

# Гормональный статус и орексиновая система у больных ожирением, осложненным синдромом обструктивного апноэ сна

Струева Н.В.<sup>1\*</sup>, Мельниченко Г.А.<sup>1</sup>, Полуэктов М.Г.<sup>2</sup>, Савельева Л.В.<sup>1</sup>, Кацья Г.В.<sup>1</sup>, Гончаров Н.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между гормональной секрецией и расстройствами дыхания во сне обструктивного характера. В исследование было включено 76 больных первичным ожирением (37 мужчины и 39 женщины). Согласно поставленным целям и задачам, данные пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу и ИМТ группы: первая – больные с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) (n=41), вторая – без нарушений дыхания во сне (n=35). СОАС сопровождается увеличением экскреции свободного кортизола в ночной моче, высоким уровнем базального инсулина, нарушением продукции ИФР-1 печенью, дисфункцией гипофизарно-гонадной оси. Таким образом, расстройства дыхания во сне негативно влияют на гормональную секрецию у больных ожирением. Так как достоверных отличий уровня орексина А у больных ожирением с СОАС и без него обнаружено не было (42,0 [14; 99,5] против 18,0 [14,5; 124,5] пг/мл; p=0,9), мы не можем утверждать, что наличие СОАС у этой когорты пациентов сопровождается какими-либо особыми изменениями активности орексиновой системы.

*Ключевые слова: ожирение, гормоны, синдром обструктивного апноэ сна.*

## Hormonal status and the orexin system in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome

Strueva N.V.<sup>1\*</sup>, Melnichenko G.A.<sup>1</sup>, Poluektov M.G.<sup>2</sup>, Savel'eva L.V.<sup>1</sup>, Katsya G.V.<sup>1</sup>, Goncharov N.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova St. 11, Moscow, Russia, 117036

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya St. 8/2, Moscow, Russia, 119991

The aim of research was to estimate the influence of hormone metabolism and sleep apnea on patients with obesity. 76 patients (37 males and 39 females) with obesity were included in this study. After night polysomnography all patients were divided in two groups comparable by age, sex ratio and BMI. The first group consisted of 41 patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), the second (controls) – 35 patients without breath disorders during sleep. OSAS is accompanied by the increase in urinary cortisol during the night, high levels of basal insulin, disturbances of hepatic production of IGF-1, dysfunction of the pituitary-gonadal axis. Our results show that sleep-related breathing disorders render markedly and negatively affect on hormonal parameters of patients with obesity. As a reliable difference of basal secretion of orexin A in obese patients with and without OSAS was not revealed (42,0 [14; 99,5] vs. 18,0 [14,5; 124,5] pg/ml; p=0,9), we were not able to show the existence that the existence of OSAS is followed by any special changes of activity of the orexin system.

*Keywords: obesity, hormones, obstructive sleep apnea.*

\*Автор для переписки/Correspondence author – nstr84@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015224-30

## Введение

Взаимосвязь ожирения и расстройств сна может быть обусловлена различными механизмами, участвующими в патогенезе обоих состояний, таких как психические нарушения и/или психологические особенности, расстройства приема пищи и эндокринно-метаболические изменения. Импульсная секреция многих гормонов, в том числе, отвечающих за регуляцию массы тела (МТ), имеет характерную суточную динамику и тесно связана с определенными стадиями сна. Биоритмы гормонов являются тем фун-

даментом, на котором базируется гомеостаз, а расстройства сна могут играть роль в развитии различных эндокринопатий, в частности ожирения [1].

Наиболее распространенными и клинически значимыми нарушениями сна у больных ожирением являются расстройства дыхания во сне, в первую очередь речь идет о синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) [2]. В настоящее время установлено, что гормональные изменения, возникающие у пациентов с СОАС, вносят определенный вклад в развитие инсулинорезистентности как у пациентов с ожирением,

