/л. В группе сравнения значения HbA1C были несколько ниже – $8,3 \pm 1,3$ %; гликемия натощак – $9,4 \pm 2,4$ ммоль/л.

Количество эпизодов апноэ/гипопноэ у пациентов с тяжелой степенью СОАС составило $198,5 \pm 113,5$, ИАГ – $31,5 \pm 14,8$ эпизодов в час, SpO_2 – $93,4 \pm 2,9$ %, $minSpO_2$ – 76,3 (65,5; 81) %. У лиц с легкой и средней степенью тяжести заболевания количество эпизодов апноэ/гипопноэ – 41 (30; 89), ИАГ – 9,2 (6,4; 18,4) событий в час, SpO_2 – 95,9 (94,4; 96,9) %, $minSpO_2$ – 81 (76; 84) % ($p < 0,05$).

Были изучены корреляционные связи показателей КРМ с некоторыми антропометрическими данными, уровнем офисного АД, биохимическими параметрами, значениями структурно-функциональных свойств артерий по данным ПЗВД. Отмечалась статистически значимая положительная корреляция между показателями ИМТ и ИАГ ($r = 0,37, p < 0,01$), CpSpO_2 ($r = -0,3, p < 0,05$) и minSpO_2 ($r = -0,46, p < 0,05$); общей продолжительностью эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,38, p < 0,01$). Значения ОТ также были взаимосвязаны с ИАГ ($r = 0,41, p < 0,01$), общей продолжительностью эпизодов ($r = 0,45, p < 0,01$), CpSpO_2 ($r = -0,28, p < 0,05$) и minSpO_2 ($r = 0,46, p < 0,01$).

Увеличение САД и ДАД сопряжено с нарастанием ИАГ ($r = 0,33, p < 0,05$; $r = 0,35, p < 0,01$ соответственно), общей длительностью эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,29, p < 0,05$; $r = 0,38, p < 0,01$) и снижением minSpO_2 ($r = -0,28, p < 0,05$; $r = -0,39, p < 0,01$) соответственно. Достоверной корреляции между показателями КРМ и стажем СД и АГ не выявлено.

Степень нарушения дыхания во сне отражалась на состоянии липидного спектра исследуемой группы пациентов. Уровень общего холестерина коррелировал с ИАГ ($r = 0,31, p < 0,05$), CpSpO_2 и minSpO_2 ($r = -0,34, p < 0,05$; $r = -0,54, p < 0,01$ соответственно) и общей длительностью эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,38, p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между значениями ЛПНП и ИАГ ($r = 0,59, p < 0,01$), minSpO_2 ($r = -0,45, p < 0,05$), общей длительностью эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,57, p < 0,01$), а также между уровнем ТГ и количеством эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,35, p < 0,05$). Не было зафиксировано взаимосвязи между ЛПВП, креатинином и показателями КРМ.

Выраженность ночной гипоксии отражалась на тощачковой гликемии. Показатель minSpO_2 коррелировал с уровнем глюкозы крови в утренние часы ($r = -0,28, p < 0,05$).

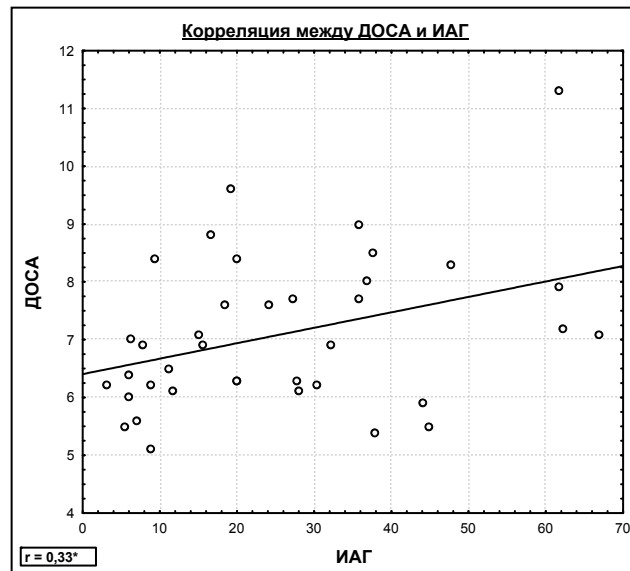
Установлена достоверная отрицательная корреляция между значениями $\text{HbA}_{1\text{C}}$ и CpSpO_2 ($r = -0,38, p < 0,05$); minSpO_2 ($r = -0,33, p < 0,05$), а также со средней продолжительностью эпизодов апноэ/гипопноэ ($r = 0,28, p < 0,05$).

