

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА И ОЖИРЕНИЕ

О. Алексеева¹,

Н. Шнайдер¹, доктор медицинских наук, профессор,

И. Демко¹, доктор медицинских наук, профессор,

М. Петрова¹, доктор медицинских наук, профессор,

С. Зобова^{1,2}, кандидат медицинских наук

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

E-mail: aleksvrach@mail.ru

Сочетание синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и ожирения относится к состояниям взаимного отягощения. Появляется все больше доказательств того, что генетические факторы влияют на развитие как СОАГС, так и ожирения.

Ключевые слова: обструктивное апноэ/гипопноэ сна, ожирение, метаболический синдром, генетика, *LEP*, *LEPR*.

Ожирение – один из наиболее значимых и независимых факторов риска развития апноэ сна. Многие исследователи выделяют синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и ожирение в отдельный промежуточный фенотип [1]. СОАГС представляет собой состояние, при котором возникают повторяющиеся эпизоды прекращения дыхания во время сна (вследствие закрытия просвета верхних дыхательных путей, вызванные их повышенной способностью к коллапсу) при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры; чаще всего это приводит к повторяющимся эпизодам падения уровня насыщения крови кислородом (десатурация), сопровождается грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [2]. Согласно данным Американской академии медицины сна [3], обструктивное апноэ представляет собой эпизод остановки дыхания с уменьшением потока воздуха на $\geq 90\%$ длительностью ≥ 10 с и последующими усилиями дыхательных мышц, направленными на восстановление дыхания. Гипопноэ представляет собой эпизод неполной остановки дыхания длительностью по крайней мере 10 с при уменьшении потока воздуха на $\geq 30\%$ с ассоциированным падением насыщения крови кислородом $\geq 3\%$ (десатурация) или реакциями активации/пробуждения, регистрируем на электроэнцефалограмме, которые необходимы для повышения тонуса мышц-дилататоров глотки и открытия просвета верхних дыхательных путей для поступления в легкие воздуха.

Ожирение Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает как неинфекционную эпидемию настоящего времени в связи с его широким распространением среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертью. По данным ВОЗ, в 2014 г. у 39% жителей планеты старше 18 лет отмечалась избыточная мас-

са тела, а 13% страдали ожирением (из них женщины составили 16,8%, мужчины – 14,9%). Численность людей, страдающих ожирением, увеличивается каждые 10 лет на 10%. Большинство населения планеты проживают в странах, где от последствий избыточной массы тела и ожирения умирают больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела [4].

Избыточная масса тела и ожирение – результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. Для диагностики указанного состояния часто используется индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$); см. таблицу.

ИМТ – наиболее удобная мера оценки уровня ожирения и избыточной массы тела в популяции, поскольку он одинаков для всех возрастных категорий взрослых и представителей того и другого пола. Однако ИМТ следует считать приблизительным критерием, так как у разных людей он может соответствовать разной степени полноты [4].

Согласно результатам нового исследования, ИМТ не является таким точным предиктором кардиоваскулярного риска, как отношение окружности талии к росту; также он уступает другим показателям, характеризующим ожирение. Н. Schneider проанализировал данные когортных исследований DETECT и SHIP [5]. В исследовании DETECT в течение

3 лет наблюдали 6355 пациентов, а в исследовании SHIP – 4297 человек в течение 8 лет. За период наблюдения в обоих исследованиях умерли 620 человек; в 181 случае смерть была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), у 325 человек отмечались комбинированные конечные точки в виде инсульта, инфаркта миокарда и смерти от ССЗ. Согласно результатам обоих исследований, отношение окружности талии к росту являлось самым мощным предиктором смерти от ССЗ, общей смертности и наступления комбинированных конечных точек [5].

Доказано, что ожирение является одним из основных факторов, способствующих развитию и прогрессированию расстройств дыхания во сне обструктивного характера: СОАГС – наиболее клинически значимое расстройство сна у пациентов с ожирением вследствие сужения просвета дыхательных путей на уровне глотки. Происходит это в основном за счет скопления жира как в ретрофарингеальной области, так и в области корня языка [6].

У пациентов с ИМТ > 29 $\text{кг}/\text{м}^2$ (ожирение I степени и выше) вероятность наличия СОАГС в 8–12 раз выше, чем у лиц без ожирения. При ожирении III степени (ИМТ > 40 $\text{кг}/\text{м}^2$) тяжелая форма СОАГС отмечается более чем в 60% случаев [6]. Воздействие ожирения на дыхание во сне реализуется несколькими путями. Жировая инфильтрация тканей глотки приводит к ухудшению эластичности

ее стенок и ухудшению сократимости мышц-дилататоров верхних дыхательных путей. Увеличенный объем жировой ткани в парафарингеальных клетчаточных пространствах оказывает давление на глоточные стенки с наружной стороны, способствуя нарушению баланса сил, влияющих на величину просвета (см. рисунок) [7].

По данным А.М. Вейна и соавт. [8], 67% случаев СОАГС обусловлены в основном ожирением, а 25–30% – сопутствующей патологией ВДП.