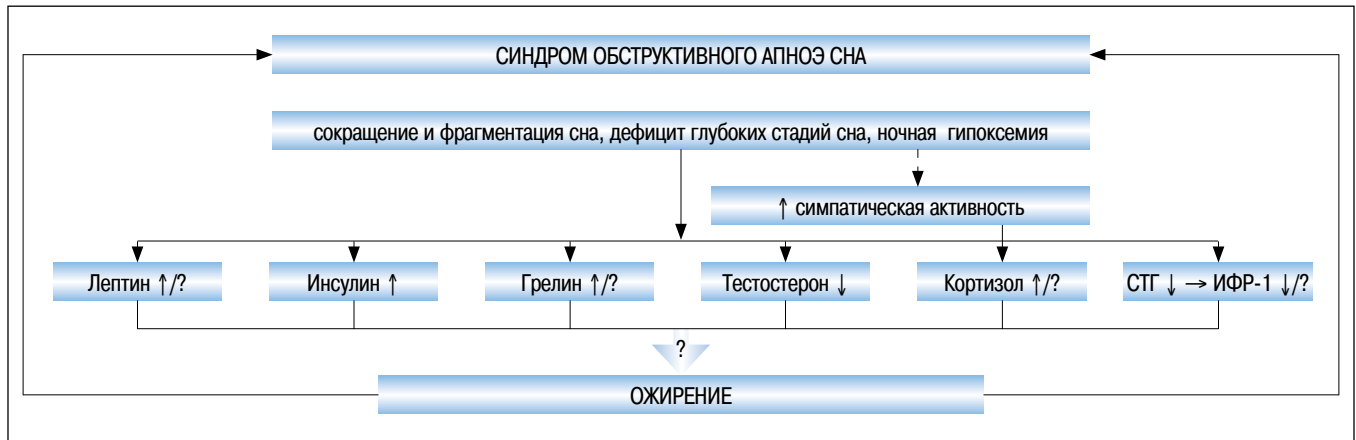


Рис. 1. Взаимосвязь между СОАС и гормональной секрецией у больных ожирением [обобщенные данные: 7–14, 19, 20].

так и у людей с нормальной МТ [3, 4]. Однако патогенетические механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития метаболических нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во сне, до конца не изучены. Значимую роль отводят изменению симпатической активности на фоне ночной гипоксемии и депривации жизненно важных стадий сна – основных звеньев патогенеза СОАС [5, 6]. С другой стороны, обсуждается влияние СОАС на увеличение массы тела. По сумме результатов ранее проведенных исследований на рис. 1 представлены основные гормональные изменения, посредством которых расстройства дыхания во сне могут способствовать прогрессированию ожирения (рис. 1).

Орексины (гипокретины) А и Б играют важную роль в регуляции цикла «сон-бодрствование» и быстрого сна (REM-сна). Учитывая топографическую близость центров орексиновой системы и «пищевого центра» в гипоталамусе, предполагается, что данные нейропептиды играют роль в регуляции энергетического обмена. Ряд исследователей определили достоверное снижение концентрации орексина А в плазме крови у больных ожирением по сравнению с лицами с нормальной МТ [9, 15]. Связь между дефицитом орексинов и ожирением может быть обусловлена замедлением основного обмена, уменьшением расхода энергии и снижением активности в дневное время [16]. Существует гипотеза, что СОАС является одним из факторов, приводящих к снижению орексинов у больных ожирением [9].

Медико-социальная значимость СОАС и ожирения диктует необходимость дальнейшего изучения различных патогенетических механизмов взаимосвязи этих заболеваний для оптимизации лечения и профилактики тяжелых сопутствующих осложнений.

**Целью исследования** явилось изучение влияния расстройств сна обструктивного характера на секрецию гормонов у больных ожирением.

### Материалы и методы

В исследование было включено 76 больных ожирением (37 мужчины и 39 женщины). Согласно поставленным целям и задачам пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и величине индекса массы тела (ИМТ): первая – больные СОАС (n=41), вторая – без нарушений дыхания во сне (n=35). Критериями исключения пациентов из

исследования были сахарный диабет 1 и 2 типа, синдромальные формы ожирения, беременность, лактация, подозрение на серьезное органическое или психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию. Работа выполнена на базе отделения терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (зав. отд., к.м.н. Л.В. Савельева). Обследование пациентов проводилось в соответствии с алгоритмом диагностики и лечения ожирения у взрослых (рекомендации Российской ассоциации эндокринологов, 2010). Сравнительная характеристика исследуемых групп по антропометрическим показателям представлена в таблице 1.

**Гормональные исследования** проводились в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России под руководством главного научного сотрудника, д.м.н. Г.В. Кацья (зав. лаб. – профессор, д.м.н. Н.П. Гончаров). С целью оценки гормональных параметров, которые оказывают влияние на энергетический баланс, а также исключения симптоматического (вторичного) ожирения определяли:

- *тиреотропный гормон* на автоматическом люминесцентном анализаторе Vitros Eci фирмы Ortho Clinical Diagnostics, США (референсный интервал: 0,25–3,5 мМЕ/л);

Таблица 1

Характеристика больных ожирением, разделенных на группы в зависимости от наличия СОАС

Параметры	Группа 1 СОАС (n=41)	Группа 2 Без СОАС (n=35)	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	
Возраст, годы	46 [38; 51]	46 [26; 54]	0,39*
Пол (n – муж./жен.)	23/18	14/21	0,16**
Курение (n – нет/ да)	28/13	28/7	0,248**
Длительность ожирения, годы	14 [10; 20]	13,5 [9; 20]	0,8*
Дебют ожирения, лет	30 [25; 40]	25 [17; 34]	0,02*
Длительность храпа, годы	10 [5; 19]	2,5 [1; 10]	0,01*
Масса тела, кг	122 [108; 139]	108,5 [103; 115]	0,04*
ОТ у женщин, см	119 [110; 120]	115 [106; 124]	0,068*
ОТ у мужчин, см	126 [120; 144]	124 [116; 135]	0,39*
ОШ, (см)	42 [40; 48]	40 [36; 46]	0,096*
ИМТ	41,2 [37,3; 44,6]	39,9 [35,4; 42,7]	0,1*

