

На правах рукописи

Струева Наталья Викторовна

**ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА
У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Эндокринологический научный центр»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

Научные руководители: **Мельниченко Галина Афанасьевна**
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Полуэктов Михаил Гурьевич
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Демидова Татьяна Юльевна**
доктор медицинских наук, профессор
кафедры эндокринологии и диабетологии
Государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального
образования "Российская медицинская академия
последипломного образования" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Старостина Елена Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» марта 2015 года в 14 часов на заседании
Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России по адресу 117036, Москва, ул. Дмитрия
Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « » _____ 2015 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Высокая распространенность ожирения обуславливает поиск возможных факторов, способствующих его развитию. В большом количестве исследований продемонстрирована взаимосвязь между нарушениями сна, его продолжительностью и ожирением [Killick R. et al., 2012; Ju S.Y. et al., 2013; Schmid S.M. et al., 2014]. Показано влияние продолжительности сна, инсомнических расстройств и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на увеличение риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что определяет клиническую и социальную значимость нарушений сна [Vgontzas A.N. et al., 2009; Hublin C. et al., 2011; Sofi F. et al., 2014].

Инсомния является самым распространенным нарушением сна в общей популяции – от 3,9 до 22,1% [Roth T. et al., 2011]. Данных о частоте инсомнии и ее влиянии на динамику массы тела среди больных ожирением в доступной литературе не обнаружено. Однако в ряде исследований было установлено негативное влияние сокращения продолжительности сна, снижения его качества и особенностей хронотипа больных на степень снижения массы тела (МТ) при лечении ожирения [Nedeltcheva A.V. et al., 2010; Chaput J.-P. et al., 2012; Garaulet M. et al., 2012]. При этом выявлена взаимосвязь между хронической инсомнией и развитием ожирения в течение 10 лет наблюдения за мужчинами среднего возраста [Janson C. et al., 2001]. В популяционном исследовании было продемонстрировано, что у больных с хронической инсомнией частота ожирения выше, чем у лиц без нарушений сна – соответственно 32% и 23% [Singareddy R. et al., 2012]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что ожирение и инсомния являются, как минимум, коморбидными заболеваниями.

Наиболее изученным расстройством сна у больных ожирением является синдром обструктивного апноэ сна. Отложение жировой ткани в области глотки способствует развитию эпизодов обструкции дыхательных путей во время сна. Распространенность СОАС в общей популяции составляет 10–26%, а среди больных морбидным ожирением – от 50 до 98% [Resta O. et al., 2001; Peppard P. E. et al., 2013]. В большинстве исследований был продемонстрирован важный вклад множественных эпизодов обструктивных апноэ сна в развитие метаболических нарушений [Coughlin S.R. et al., 2004; Botros N. et al., 2009; Drager L.F. et al., 2013]. В то же время ожирение и СОАС рассматриваются и как взаимоотягощающие состояния. Ряд авторов предполагают, что расстройства дыхания во сне способствуют увеличению массы тела и затрудняют лечение ожирения, однако механизмы такого взаимодействия до конца не установлены [Romero-Corral A. et al., 2010; Tuomilehto H. et al., 2013]. Имеются противоречивые данные о влиянии СОАС на психическое состояние и гормональную секрецию, в частности, на уровень кортизола и лептина [Sanner V.M. et al., 2004; Звартау Н.Э. и др., 2006; Ejaz S.M. et al., 2011; Tomfohr L.M. et al., 2012]. Исследований, оценивающих динамику массы тела в зависимости от наличия расстройств дыхания во сне, в доступных нам

источниках обнаружено не было. Большинство авторов проводилась оценка эффективности лечения ожирения в зависимости от коррекции расстройств дыхания во сне методом создания непрерывного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях (СиПАП-терапии). По результатам одних исследований, регулярная СиПАП-терапия способствовала статистически значимому снижению МТ при лечении ожирения; по другим данным, не наблюдалось существенного влияния СиПАП-терапии на динамику массы тела [Бузунов Р.В. 2003; Thomasouli M.A. et al., 2013].

