

# Особенности метаболических показателей и маркеров системного воспаления у пациентов с расстройствами сна

Д.Ю. Каллистов, А.И. Романов, Е.С. Гаврилова, Э.В. Колганова

ФГУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ, Москва

## Резюме

Для уточнения механизмов негативного влияния расстройств сна на состояние сердечно-сосудистой системы проведено изучение особенностей углеводного и липидного обмена, маркеров системного воспаления и интерлейкинового звена иммунитета в подгруппах пациентов с нарушениями дыхания во время сна, больных с хронической бессонницей и контрольной группе (всего 253 пациента).

Установлено, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна выявлялись повышенные значения общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, С-реактивного белка и провоспалительных интерлейкинов ИЛ – 1 $\beta$  и ИЛ - 6. Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между уровнем С-реактивного белка и индексом апноэ-гипопноэ ( $r=0,38$ ), отрицательной корреляционной связи между минимальным уровнем SaO<sub>2</sub> и уровнем ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,35$ ).

Ключевые слова: расстройства сна, метаболические показатели, иммунологические показатели.

## Metabolic parameters and systemic inflammation-related markers in patients with sleep disorders

D.U. Kallistov, A.I. Romanov, E.S. Gavrilova, E.V. Kolganova  
Rehabilitation Center, Department of Affairs Management  
of President of Russian Federation, Moscow

## Summary

Among 253 patients with sleep disorders the lipid and carbohydrate metabolism, systemic inflammation-related markers and interleukin immunity were evaluated in subgroups of patients with sleep apnoe syndrome, chronic sleep disorders and the control group. Patients with sleep apnoe syndrome demonstrated the increased level of total cholesterol, triglycerides, atherogenic factor, C-reactive protein, interleukin IL – 1 $\beta$  and IL - 6. Positive correlation was demonstrated between level C-reactive protein and Apnoe-Hypnoe Index ( $r=0,38$ ), negative correlation was demonstrated between minimal SaO<sub>2</sub> level and IL-1 $\beta$  level ( $r=0,35$ ).

**Key words:** sleep disorders, metabolic syndrome, immunological status.

**Координаты для связи с авторами:** ФГУ «Центр реабилитации». Каллистов Д.Ю., тел.: 993-1336;  
e-mail:sleeprc@yandex.ru

преимущественно сердечно-сосудистых, что является существенным показателем неблагополучия в системе профилактики. Литературные данные, посвященных анализу факторов риска и прогностических маркеров кардиоваскулярных заболеваний, свидетельствуют о существенной негативной роли так называемого метаболического синдрома [4,6,13]. Термин «метаболический синдром», предложенный в 1981 году для обозначения особого кластера кардиоваскулярных факторов риска, получил в настоящее время широкое признание в научной литературе [2; 8].

В соответствии с критериями Международного фонда диабета [4], метаболический синдром выявляется в случае сочетания абдоминального ожирения и не менее двух из четырех обязательных признаков – гипертриглицеридемии, снижения уровня липопротеидов высокой плотности, артериальной гипертензии и гипергликемии (либо диагностированного сахарного диабета II типа). Другими важными проявлениями этого синдрома могут являться гиперурикемия, микроальбуминемия, гиперкоагуляция, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, плохое функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также симпатическая активация.

За последние десятилетия был получен большой объем информации, посвященный влиянию расстройств сна на течение кардиоваскулярной патологии и нарушений обмена веществ. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что связанные со сном нарушения дыхания (синдром обструктивного апноэ сна – СОАС) [1,3,5,7,9,11] а также хронические формы нарушений засыпания и поддержания сна (бессонницы) [10], имеют тесные патогенетические связи с основными компонентами метаболического синдрома. По мнению авторов [14], диагноз метаболического синдрома («Синдром X») должен предусматривать наличие обструктивного апноэ сна («Синдром Z»). Вместе с тем, роль расстройств сна в качестве факторов риска васкулярной патологии остается до настоящего времени недооцененной. Требуют уточнения и механизмы негативного влияния расстройств сна на состояние сердечно-сосудистой системы.