\* критерий Манна-Уитни; \*\* критерий  $\chi^2$

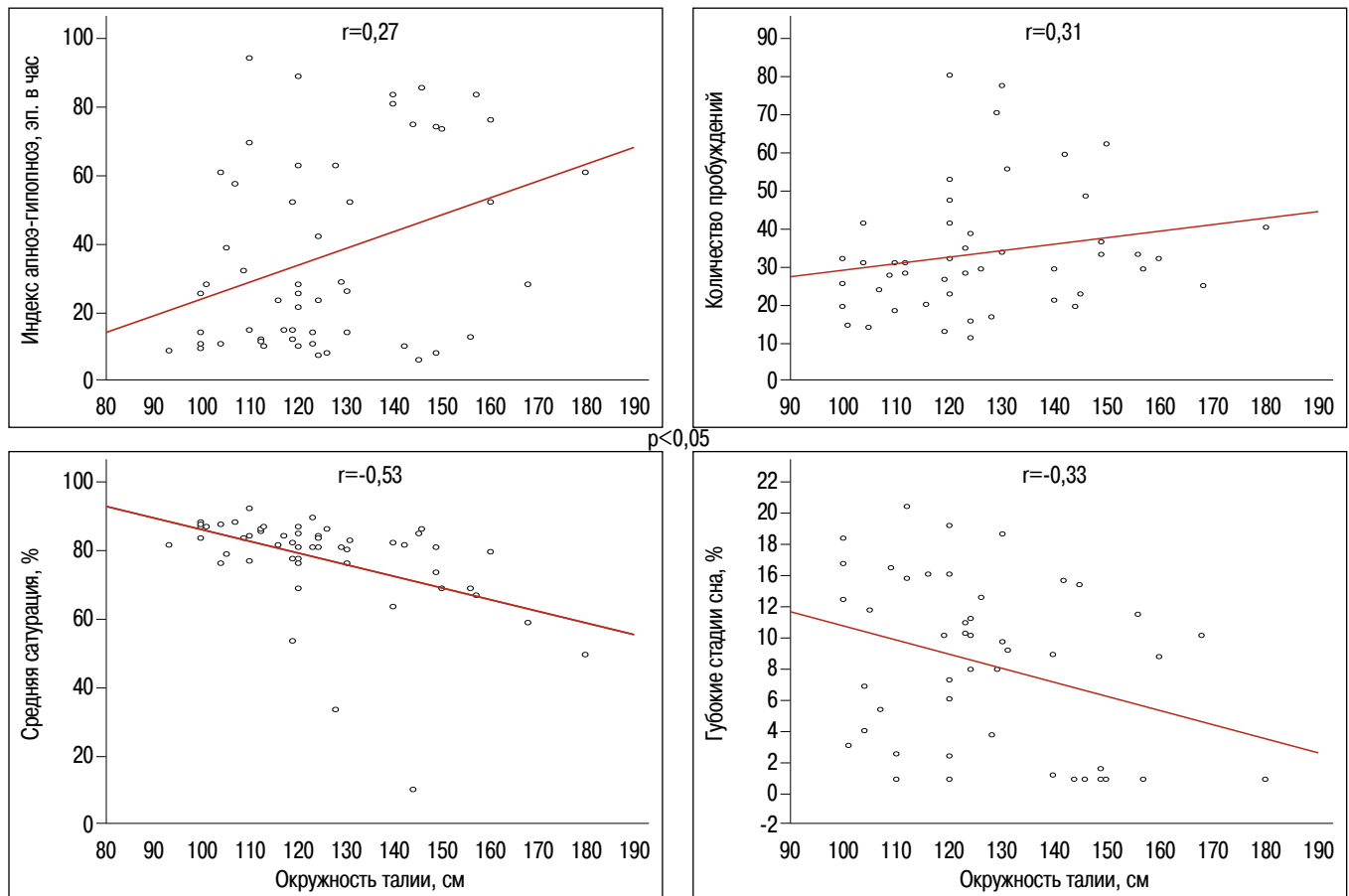


Рис. 2. Корреляции окружности талии с глубоким сном, количеством пробуждений и респираторными показателями у больных.

- **общий тестостерон** у мужчин на автоматическом люминесцентном анализаторе Vitros Eci, Ortho Clinical Diagnostics, США (референсный интервал у мужчин: 11–33,5 нмоль/л);
- **базальный (тощаковый) уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ)** на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601, Roche, Швейцария (референсный интервал: 2,3–26,4 мкЕ/мл).

Для оценки продукции СТГ, непосредственно связанной с глубокими стадиями сна, определяли основной периферический медиатор его биологического действия – *инсулиноподобный фактор роста I типа* на иммунохимическом анализаторе LIAISON, DiaSorin, Италия (референсный интервал в возрасте 25–54 лет составляет 60–280 нг/мл).