Таким образом, увеличение степени тяжести нарушений дыхания у пациентов с МС в сочетании с СД сопряжено с усугублением метаболических расстройств, отражаясь на показателях липидного и углеводного обмена.

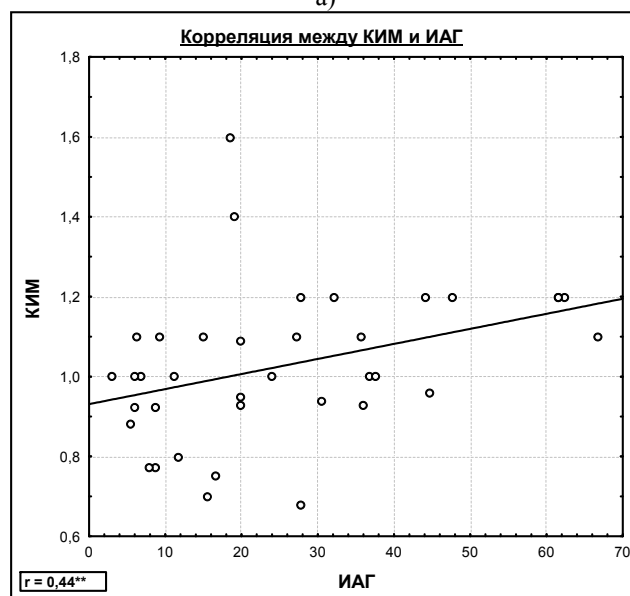
Кроме того, были проанализированы корреляционные взаимосвязи показателей КРМ и ФЭ по данным ПЗВ. У больных МС в сочетании с СД и АГ 1-2 степени значения ИАГ достоверно коррелировали с показателями ФЭ: $\text{ДПА}_{\text{исх}}$ ($r = 0,49, p < 0,01$) и ДПА_{max} ($r = -0,46, p < 0,01$). Выявлена достоверная взаимосвязь между средними и минимальными уровнями SpO_2 и $\text{ДПА}_{\text{исх}}$ ($r = -0,33, p < 0,05$ и $r = 0,33, p < 0,05$ соответственно), а также между CpSpO_2 и ПЗВД ($r = 0,34, p < 0,05$) (рис. 1). Общая и средняя длительность эпизодов апноэ/гипопноэ были связаны со значениями $\text{ДПА}_{\text{исх}}$ ($r = 0,47, p < 0,01$ и $r = 0,49, p < 0,01$ соответственно) и ДПА_{max} ($r = 0,45, p < 0,01$ и $r = 0,41, p < 0,01$ соответственно). Параметры ОСА коррелировали со значениями ИАГ, в частности с ДОСА ($r = 0,33, p < 0,05$), ТИМ ($r = 0,44, p < 0,01$) (рис. 1). Подобная взаимосвязь выявлена между CpSpO_2 и ДОСА ($r = 0,39, p < 0,05$) (рис. 1), общей продолжительностью эпизодов апноэ/гипопноэ и ТИМ ($r = 0,34, p < 0,01$). Увеличение степени тяжести нарушений дыхания во сне сопряжено с уменьшением диаметра артерий и увеличением жесткости сосудистой стенки. Однако статистически значимой взаимосвязи между парамет-

рами КРМ и ИР установлено не было, что, возможно, обусловлено небольшим количеством обследованных пациентов.

В табл. 1 представлены результаты сравнительного анализа показателей функции эндотелия у больных МС в сочетании с СД с клиническими признаками СОАС и без них.