Связующим звеном между процессами сна и энергетическим обменом может являться орексиновая система, участвующая как в процессах регуляции цикла «сон–бодрствование», так и энергетического баланса, стимулируя аппетит и потребление пищи [Ковальзон В.М., 2012; Sartin J.L. et al., 2001]. У больных ожирением и расстройствами дыхания во сне выявлено снижение концентрации орексина А в плазме крови [Wang W. et al., 2013; Messina G. et al., 2014]. Авторы объясняют эти неожиданные результаты тем, что несмотря на снижение аппетита при дефиците орексинов происходит прибавка МТ. Она может быть обусловлена снижением уровня базального метаболизма, термогенеза в бурой жировой ткани и расхода калорий, полученных с пищей, в результате уменьшения физической активности на фоне повышенной дневной сонливости [Teske J.A. et al., 2010; Sellayah D. et al., 2011].

Таким образом, проблема взаимосвязи между нарушениями сна и ожирением остается актуальной. Требуется оценка роли различных факторов, связанных с процессами сна, которые могут способствовать прибавке массы тела или препятствовать ее снижению: это гормонально-метаболические нарушения, психические или психологические особенности, пищевое поведение (ПП), физическая активность. В связи с этим и была определена **цель** нашего исследования – изучение влияния сна на динамику массы тела при лечении ожирения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) оценить частоту нарушений сна у больных ожирением по данным объективных и субъективных методов исследований;
- 2) провести сравнительный анализ гормонально-метаболических показателей у больных ожирением в зависимости от хронотипа, расстройств сна (инсомния и синдром обструктивного апноэ сна) и его продолжительности;
- 3) изучить взаимосвязь особенностей сна (продолжительность сна, хронотип) и его нарушений у больных ожирением с типом пищевого поведения, психическим состоянием, личностными характеристиками и качеством жизни;
- 4) оценить уровень орексина А у больных ожирением при наличии различных расстройств сна;
- 5) оценить влияние наличия и вида расстройств сна на динамику массы тела при использовании программы комплексного лечения ожирения;
- 6) оценить динамику массы тела при лечении ожирения у больных с СОАС в зависимости от применения СиПАП-терапии.

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная оценка сна больных ожирением, включающая его продолжительность, качество, хронотип и вид расстройств при их наличии.
2. Исследованы уровни секреции нейропептида орексина А и гормона жировой ткани лептина у больных ожирением с различными расстройствами сна.
3. Проанализирована взаимосвязь инсомнических расстройств с гормонально-метаболическими показателями, особенностями пищевого поведения, психическим состоянием и личностными характеристиками больных ожирением.
4. Впервые оценено влияние хронотипа, продолжительности сна и наличия инсомнии на динамику массы тела при лечении ожирения.
5. Продемонстрировано, что наличие СОАС нарушает секрецию медиаторов, участвующих в регуляции энергетического обмена – иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1); тестостерона у мужчин. При этом не подтверждено влияние расстройств дыхания во сне обструктивного характера и регулярного применения СИПАП-терапии на динамику массы тела.

Практическая значимость

1. Продемонстрирована целесообразность оценки особенностей сна у больных ожирением до начала применения программы по снижению массы тела.
2. Подтверждена информативность анкетных методов диагностики расстройств сна в популяции больных ожирением для выявления пациентов, которые нуждаются в дальнейшем обследовании.
3. Показана необходимость учитывать наличие расстройств сна – СОАС и инсомнии – при лечении ожирения.
4. Предложен клинический алгоритм оценки сна у больных ожирением (Приложение).
5. Разработанные в ходе исследования рекомендации по выявлению расстройств сна у пациентов с ожирением необходимо включать в алгоритмы специализированной медицинской помощи этой категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ожирении часто встречаются различные расстройства сна: инсомния (17%), СОАС (32%) и сочетание СОАС с инсомнией (25%), что и определяет необходимость проведения оценки особенностей сна у этих пациентов.
2. Продолжительность сна без его нарушения и хронотип («сова» или «жаворонок») не оказывают влияния на метаболические, гормональные показатели и динамику массы тела у пациентов с ожирением. Вечерний хронотип ассоциирован с эмоциогенным пищевым поведением и расстройством приема пищи по типу «вечерней/ночной» еды.
3. Хроническая инсомния у больных ожирением сопровождается более высоким уровнем лептина, большей выраженностью психопатологических расстройств (преимущественно аффективного спектра), такими личностными

особенностями, как склонность к соматизации тревоги, пессимистичности, эмотивности, нарушением пищевого поведения по эмоциогенному типу, расстройством приема пищи по типу «вечерней/ночной» еды, ухудшением качества жизни, что значительно затрудняет снижение массы тела.