Уровень лептина – гормона, непосредственно влияющего на пищевое поведение, определяли в сыворотке крови (48 анализов в дублях, включая контроли) методом планшетного двухслойного иммуноферментного анализа (Mediagnost ELISA E07) с помощью тест-системы фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада (референсный интервал: для мужчин 2,0–5,6 нг/мл, для женщин 3,7–11,1 нг/мл).

Оценка *орексиновой системы* у больных осуществлялась путем определения нейропептида – орексина А в плазме крови (пг/мл) методом планшетного двухслойного иммуноферментного анализа без экстракции (48 анализов в дублях, включая контроли) с помощью тест-системы фирмы Peninsula Laboratories (США). В связи с отсутствием референсного интер-

вала для данного показателя была сформирована группа контроля, состоявшая из практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основными группами.

Оценка состояния *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* осуществлялась путем определения уровня свободной фракции кортизола в суточной моче, ночной и дневной порциях мочи методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом люминесцентном анализаторе Vitros Eci, Ortho Clinical Diagnostics, США (референсный интервал: 60–413 нмоль/24 ч).

Для объективизации картины сна проводилось ночное полисомнографическое исследование на аппаратно-программном комплексе Grass Technologies (США) с оценкой результатов по критериям Американской академии медицины сна (AASM-2007). СОАС диагностировался согласно Международной классификации расстройств сна (2005) при показателе индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) более 5 эпизодов в час [17]. Контроль качества анализа полисомнографических исследований проводился под руководством доцента кафедры нервных болезней института профессионального образования, зав. отделением медицины сна УКБ №3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России – М.Г. Полуэктова.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., USA, version 7.0). Описательные статистические данные представлены в

DOI: 10.14341/OMET2015224-30

Таблица 2

Объективные показатели сна по данным полисомнографии у больных ожирением в зависимости от наличия СОАС				
Параметры	Группа 1 СОАС (n=41)	Группа 2 Без СОАС (n=35)	Норм. знач.	p*
	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
1 стадия сна, %	6,8 [3,7; 9,6]	3,7 [2,8; 6,5]	3–8	0,052
2 стадия сна, %	65,1 [57,3; 72,0]	56,5 [51,1; 59,4]	45–55	0,001
3–4 стадии сна, %	8,2 [1,7; 14,5]	20,6 [14,6; 24,3]	15–20	< 0,001
Фаза быстрого сна, %	13,4 [6,1; 20,4]	19,1 [15,6; 22,4]	20–25	0,02
Общее время сна, мин	389 [334,5; 45,7]	422 [348; 474]		0,3
Бодрствование после засыпания	102,4 [71,6; 149,6]	93,5 [36,8; 125,5]		0,01
Количество пробуждений	24 [17; 37]	20,5 [15;30,5]		0,3
Время засыпания, мин	20 [12; 44]	17 [13;31]	< 20	0,8
Эффективность сна, %	78,5 [65,9; 89,1]	82,1 [72,4; 89,8]	> 85	0,3
ИАГ, эпиз. в ч	24,5 [12,0; 66,7]	1,8 [0,8;3]	< 5	< 0,001
ИД, эпиз. в ч	19,3 [11,3; 65,0]	3,0 [1,1; 5,1]	< 5	< 0,001
Средняя сатурация, %	93,1 [91,2; 94,5]	94,7 [93,4; 95,4]		0,002
Минимальная сатурация, %	78,5 [69,5; 83]	87 [83; 89]		< 0,001

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ; ИД – индекс десатурации; \* критерий Манна-Уитни

виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75]), где n – число наблюдений. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Манна–Уитни, по качественным признакам – критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Оценка связи двух количественных признаков осуществлялась методом ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез составлял менее 0,05.

### Результаты исследований и их обсуждение

У больных ожирением с индексом апноэ-гипопноэ  $\geq 5$  эпиз. в час по результатам полисомнографии, то есть с подтвержденным СОАС, получены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции окружности талии с представленностью 3–4 стадий сна ( $r = -0,33$ ), количеством пробуждений ( $r = 0,31$ ), индексом апноэ-гипопноэ ( $r = 0,27$ ), индексом десатурации ( $r = 0,39$ ), средним ( $r = -0,53$ ) и минимальным насыщением крови кислородом во время сна ( $r = -0,41$ ) (рис. 2). Эти данные являются еще одним подтверждением значительного ухудшения параметров собственно структуры сна (редукции глубоких стадии фазы медленного сна, увеличения количества пробуждений) и респираторных показателей (повышения частоты приступов апноэ-гипопноэ и снижения насыщения артериальной крови кислородом) по мере увеличения выраженности абдоминального ожирения. При этом у больных без расстройств дыхания во сне величина ОТ была положительно связана только с индексом десатурации ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,01$ ) и отрицательно – со средним уровнем насыщения крови кислородом ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,03$ ), что подтверждает влияние абдоминального ожирения на развитие ночной гипоксемии независимо от наличия СОАС в связи с субклиническим уменьшением