а)

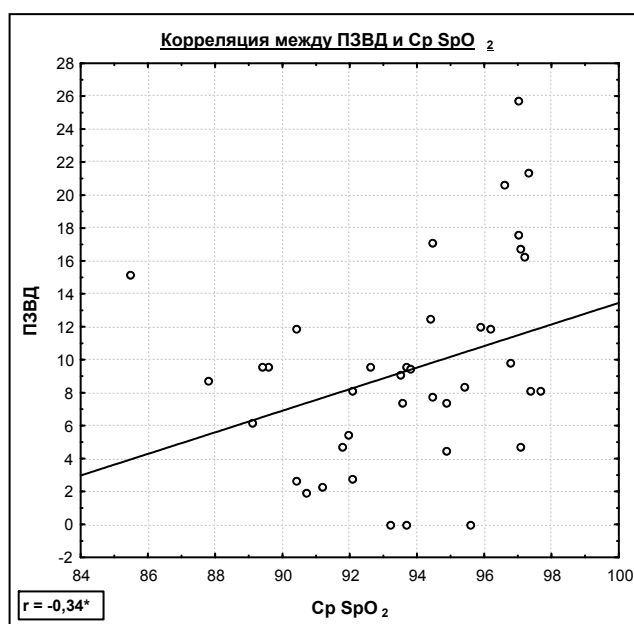


б)

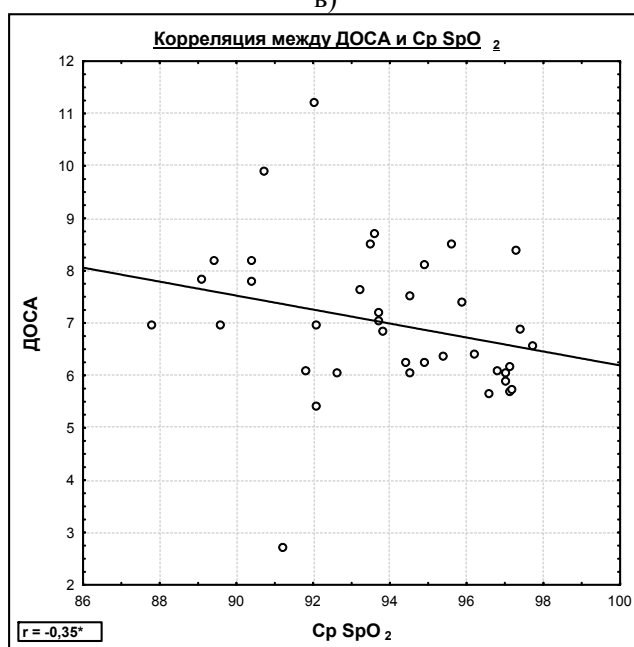
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между показателями кардиореспираторного мониторинга и функции эндотелия

Примечание. Корреляция между показателями: а) ДОСА и ИАГ; б) КИМ и ИАГ; в) ПЗВД и CpSpO_2 ; г) ДОСА и CpSpO_2 .



В)



Г)

Рис. 1. Окончание

Распространенность патологического ИРе у больных МС в сочетании с СД без клинических признаков СОАС составила 15 %, на фоне сочетания метаболических нарушений и обструктивного апноэ – 25 %. В группе пациентов, страдающих МС и СОАС, нарушение ПЗВД выявлено в 82 % случаев, в то время как в группе сравнения – в 60 %.

Пациенты группы 1 имели достоверно более высокие средние значения диаметра ОСА (табл. 1), что предположительно обусловлено значительным

увеличением окружности шеи у лиц, страдающих СОАС [12]. У больных МС в сочетании с клиническими признаками ночного апноэ средние значения ТИМ составили $1,1 \pm 0,2$ мм; у больных МС без клинических признаков обструктивного нарушения дыхания во сне, соответственно, $0,97$ ($0,85$; $1,4$) мм ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели функции эндотелия плечевой
артерии по данным потокозависимой вазодилатации и ТИМ

Показатель	Группа 1 ($n = 28$)	Группа 2 ($n = 33$)	p
$V_{исх}$, см/с	23,18 (14,5; 55,6)	45,24 (21,0; 54,2)	нд
ДПА, мм	$4,5 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$< 0,05$
ИРе	1,4 (1,2; 1,7)	$1,3 \pm 0,6$	нд
ПЗВД, %	$7,6 \pm 8,1$	10,9 (7,3; 12,1)	нд
ДОСА, мм	$7,6 \pm 1,9$	6,6 (5,6; 7,0)	0,05
ТИМ, мм	$1,1 \pm 0,2$	0,98 (0,80; 1,0)	нд

Примечание. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, при асимметричном – в виде медианы Me ($Q\ 25\ %$; $Q\ 75\ %$), нд – недостоверно.