**Цель исследования.** Изучить особенности липидного и углеводного обмена, цитокинового звена иммунитета и маркеров системного воспаления у больных с расстройствами сна.

## Материал и методы

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы и мероприятия 1.2 ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям

развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы».

Было проведено обследование 253 пациентов кардиологического профиля (185 мужчин и 68 женщин, ср. возраст  $52,5 \pm 7,7$  лет), проходивших реабилитацию в 2007 – 2009 годах. В качестве инструментального метода диагностики расстройств сна проводилось полисомнографическое исследование с использованием системы Comet PSG (США), которое включало в себя регистрацию центрального и затылочного отведений электроэнцефалограммы, правой и левой электроокулограмм, подбородочной электромиограммы, электрокардиограммы; регистрация ороназального воздушного потока осуществлялась с помощью термодатчика, грудного и брюшного дыхательных усилий - при помощи пьезокристаллических датчиков растяжения; проводилась регистрация SpO<sub>2</sub>. Анализ полисомнографических записей предусматривал подсчет стадий сна, реакций ЭЭГ-активации, эпизодов апноэ и гипопноэ, среднего и минимального уровней сатурации артериальной крови.

Изучение биохимических показателей проводилось при помощи анализатора Копе. Количественное определение С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ 1  $\beta$ , ИЛ6, ИЛ10) проводилось методом иммуноферментного анализа (Immulite 1000, США).

### Результаты

Синдром обструктивного апноэ сна выявлен у 73 пациентов, хронические формы бессонницы – у 125 пациентов. Основные антропометрические характеристики и результаты ПСГ-исследования больных в подгруппах, сформированных в зависимости от наличия расстройств сна, представлены в таблице 1.

У больных с СОАС выявлялись существенно более низкие значения % содержания стадий медленноволнового сна и сна с быстрыми движениями глаз в его структуре, более выраженная фрагментация сна и существенно более низкие значения насыщения крови кислородом. Пациенты, страдающие от хронической

Таблица 1

Антропометрические показатели и результаты полисомнографии в подгруппах

|                                           | нет расстройств сна | СОАС              | бессонница      |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| количество больных, чел.                  | 55                  | 73                | 125             |
| пол, м/ж                                  | 31/24               | 68/5              | 86/39           |
| возраст, лет                              | $52,5 \pm 7,1$      | $48,1 \pm 8,2$    | $54,3 \pm 5,5$  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                    | $29,3 \pm 3,4$      | $32,5 \pm 3,5$    | $28,5 \pm 4,4$  |
| Эффективность сна, %                      | $91,5 \pm 4,1$      | $88,1 \pm 5,5$    | $82,1 \pm 5,8$  |
| S3, %                                     | $9,1 \pm 4,4$       | $8,0 \pm 4,4$     | $4,4 \pm 2,2$   |
| REM, %                                    | $21,0 \pm 5,2$      | $10,3 \pm 3,5$    | $23,5 \pm 5,9$  |
| ИАГ, событий/час                          | $3,4 \pm 1,1$       | $36,8 \pm 12,5^*$ | $2,1 \pm 2,2$   |
| Индекс реакций ЭЭГ-активации, событий/час | $11,0 \pm 5,5$      | $37,2 \pm 15,2$   | $34,1 \pm 10,0$ |
| Минимальный уровень SaO <sub>2</sub> , %  | $92,5 \pm 2,2$      | $80,4 \pm 5,7^*$  | $91,3 \pm 3,3$  |

Таблица 2

Особенности биохимических показателей крови пациентов с расстройствами сна

|                           | нет расстройств сна | СОАС              | хр. бессонница    |
|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Глюкоза, ммоль/л          | $5,10 \pm 0,02$     | $6,55 \pm 0,84$   | $6,14 \pm 0,80$   |
| Холестерин общий, ммоль/л | $4,22 \pm 0,84$     | $7,78 \pm 1,21^*$ | $5,18 \pm 1,11^*$ |
| Коэффициент атерогенности | $3,1 \pm 0,9$       | $4,9 \pm 0,5^*$   | $4,1 \pm 0,3$     |
| Триглицериды, ммоль/л     | $1,41 \pm 0,20$     | $3,57 \pm 1,22^*$ | $3,01 \pm 1,03$   |
| ГГТ                       | $18,2 \pm 8,5$      | $61,6 \pm 12,8^*$ | $21,5 \pm 10,8$   |