Таблица 3

Сравнительная характеристика гормональных показателей у больных с СОАС и без расстройств дыхания во сне				
Параметры	Группа 1 СОАС (n=41)	Группа 2 Без СОАС (n=35)	Референ. интер.	p*
	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
ТТГ (мМЕ/л)	1,45 [1,18; 2,6]	1,72 [1,31; 2,35]	0,25–3,5	0,65
ИФР-1 (нг/мл)	175,2 [133,3; 207,5]	237,5 [153,4; 303,8]	88–250	0,03
Тестостерон у муж. (нмоль/л)	6,8 [4,6; 9,6]	9,04 [6,7; 12,3]	11–33,5	0,044
Св. кортизол в сут. моче (нмоль/сут.)	231,0 [188,0; 336]	229 [166,1; 351,0]	60–413	0,9
Св. кортизол в дневной моче (нмоль/л)	170,0 [124,5; 215,6]	149,2 [120,6; 190,0]	–	0,7
Св. кортизол в ночной моче (нмоль/л)	90,2 [49,5; 136,6]	65,5 [37,1; 89,3]	–	0,038
Лептин (нг/мл)	39,2 [15,6; 99,2] n=23	32,3 [14,9; 99,4] n=16	7,78–18,4	0,8

\* критерий Манна-Уитни

дыхательной экскурсии диафрагмы и увеличением сопротивления верхних дыхательных путей на фоне избыточного отложения жира в области шеи.

Наши данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [5, 6], в частности J. Fan с соавт. (2013), выявивших связь расстройств дыхания во сне с распределением жира по абдоминальному типу и в области шеи с использованием трехмерной компьютерной томографии у больных ожирением [18].

Исследуемые группы статистически значимо различались по показателям полисомнографии, что являлось подтверждением значительного нарушения структуры сна у больных с СОАС (табл. 2). У больных СОАС показано достоверное изменение структуры сна за счет увеличения времени бодрствования во время сна, уменьшения продолжительности фаз глубокого сна и быстрого сна (интрасомническое расстройство). Расстройства дыхания сопровождались эпизодами падения уровня насыщения крови кислородом (десатурациями).

Установлено, что гормональные нарушения могут быть как следствием, так и причиной избыточной массы тела или ожирения. Ожирение может способствовать развитию гиперинсулинемии, функционального гиперкортицизма, гиперлептинемии, уменьшению секреции СТГ, повышению ТТГ, снижению уровня тестостерона у мужчин. Однако не установлена клиническая значимость данных гормональных изменений в отношении их влияния на динамику массы тела при лечении ожирения. Более ранние исследования установили, что СОАС приводит к значимому уменьшению импульсной секреции СТГ за счет редукции глубоких стадий сна и может способствовать снижению уровня тестостерона у мужчин. Вместе с тем имеются противоречивые данные о влиянии расстройств дыхания во сне на секрецию кортизола, лептина и ТТГ. В связи с этим нами было проведено сравнение этих гормональных показателей у больных с СОАС и без расстройств дыхания во сне, сопоставимых по полу, возрасту и величине ИМТ (табл. 3).

Медианы уровней инсулина, ТТГ, ИФР-1 и суточной экскреции свободного кортизола в обсуждаемых