Подобные связи выявлены в исследовании в рамках программы здравоохранения Sleep Heart / Health. Для оценки нарушений дыхания во сне использовалась 12-канальная полисомнография. ФЭ оценивали в пробе с ПЗВ ультразвуковым методом. Показатели полисомнографии, характеризующие синдром ночного апноэ, были связаны с ДПА и ПЗВД, хотя эти ассоциации ослаблялись после поправки на другие сердечно-сосудистые факторы риска, в частности ИМТ [13]. Корреляции были сильнее среди обследуемых моложе 80 лет и среди лиц с апноэ [14].

В целом ряде исследований с использованием различных методик определения сосудистой ригидности были продемонстрированы изменения структурно-функциональных свойств артерий большого и среднего калибра при МС, заключающиеся в утолщении сосудистой стенки и снижении ее растяжимости. В исследовании Bogalusa Heart Study было выявлено доклиническое повышение индекса артериальной жесткости и увеличение плечелодыжечной СРПВ, ассоциированные с ростом числа компонентов МС. Этот аспект подтверждает влияние различных факторов, включенных в кластер изменений структуры артериальной стенки. Продemonстрированная связь между наличием компонентов МС и снижением растяжимости, эластичности сонных, бедренных артерий расценивается как признак раннего ухудшения функции сосудистой стенки. Эти изменения сопровождаются повышением активности симпатической нервной системы (СНС), ИР и гиперлептинемией. Кроме этих факторов, в прогрессировании поражения сосудистой стенки важную роль играет дисфункция эндотелия, дислипидемия, прокоагулянтные сдвиги системы гемостаза. Таким образом, прогрессирование артериальной ригидности сопряжено с влиянием мультифакториальных компонентов, включая метаболические, гемодинамические и нейрональные нарушения [15].

В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС. С одной стороны, дисфункция эндотелия является след-

ствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР, в частности гипергликемии, АГ, дислипидемии. При увеличении уровня глюкозы крови в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, что приводит к росту проницаемости сосудистых клеток для белков и нарушению эндотелий-зависимой релаксации сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. Механическое давление на стенки сосудов при артериальной гипертензии сопровождается нарушением архитектуры эндотелиальных клеток, повышением их проницаемости для альбумина, усилением секреции эндотелина-1 и, как следствие, развитием ремоделирования стенки артерий. Дислипидемия, в свою очередь, повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток [16].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [17]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток [18]. Результатом этих процессов является дефицит оксида азота и, как следствие, нарушение иницируемых им реакций, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза диабетических осложнений, связанных с поражением сосудов у этой категории больных [19].

Таким образом, все перечисленные патогенетические механизмы повышают проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую вазодилатацию, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза.

Существует противоположное мнение, что дисфункция эндотелия сама может быть причиной развития ИР и связанных с ней состояний. Согласно данной гипотезе инсулин перед взаимодействием с рецепторами должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается, и как следствие, может развиваться состояние ИР, которая в данном случае вторична по отношению к эндотелиопатии [16].

До настоящего времени не получено достаточных данных, подтверждающих ту или иную гипотезу. Однако неоспоримым является тот факт, что эндотелиальная дисфункция – самый ранний этап в развитии атеросклероза. Все состояния, входящие в понятие МС (гипергликемия, АГ, гиперхолестеринемия и дислипидемия), усугубляют дисфункцию клеток эндотелия.

В исследовании А. Ю. Литвина и соавторов у больных с артериальной гипертензией ПЗВД была выше у пациентов с ИАГ < 30 , по сравнению с основной группой, у которых ИАГ > 30 (5,96 против 3,48 %, $p = 0,01$), и этот показатель отличался от соответствующих значений у здоровых добровольцев (9,5 %, $p < 0,05$). Кроме того, авторами продемонстрирована отрицательная статистически значимая взаимосвязь между ИАГ и ПЗВД у пациентов АГ с СОАС и без нарушений дыхания во время сна [12].

Установлено, что у пациентов с СОАС в развитии дисфункции эндотелия и артериальной ригидности ключевую роль играет гипоксия и оксидатив-

ный стресс. СОАС – состояние, связанное со значительными колебаниями АД, совпадающими с эпизодами апноэ во время сна. Апноэ приводит к всплескам активности симпато-адреналовой системы, усиливая постоянную симпатическую активацию и адаптацию рефлексов барорецепторов [20].