В большинстве исследований показано, что СОАГС представляет собой самостоятельный фактор риска развития метаболического синдрома (МС), прогрессирования ССЗ и внезапной смерти [9].

Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения ВДП, т.е. возникновение эпизодов обструкции. Эпизоды апноэ, изменяя структуру сна, приводят к редукции глубоких стадий медленного сна и нарушению выработки инсулиноподобного фактора роста-1, соматотропного гормона, участвующего в балансе между жировой и мышечной массой человеческого тела. Недостаток гормона роста у взрослых вызывает сдвиг к большему содержанию жировой массы по сравнению с мышечной, способствует развитию абдоминального ожирения, что формирует своеобразный порочный круг [10].

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Классификация	ИМТ (по Кетлеру), $\text{кг}/\text{м}^2$	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение, степень		
I	30,0–34,9	Высокий
II	35,0–39,9	Очень высокий
III	$\geq 40,0$	Чрезвычайно высокий

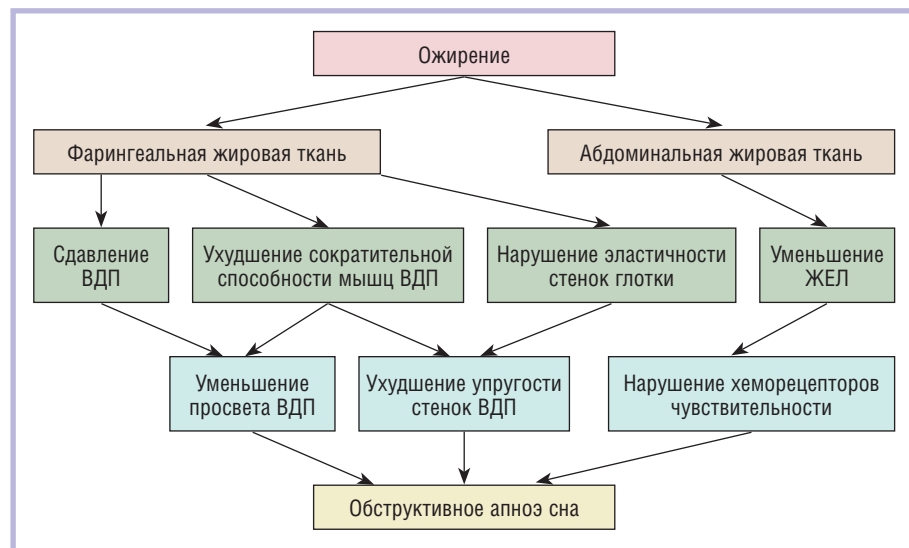


Схема влияния ожирения на возможность возникновения обструктивных апноэ во сне [7]: ВДП – верхние дыхательные пути; ЖЕЛ – жизненная емкость легких

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающими нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, а также артериальную гипертензией (АГ). Основной критерий МС – абдоминальное (АО) или центральное (ЦО) ожирение, при котором обхват талии у женщин превышает 80 см, у мужчин – 94 см. Дополнительными критериями МС являются АГ с АД >140/90 мм рт. ст., а также повышение уровня триглицеридов (>1,7 ммоль/л), концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (>3,0 ммоль/л), гипергликемия натощак с уровнем глюкозы в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л и глюкозы в плазме крови через 2 ч после теста толерантности >7,8 ммоль/л [11].

Учитывая роль СОАГС в качестве самостоятельного фактора риска ССЗ и частое наличие нарушений дыхания во сне у пациентов с МС, Я. Вилкоккс в 1998 г. предложил объединить СОАГС с другими известными факторами риска и преобразовать МС X в синдром Z [10]. Во многих работах подтверждено, что снижение массы тела позволяет достаточно эффективно контролировать нарушения дыхания во время сна у пациентов с ожирением. Так, снижение массы тела всего лишь на 10% сопровождается снижением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в 2,5 раза [10].

Существует все больше доказательств того, что генетические факторы влияют на развитие СОАГС. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано [12]. Из возможных генов-кандидатов, ответственных за формирование СОАГС, рассматривают ген лептина (*LEP*) и рецепторы лептина (*LEPR*), так как предполагается, что именно эти гены ассоциированы с фенотипом СОАГС в сочетании с ожирением [13, 14].

Лептин – гормон, регулирующий энергетический обмен и состоящий из 167 аминокислот, имеет структуру, подобную цитокинам. Данный гормон производится преимущественно адипоцитами висцеральной жировой ткани, при этом с повышением ее массы уровень лептина достоверно увеличивается. Циркулируя в плазме крови, лептин связывается с лептиновыми рецепторами, расположенными в гипоталамусе.