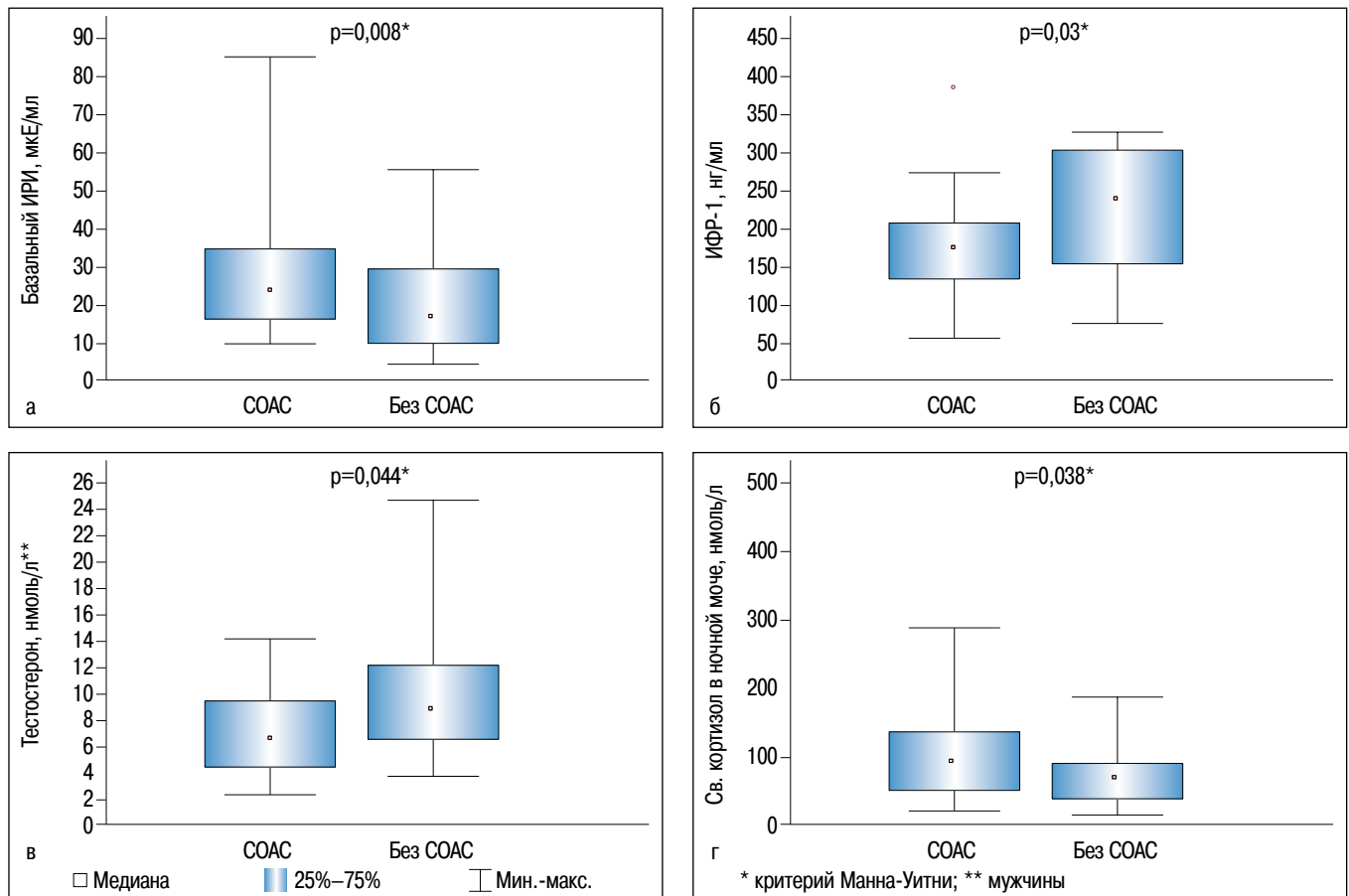


Рис. 3. Гормональные изменения у больных ожирением с СОАС.

группах соответствовали референсным показателям. В обеих группах получено снижение медианы уровня тестостерона и повышение – лептина по сравнению с нормативными значениями.

Группы с СОАС и без СОАС различались по уровню базального ИРИ в сыворотке крови (соответственно: 23,7 [16,0; 34,6] и 16,1 [9,6; 29,3] мкЕ/мл;  $p=0,008$ ) (рис. 3а). У больных с СОАС получены значимые отрицательные корреляции ( $p=0,004$ ) уровня инсулина в крови ( $r=-0,42$ ) со средней сатурацией, свидетельствующие о взаимосвязи между гиперинсулиемией и снижением насыщения крови кислородом у данной категории пациентов. С одной стороны, уровень инсулина в крови тесно связан с ожирением и возрастает по мере его прогрессирования, с другой – само по себе наличие гиперинсулиемии стимулирует аппетит и способствует увеличению массы тела. Статистически значимых корреляций уровня ИРИ с показателями ОТ и ИМТ у больных с СОАС не получено, что свидетельствует в пользу того, что повышение уровня этого гормона у пациентов с расстройствами дыхания во сне не связано со степенью ожирения.

С целью косвенной оценки продукции СТГ был исследован периферический медиатор его биологического действия – ИФР-1 в сыворотке крови. При сравнении групп выявлено статистически значимое снижение уровня ИФР-1 у больных с СОАС ( $p=0,03$ ) (рис. 3б). Данные изменения косвенно свидетельствуют о снижении выработки СТГ у больных с СОАС. С другой стороны, установлено наличие взаимосвязи снижением уровня ИФР с увеличением выраженности ожи-

рения (по величине ИМТ) ( $r=-0,46$ ;  $p=0,03$ ) у этих больных. Это согласуется с данными А. Ursavas с соавт. (2007) и F. Lanfranco с соавт. (2010), показавших, что у пациентов с ожирением и СОАС происходит уменьшение как спонтанной, так и стимулированной секреции СТГ, сопровождающихся снижением продукции ИФР-1 [7, 8].

При сравнении изучаемых групп подтверждено значимое снижение уровня тестостерона у мужчин с СОАС (6,8 [4,6; 9,6] нмоль/л) по сравнению со второй группой (9,04 [6,7; 12,3] нмоль/л,  $p=0,044$ ) (рис. 3в).

Проведенный анализ показал наличие умеренной положительной взаимосвязи снижения уровня тестостерона у мужчин с уменьшением средней сатурацией ( $r=0,56$ ;  $p<0,01$ ) и минимальной ( $r=0,41$ ;  $p=0,02$ ) в ночное время. У больных с СОАС получены статистически значимые отрицательные корреляции средней силы величины ИМТ с уровнем тестостерона ( $r=-0,52$ ;  $p=0,01$ ), то есть снижение у них уровня тестостерона было также связано с увеличением выраженности ожирения. Полученные нами данные согласуются с данными работ R. Luboshitzky с соавт. (2002, 2005), которые показали, что у мужчин среднего возраста с ожирением фрагментация сна и ночная гипоксемия были связаны со снижением импульсной секреции тестостерона [10, 11].