Некоторые результаты, полученные в настоящем исследовании функции эндотелия, подтверждаются литературными данными. В исследовании A. Barcelo et al. у лиц с СОАС без сопутствующих ССЗ отмечались существенно более низкие значения ПЗВД по сравнению с таковой в контрольной группе в ответ на введение ацетилхолина. Сопоставимые значения получены при проведении пробы с натрия нитропруссидом (экзогенный донор NO) и верапамилом [21]. Также было установлено увеличение концентрации в крови эндогенных вазоактивных субстанций, вызывающих вазоконстрикцию (эндотелина), т.е. дисбаланс эндотелиального синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов. Повышение синтеза эндотелина, по-видимому, в ответ на гипоксемию вносит немаловажный вклад в длительную вазоконстрикцию. Уровень эндотелина нарастал приблизительно после 4 ч нарушения дыхания во время сна [22].

Имеются данные, свидетельствующие о роли оксидативного стресса и повышения уровня растворимых молекул адгезии в развитии СОАС [23]. Воспалительные механизмы играют важную роль в возникновении и развитии ССЗ [24] и являются значимыми медиаторами развития эндотелиальной дисфункции у больных с эпизодами апноэ.

Таким образом, развитие дисфункции эндотелия у пациентов с СОАС носит многофакторный характер. Часто повторяющиеся эпизоды гипоксии/реоксигенации, гиперкапния с последующей активацией СНС и подъемами АД, сопровождающими обструктивное апноэ, могут служить мощными стимулами для выделения вазоактивных медиаторов, ухудшающих функцию эндотелия. Однако и у пациентов с изолированным СОАС (без сопутствующих ССЗ) также имеется нарушение эндотелиальной функции, сопоставимое с изменениями при АГ, гиперлипидемии, СД, курении и ожирении [21]. Отмечалось и независимое от ожирения развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с СОАС [25]. Kraicz et al. было установлено, что показатели реактивности плечевой артерии лучше коррелировали с изменением гипоксемии, чем с ИАГ, подтверждая потенциальную патофизиологическую роль гипоксемического стресса [26].

В то время как коморбидные с СОАС состояния могут привести к дисфункции эндотелия, сам СОАС можно рассматривать как независимый фактор риска нарушения функции эндотелия.

С целью изучения особенностей структурно-функциональных свойств сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии были проанализированы соответствующие параметры артериальной жесткости у больных МС как с СОАС, так и без него.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что СРПВ по артериям преимущественно эластического типа справа ($R/L-PWV$) в группе 1 составила $16,4 \pm 1,6$ м/с, в группе 2 – $16,1 \pm 2,4$ м/с. Скорость пульсовой волны по артериям преимущественно мышечного типа ($B-PWV$) у больных с клиническими проявлениями СОАС составила 6,9 (6,2; 7,4) м/с, у пациентов с минимальными проявлениями заболевания – $7,4 \pm 1,3$ м/с. По показателю $L-/CAVI_1$, отражающему истинную жесткость сосудов независимо от уровня

АД, сравниваемые группы достоверно не отличались: в группе 1 показатель составил 9,1 (7,9; 10,3), в группе 2 – $8,3 \pm 1,7$ соответственно. Полученные результаты подтверждаются ранее выявленными сопоставимыми изменениями структурно-функциональных свойств артерий у пациентов с различным сочетанием компонентов МС [27].

Выводы

1. Выявлены корреляционные взаимосвязи между показателями функции эндотелия по данным потокозависимой вазодилатации и кардиореспираторного мониторинга. Установленная в ходе исследования взаимосвязь параметров кардиореспираторного мониторинга и функции эндотелия свидетельствует об ухудшении структурно-функциональных свойств сосудов при увеличении частоты и продолжительности ночных эпизодов нарушения дыхания у больных МС.

2. Сравнительный анализ показателей функции эндотелия по данным потокозависимой вазодилатации продемонстрировал, что у больных метаболическими нарушениями с клинически выраженным синдромом обструктивного апноэ во сне степень нарушения дыхания оказывает негативное влияние на функцию эндотелия.

3. Различная степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с метаболическим синдромом не оказывала статистически значимого влияния на показатели артериальной ригидности по данным объемной сфигмографии.