Ген *LEP*, кодирующий синтез белка лептина человека, расположен на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q31.3 [15]. Показано, что присутствие G-аллеля в +19 положении 5'-нетранслируемой области гена *LEP* в гомозиготном состоянии у лиц с ожирением ассоциировано с более низкими уровнями лептина, чем у носителей генотипов AA и AG [16]. G. Jin [17] установлено, что уровень лептина значительно выше у больных с ожирением и СОАГС, чем у просто тучных пациентов. Имеются достаточно убедительные доказательства, подтверждающие, что, помимо участия в регуляции массы тела, воспаления и репродуктивных функций, цитокиноподобный гормон лептин играет важную роль в регуляции других механизмов, ответственных за формирование СОАГС (таких, как размер легких, регуляция дыхания и архитектуры сна) [18]. В то же время М. Напаока и соавт. [19] не выявили существенных различий в аллельных частотах и распределении генотипов исследованных полиморфизмов генов *LEP* и *LEPR* между пациентами с СОАГС и контрольной группой. Полиморфизмы гена *LEPR*, приводимые к замене аминокислот Lys109Arg и Gln223Arg в протеине рецептора лептина, не были ассоциированы с СОАГС в японской популяции. Также в метаанализе [20] не обнаружено ассоциаций между ожирением и носительством полиморфизмов генов, вовлеченных в регуля-

цию лептина: гена *LEP*(A19G), 3 полиморфизмов гена *LEPR* (Q223R, K109R и K656N) и 2 полиморфизмов гена рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором *PPARG* (C161T и P12A).

Таким образом, коморбидность ожирения и СОАГС остается клинически значимой проблемой здравоохранения, требующей поиска новых подходов в прогнозировании и профилактике с позиции персонализированной медицины. Необходимо отметить, что в проанализированных нами зарубежных публикациях [19, 20] ассоциация носительства полиморфизмов генов *LEP*, *LEPR* и *PPARG* с ожирением рассматривается без учета влияния средовых факторов, как при исследовании генетики моногенных заболеваний, тогда как наследование ожирения носит мультифакторный характер. Коморбидность СОАГС, особенности питания, качество ночного сна, толерантность к глюкозе и другие факторы могут вносить весомый вклад в формирование фенотипа ожирения у носителей рассмотренных нами полиморфизмов.

Несмотря на высокий интерес исследователей и практических врачей к проблеме изучения клинического фенотипа «СОАГС и ожирение», следует признать, что до настоящего времени вопросы превентивной медицины далеки от разрешения. Резюмируя данные последних исследований, можно отметить, что полученные противоречивые результаты не позволяют предложить изучение полиморфизма гена *LEP* в качестве генетического маркера СОАГС для скрининговых исследований у пациентов с ожирением, но тем не менее исследования по детекции носительства мутаций в локусах генов-кандидатов, ответственных за предрасположенность к развитию СОАГС, необходимо продолжать.

Литература

1. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В. и др. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна // Неврол., нейропсихиат., психосомат. – 2016; 8 (4): 81–5.
2. Guilleminault C., Demen W. Sleep apnea syndromes / N.Y.: Alan R. Liss Inc., 1978; 374 p.
3. Thornton A. et al. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition // Sleep. – 2012; 35 (3): 425–32.
4. <http://www.who.int/ru> (26 December 2016).
5. Schneider H., Friedrich N., Klotsche J. et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010; 95 (4): 1777–85.
6. Kezirian E., Goldberg A. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidencebased medicine review // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006; 132: 206–13.
7. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивного апноэ во сне: современные представления и роль // Ожирение и метаболизм. – 2010; 1: 2–7.
8. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне / М.: Эйдос Медиа, 2002; 310 с.
9. Wolk R., Somers V. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea // Diabet., Obes. Metabol. – 2006; 3: 250–60.
10. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // Ожирение и метаболизм. – 2010; 10: 3–10.
11. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации / М., 2013.
12. Шнайдер Н.А., Демко И.В., Алексеева О.В. и др. Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна // Проблемы женского здоровья. – 2015; 10 (2): 55–64.
13. Snyder E., Walts B., Perusse L. et al. The human obesity gene map: the 2003 update // Obes. Res. – 2004; 12: 369–439.
14. Patel S. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity // J. Appl. Physiol. – 2005; 99: 1600–6.

15. Isse N., Ogawa Y., Tamura N. et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene // J. Biol. Chem. – 1995; 270: 27728–33.

16. Hager J., Clement K., Francke S. et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels // Int. J. Obes. – 1998; 22: 200–5.

17. Jin G., Wang W., Kang J. et al. Study of serum leptin level in patients with obstructive sleep apnea // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2002; 25 (4): 204–6.

18. Schiza S., Mermigkis C., Bouloukaki I. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome: is there an association? // Sleep Breath. – 2015; 19: 1079–80.

19. Hanaoka M., Yu X., Urushihata K. et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome // Chest. – 2008; 133 (1): 79–85.

20. Paracchini V., Pedotti P., Taioli E. Genetics of leptin and obesity: A HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2005; 162: 101–14.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME AND OBESITY

O. Alekseeva¹; Professor **N. Shnaider**¹, MD; Professor **I. Demko**¹, MD; Professor **M. Petrova**¹, MD; **S. Zobova**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute of Medical Problems of the North (a separate subdivision), Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

A concurrence of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) and obesity belongs to mutual aggravation states. There is increasing evidence that genetic factors affect the development of both OSAHS and obesity.

Key words: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, obesity, metabolic syndrome, genetics, LEP, LEPR.