Корреляционный анализ показал наличие умеренной положительной корреляции уровня свободного кортизола в суточной моче со средней сатурацией в ночное время ( $r=-0,3$ ;  $p=0,01$ ). Эти данные могут свидетельствовать об увеличении экскреции свободного кортизола по мере уменьшения насыщения крови

DOI: 10.14341/OMET2015224-30

кислородом. Дальнейший анализ с учетом следующих факторов (депрессия, прием алкоголя, пол, возраст, курение, ИМТ) не показал значимых различий по уровню свободного кортизола в суточной и дневной моче ( $p > 0,05$ ) в изучаемых группах, однако у лиц с СОАС показатели кортизола в ночной моче были статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов без СОАС (90,2 [49,5; 136,6] и 65,5 [37,1; 89,3] нмоль/л,  $p = 0,038$ ) (рис. 3д). При этом у больных с СОАС получены положительные корреляции значения ИАГ с уровнем свободного кортизола ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ), который не был значимо связан с величиной ИМТ ( $r = 0,14$ ;  $p > 0,05$ ). Полученные данные косвенно свидетельствуют о дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных с СОАС независимо от степени ожирения. Наши результаты согласуются с данными A. Vgontzas с соавт., которые продемонстрировали, что при сочетании ожирения и СОАС отмечаются более высокие уровни кортизола в плазме крови в вечернее и ночное время, чем у пациентов с ожирением без расстройств дыхания во сне [19].

При сравнении групп, значимых различий по уровню ТТГ не выявлено ( $p = 0,65$ ).

Уровни лептина в сыворотке крови у больных с СОАС и без СОАС значимо не различались, соответственно: 39,2 [15,6; 99,2] и 32,3 [14,9; 99,4] нг/мл ( $p = 0,8$ ). Вместе с этим не выявлено достоверных корреляций между показателями лептина и величиной ИАГ ( $r = -0,04$ ;  $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что наличие и выраженность расстройств дыхания во сне значимо не влияли на исходные уровни лептина у больных ожирением, что согласуется с рядом зарубежных исследований [20].

Орексин А – нейропептид, участвующий в регуляции как цикла «сон–бодрствование», так и энергетического обмена, посредством его влияния на повышение аппетита, основного обмена и термогенеза. Его уровень был исследован в плазме крови у 29 пациентов, включенных в исследование. В качестве группы контроля была сформирована группа из практически здоровых добровольцев ( $n = 10$ ) (табл. 4). У больных ожирением отмечалось статистически значимое снижение уровня орексина А в плазме крови по сравнению с лицами с нормальной массой тела (соответственно: 20,5 против 88,0 пг/мл;  $p = 0,029$ ). Такие результаты согласуются с данными некоторых зарубежных исследований, в которых снижение уровня орексина рассматривается как состояние, усугубляющее течение ожирения посредством снижения термогенеза и основного обмена.

По данным некоторых зарубежных авторов, по мере увеличения степени расстройств дыхания во сне снижается секреция орексина А в плазме крови. В нашем исследовании у больных ожирением с СОАС тяжелой

Таблица 7

Уровни орексина А в плазме крови у пациентов с ожирением и без ожирения

Параметры	Ожирение (n=29)	Без ожирения* (n=10)	p
Возраст (годы)	42 [33; 50]	38 [30; 41]	0,1*
Пол (n – муж./жен.)	17/12	4/6	0,3**
ИМТ	37,1 [32,9; 43,0]	22,4 [20,0; 23,4]	< 0,0001*
Орексин А (пг/мл)	20,5 [15; 105]	88,0 [60,0; 215,0]	0,029*

\* Группа контроля – практически здоровые добровольцы; \*\* критерий Манна-Уитни; \*\*\* точный критерий Фишера

степени, или ИАГ  $\geq 30$  эпиз. в час ( $n = 15$ ) медиана уровня орексина А составила 42,0 [14,0; 99,5] пг/мл; у пациентов с ожирением без расстройств дыхания во сне ( $n = 14$ ) – 18,0 [14,5; 124,5] пг/мл ( $p = 0,9$ ). Корреляционный анализ не показал статистически значимых корреляций уровня орексина А в плазме крови с ИАГ ( $r = 0,04$ ), ИД ( $r = 0,15$ ) и средним/минимальным уровнем насыщения артериальной крови кислородом (соответственно:  $r = -0,28$  и  $r = -0,21$ ), то есть степенью выраженности расстройств дыхания во сне ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. У больных с СОАС показано достоверное изменение структуры сна за счет увеличения времени бодрствования во время сна, уменьшения продолжительности фаз глубокого сна и быстрого сна (интрасомническое расстройство), сопровождающееся значимым снижением уровня насыщения крови кислородом, или сатурации.
2. У больных СОАС показана взаимосвязь между выраженностью абдоминального ожирения и расстройствами дыхания во сне.
3. По сумме полученных результатов правомерно заключить, что при сочетании ожирения и СОАС отмечаются более выраженные гормональные нарушения: снижение уровня тестостерона у мужчин; у обоих полов – снижение продукции ИФР-1, повышение секреции базального иммунореактивного инсулина, экскреции свободного кортизола в ночное время. Данные изменения, с одной стороны, могут влиять на увеличение массы тела, способствуя прогрессированию ожирения, с другой – ухудшать кардиометаболические показатели у данной когорты больных.
4. Так как достоверных отличий уровня орексина при ожирении с СОАС и без него обнаружено не было, мы не можем утверждать, что наличие СОАС при ожирении сопровождается какими-либо особыми изменениями активности орексиновой системы. Однако мы не опровергаем, что снижение орексина А может способствовать повышению дневной сонливости у больных ожирением.