Список литературы

1. **Кочергина, И. И.** Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора / И. И. Кочергина // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 28. – С. 60–66.
2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 1–64.
3. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus / D. Einhorn, D. A. Stewart, M. K. Erman et al. // Endocr Pract. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 355–362.
4. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton study? / N. Marshall, K. Keith, M. Wong et al. // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 15–20.
5. **Roncksley, P. E.** Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects / P. E. Roncksley, B. R. Hemmelgarn, S. J. Heitman // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 834–839.
6. **West, S. D.** Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes / S. D. West, D. J. Nicoll, J. R. Stradling // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 945–950.
7. **Strohl, K. P.** Diabetes and sleep apnea / K. P. Strohl // Sleep. – 1996. – Vol. 19. – S. 225–228.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 6, – прил. 2. – 22 с.
9. **Бузунов, Р. В.** Синдром обструктивного апноэ сна в сочетании с ожирением: особенности патогенеза, диагностики и лечения : дис. ... д-ра мед. наук / Бузунов Р. В. – М., 2003. – 208 с.

10. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
11. **Остроумова, О. Д.** Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз / О. Д. Остроумова, Н. К. Корсакова, Ю. А. Баграмова // *Российский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 7–10.
12. **Литвин, А. Ю.** Особенности диагностики, поражения органов-мишеней и лечения больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна : дис. ... д-ра мед. наук / Литвин А. Ю. – М., 2009. – 212 с.
13. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study / N. M. Punjabi, E. Shahar, S. Redline et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 160, № 6. – P. 521–530.
14. Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study / F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind et al. // *Sleep Heart Health Study. Journal of the American Medical Association*. – 2000. – Vol. 283, № 14. – P. 1829–1836.
15. **Маколкин, В. И.** Метаболический синдром. Современные представления / В. И. Маколкин, Д. А. Наколков. – М. : Миклош, 2012. – 110 с.
16. **Шестакова, М. В.** Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // *Российский медицинский журнал*. – 2001. – № 2. – С. 88–92.
17. **Punjabi, N. M.** Disorders of glucose metabolism in sleep apnea / N. M. Punjabi, V. Y. Polotsky // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99, № 5. – P. 1998–2007.
18. **Касаткина, С. Г.** Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // *Медицинские науки*. – 2011. – № 7. – С. 248–252.
19. **Джахангиров, Т. Ш.** Сахарный диабет как проблема современной кардиологии / Т. Ш. Джахангиров // *Кардиология*. – 2005. – № 10. – С. 55–61.
20. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men / C. Phillips, J. Hedner, N. Berend et al. // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 604–609.
21. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea / A. Barcelo, F. Barbe, M. de la Pena et al. // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 946–950.
22. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing / S. K. Sharma, S. Kumpawat, A. Goel et al. // *Sleep Medicine*. – 2007. – № 8. – P. 12–17.
23. **Wisse, B. E.** The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. / B. E. Wisse // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2004. – Vol. 15, № 11. – P. 2792–2800.
24. **Lavie, L.** Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder / L. Lavie // *Sleep Medical Review*. – 2003. – № 7. – P. 35–51.
25. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea / G. Zhan, F. Serrano, P. Fenik et al. // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 172. – P. 921–929.
26. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: Association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep / H. Kraiczi, K. Caidahl, A. Samuelsson, Y. Peker, J. Hedner // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – P. 1085–1091.
27. **Матросова, И. Б.** Артериальная ригидность при гипертензии 1–2 степени и возможности медикаментозной коррекции сосудистого ремоделирования у больных метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук / Матросова И. Б. – М., 2007. – 140 с.