\*  $p < 0,05$

Таблица 3

Особенности содержания С-реактивного белка и интерлейкинового звена иммунитета пациентов в подгруппах

|                                | группы              |                   |                 |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
|                                | нет расстройств сна | СОАС              | хр. бессонница  |
| CR-белок, мг/л                 | $0,72 \pm 0,01$     | $1,95 \pm 0,25^*$ | $1,01 \pm 0,11$ |
| Интерлейкин ИЛ-1 $\beta$ пг/мл | $2,22 \pm 0,24$     | $4,87 \pm 0,33^*$ | $2,54 \pm 0,31$ |
| Интерлейкин ИЛ-6 пг/мл         | $2,15 \pm 1,16$     | $3,93 \pm 0,95^*$ | $2,45 \pm 1,1$  |
| Интерлейкин ИЛ-10, пг/мл       | $9,45 \pm 2,11$     | $5,16 \pm 2,0$    | $8,34 \pm 1,99$ |

\*  $p < 0,05$

бессонницы, также имели признаки фрагментации и изменения структуры сна.

Изучение особенностей биохимических показателей крови в подгруппах показало, что у пациентов, страдавших от СОАС, выявлялись повышенные значения общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, а также ряда гепатоспецифических ферментов. Коэффициент атерогенности был повышен и у больных с нарушениями засыпания и поддержания сна.

Исследование белков острой фазы и интерлейкинов показало, что у пациентов с СОАС выявлялись повышенные значения С-реактивного белка и провоспалительных интерлейкинов ИЛ – 1  $\beta$  и ИЛ - 6. Содержание противовоспалительного ИЛ – 10 оказалось, напротив, сниженным.

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между уровнем С-реактивного белка и индексом апноэ-гипопноэ ( $r=0,38$ ), отрицательной корреляционной связи между минимальным уровнем  $SpO_2$  и уровнем ИЛ-1  $\beta$  ( $r=0,35$ ).

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с СОАС выявлялись изменения липидного и углеводного обмена, отмечались признаки системного воспаления, способствующие ускоренному атерогенезу. Основные физиологические последствия повторяющихся эпизодов обструкции верхних дыхательных путей во время сна, в том числе симпатическая активация, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, вызывающий системное воспаление, гиперкоагуляция, гиперлептемия и инсулинрезистентность могут рассматриваться и в качестве самостоятельных факторов риска как вазкулярной патологии, так и метаболического синдрома. Выявленные изменения показателей системного воспаления у больных с хронической бессонницей могут быть обусловлены как системными эффектами хронического стресса, имеющими с бессонницей ряд общих патофизиологических механизмов, так и последствиями хронической депривации (недостатка сна), оказывающей самостоятельное негативное влияние на состояние вегетативной регуляции и антиоксидантной системы организма [12].

Таким образом, включение комплекса мероприятий по выявлению расстройств сна в алгоритмы диагностики метаболического синдрома представляется теоретически обоснованным и практически значимым.

#### Литература

1. Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735–741.
2. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2745–2749.
3. Harsch IA, Pour Schahin S, Radespiel-Troger M et al. CPAP treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with OSAS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;..
4. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2289–2304
5. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004;25:728–734.
6. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *Arch Intern Med* 2006;166:106-111
7. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;100:2332–2335.
8. Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:286–288.
9. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906–1914.
10. Spiegel C, Knutson K, Leproult R, Tarsali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99:2008–2009
11. Tasali E, Ip MSM. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. Alterations in Glucose Metabolism and Inflammation. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 5:207-217 (2008)
12. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C. Ambulatory Blood Pressure and Cardiovascular Outcome in Relation to Perceived Sleep Deprivation. *Hypertension, Apr* 2007; 49: 777 - 783
13. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke. A14-year old study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008;39:1078
14. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL et al. «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998;53(Suppl 3):S25–S28.