### Литература

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. [Ozhirienie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty. Ed. By Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. (In Russ).]
2. Полуэктов М.Г. Эндокринная система и нарушения сна. / В кн. Сомнология и медицина сна; под ред. Левина Я.И., Полуэктова М.Г. – М.: Медфорум; 2013. – С. 408–422. [Poluektov MG. Endokrinnaya sistema i narusheniya sna. In: Levin Yal, Poluektov MG editors. Somnologiya i meditsina sna. Moscow. Medforum; 2013. p. 408–422. (In Russ).]

3. Kim NH. Obstructive Sleep Apnea and Abnormal Glucose Metabolism. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2012;36(4):268. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.268.
4. Basoglu O, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*. 2011;6(3):120. doi: 10.4103/1817-1737.82440
5. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and Total Body Fat Deposition in Nonobese and Obese Patients with Sleep Apnea Compared with That in Control Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(1):280–3. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9703018.
6. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal Fat and Sleep Apnea: The chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 2):S303–S9. doi: 10.2337/dc08-s272.
7. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Ercan I, Burgazlioglu B, Coskun F, et al. Low Level of IGF-1 in Obesity May Be Related to Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2007;185(5):309–14. doi: 10.1007/s00408-007-9026-x.
8. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, et al. Neuroendocrine Alterations in Obese Patients with Sleep Apnea Syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2010;2010:1–11. doi: 10.1155/2010/474518.
9. Busquets X, Barb, eacute, Ferran, Barcel, oacute, et al. Decreased Plasma Levels of Orexin-A in Sleep Apnea. *Respiration*. 2004;71(6):575–9. doi: 10.1159/000081757.
10. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered Luteinizing Hormone and Testosterone Secretion in Middle-Aged Obese Men with Obstructive Sleep Apnea. *Obesity Research*. 2005;13(4):780–6. doi: 10.1038/oby.2005.88.
11. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, et al. Decreased Pituitary-Gonadal Secretion in Men with Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(7):3394–8. doi: 10.1210/jcem.87.7.8663.
12. Sánchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Esquinas C, et al. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep and Breathing*. 2011;16(3):649–56. doi: 10.1007/s11325-011-0552-7.
13. Sanner BM, Kollhossner P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2004;23(4):601–4. doi: 10.1183/09031936.04.00067804.
14. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16(3):243–9. doi: 10.1016/j.smrv.2011.05.003.
15. Adam JA, Menheere PPCA, van Dielen FMH, Soeters PB, Buurman WA, Greve JWM. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. *International Journal of Obesity*. 2002;26(2):274–6. doi: 10.1038/sj.ijo.0801868.
16. Teske JA, Billington CJ, Kotz CM. Hypocretin/orexin and energy expenditure. *Acta Physiologica*. 2010;198(3):303–12. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02075.x.
17. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine 2005, 298 pages.
18. Fan JF, Fan WW, Gu YH, Zhang YK, Huang WG, Hou Y, et al. [The relationship between abdominal fat volume and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in obesity people]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2013;29(1):37–9. PMID:23600129
19. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bentley CM, Bixler EO, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Obese Men with and without Sleep Apnea: Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4199–207. doi: 10.1210/jc.2007-0774.
20. Arnardottir ES, Maislin G, Jackson N, Schwab RJ, Benediktsdottir B, Teff K, et al. The role of obesity, different fat compartments and sleep apnea severity in circulating leptin levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort study. *International Journal of Obesity*. 2012;37(6):835–42. doi: 10.1038/ijo.2012.138.

Мельниченко Галина Афанасьевна	акад., проф., д.м.н., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: melnich@endocrincentr.ru
Полуэктов Михаил Гурьевич	к.м.н., доцент кафедры нервных болезней института профессионального образования и заведующий отделением медицины сна УКБ №3 ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва E-mail: polouekt@mail.ru
Савельева Лариса Викторовна	к.м.н., зав. отделением терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия E-mail: larisa.savelieva@inbox.ru
Кация Гулинара Викторовна	д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: dmeno@rambler.ru
Гончаров Николай Петрович	д.м.н., проф., руководитель лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: goncharovN@endocrincentr.ru
Струева Наталья Викторовна	аспирант отделения терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: nstr84@mail.ru