References

1. Kochergina I. I. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2007, no. 28, pp. 60–66.
2. *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2011, Vol. 10, no. 6, pp. 1–64.
3. Einhorn D., Stewart D. A., Erman M. K. et al. *Endocr Pract.* 2007, vol. 13, no. 4, pp. 355–362.
4. Marshall N., Keith K., Wong M. et al. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2009, vol. 5, no. 1, pp. 15–20.
5. Roncksley P. E., Hemmelgarn B. R., Heitman S. J. *Thorax.* 2009, vol. 64, pp. 834–839.
6. West S. D., Nicoll D. J., Stradling J. R. *Thorax.* 2006, vol. 61, pp. 945–950.
7. Strohl K. P. *Sleep.* 1996, vol. 19, pp. 225–228.
8. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2007, Vol. 6, no. 6, suppl. 2, 22 p.
9. Buzunov R. V. *Sindrom obstruktivnogo apnoe sna v sochetanii s ozhireniem: osobennosti patogeneza, diagnostiki i lecheniya: dis. d-ra med. nauk* [Syndrom of obstructive sleep apnea combined with obesity: pathogenesis features, diagnostics and treatment: dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2003, 208 p.
10. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. *Lancet.* 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
11. Ostroumova O. D., Korsakova N. K., Bagramova Yu. A. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2002, vol. 10, no. 1, pp. 7–10.
12. Litvin A. Yu. *Osobennosti diagnostiki, porazheniya organov-misheney i lecheniya bol'nykh s arterial'noy gipertoniey i sindromom obstruktivnogo apnoe vo vremya sna: dis. d-ra med. nauk* [Features of diagnostics, target organs lesion and treatment of patients with hypertension and syndrome of obstructive sleep apnea: dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2009, 212 p.
13. Punjabi N. M., Shahar E., Redline S. et al. *American Journal of Epidemiology.* 2004, vol. 160, no. 6, pp. 521–530.
14. Nieto F. J., Young T. B., Lind B. K. et al. *Sleep Heart Health Study. Journal of the American Medical Association.* 2000, vol. 283, no. 14, pp. 1829–1836.
15. Makolkin V. I., Nakolkov D. A. *Metabolicheskiy sindrom. Sovremennye predstavleniya* [Metabolic syndrome. Modern conception]. Moscow: Miklosh, 2012, 110 p.
16. Shestakova M. V. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal]. 2001, no. 2, pp. 88–92.
17. Punjabi N. M., Polotsky V. Y. *Journal of Applied Physiology.* 2005, vol. 99, no. 5, pp. 1998–2007.
18. Kasatkina S. G., Kasatkin S. N. *Meditsinskie nauki* [Medical sciences]. 2011, no. 7, pp. 248–252.
19. Dzhakhangirov T. Sh. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2005, no. 10, pp. 55–61.
20. Phillips C., Hedner J., Berend N. et al. *Sleep.* 2005, vol. 28, no. 5, pp. 604–609.
21. Barcelo A., Barbe F., M. de la Pena et al. *Thorax.* 2008, vol. 63, pp. 946–950.
22. Sharma S. K., Kumpawat S., Goel A. et al. *Sleep Medicine.* 2007, no. 8, pp. 12–17.
23. Wisse B. E. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004, vol. 15, no. 11, pp. 2792–2800.
24. Lavie L. *Sleep Medical Review.* 2003, no. 7, pp. 35–51.
25. Zhan G., Serrano F., Fenik P. et al. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* 2005, vol. 172, pp. 921–929.
26. Kraiczi H., Caidahl K., Samuelsson A., Peker Y., Hedner J. *Chest.* 2001, vol. 119, pp. 1085–1091.

27. Matrosova I. B. *Arterial'naya rigidnost' pri gipertonii 1–2 stepeni i vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii sosudistogo remodelirovaniya u bol'-nykh metabolicheskim sindromom: dis. kand. med. nauk* [Arterial rigidity in conditions of 1st and 2nd degree hypertension and possibility of medicamental correction of vascular remodeling in patients with metabolic syndrome: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2007, 140 p.

Сергацкая Надежда Валерьевна

ассистент, кафедра терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: hopeful.n@mail.ru

Sergatskaya Nadezhda Valer'evna

Assistant, sub-department of therapeutics,
Medical institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Томашевская Юлия Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: t.julia74@mail.ru

Tomashevskaya Yuliya Anatol'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of therapeutics,
Medical institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Гусаковская Людмила Ивановна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: gusakovskaya58@mail.ru

Gusakovskaya Lyudmila Ivanovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of therapeutics,
Medical institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Олейников Валентин Эливич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: oleynikoff@sura.ru

Oleynikov Valentin Elivich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of therapeutics,
Medical institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

УДК 616-056.52:612.284.2

Сергацкая, Н. В.

Роль обструктивного апноэ сна в развитии сосудистого ремоделирования у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа / Н. В. Сергацкая, Ю. А. Томашевская, Л. И. Гусаковская, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 3 (27). – С. 83–96.