4. При сочетании ожирения и СОАС отмечается более выраженные кардиометаболические (снижение ЛПВП у женщин, повышение уровня триглицеридов, значений САД/ДАД, высокая частота метаболического синдрома) и гормональные нарушения (повышение уровня базального ИРИ, экскреции свободного кортизола в ночное время и снижение продукции ИФР-1; снижение уровня тестостерона у мужчин). Однако наличие расстройств дыхания во сне СОАС у больных ожирением не оказывает значимого влияния на такие клинические характеристики, как психическое состояние, пищевое поведение, а также степень снижения массы тела на фоне лечения.

5. Для пациентов с ожирением характерно снижение орексина А в плазме крови, которое не зависит от сопутствующих нарушений сна.

6. У больных ожирением с СОАС, получавших СиПАП-терапию и без нее, динамика массы тела на фоне комплексного лечения ожирения не отличалась.

Внедрение результатов в клиническую практику

Результаты работы внедрены и используются в повседневной практике отделения терапии эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и отделения медицины сна УКБ № 3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы работы представлены в виде устных докладов на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), на Первой Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология» (Москва, 2014), на IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (Москва, 2014) и в виде стендовых докладов на 5-м Всемирном конгрессе по медицине сна (Valencia, 2013), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, 2014). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 17. 07. 2014.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 работ, из них 6 – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 211 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов проведенной работы, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и библиографического указателя, который включает 254 источника литературы. Диссертация содержит 34 таблицы и 47 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Институте клинической эндокринологии (директор – академик РАН Г.А. Мельниченко) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН И.И. Дедов), в отделении терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела (зав. отд. – к.м.н. Л.В. Савельева).

Для реализации поставленной цели и задач было проведено 2 этапа исследования (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Этап I. Оценка клинико-эпидемиологических особенностей сна и его нарушений у больных ожирением

С целью комплексной оценки особенностей сна, его нарушений и их взаимосвязи с массой тела, пищевым поведением, психическим статусом, качеством жизни и гормонально-метаболическими показателями у больных ожирением было проведено одномоментное сплошное исследование, включившее 200 пациентов. Формирование выборок (групп) проводилось в зависимости от продолжительности ночного сна (менее и более 6 часов), хронотипа (вечерний и утренний), вида расстройства сна (инсомния или СОАС). Принимая во внимание значительную гетерогенность расстройств сна, группы пациентов анализировались отдельно в зависимости от формы выявленных нарушений.

Этап II. Оценка динамики массы тела при лечении ожирения в зависимости от особенностей сна и видов его расстройств.

Во второй части работы было проведено открытое проспективное когортное исследование. Закончившие его 98 пациентов были последовательно разделены на группы в зависимости от продолжительности сна, хронотипа, наличия инсомнии, СОАС или отсутствия расстройств сна, подтвержденных полисомнографическим исследованием. Динамика антропометрических параметров (МТ, ОТ, величины ИМТ) оценивалась через 7 ± 1 мес. лечения ожирения в зависимости от особенностей сна и наличия его расстройств. Изучаемые группы статистически значимо не отличались по соотношению мужчин и женщин, возрасту (кроме групп с вечерним и утренним хронотипом), исходным антропометрическим показателям, а также по количеству пациентов, получавших медикаментозную терапию орлистатом за период наблюдения, что максимально нивелирует дополнительные факторы, которые могли оказать влияние на динамику массы тела.

Общая характеристика больных. В исследование было включено 200 пациентов в возрасте от 18 до 61 года (83 мужчины и 117 женщин); из них 73 – с ожирением I степени, 53 – II степени и 74 – с морбидным ожирением.

Критерии исключения: наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, синдромальных форм ожирения; фармакологическое лечение с применением системных глюкокортикоидов в пределах 3 мес. до момента скрининга; подозрение на серьезное органическое или психическое заболевание; злоупотребление алкоголем; беременность.

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб; изучение анамнеза заболевания и жизни; антропометрические измерения роста (см), массы тела (кг), окружности талии (см). Расчет величины ИМТ производился по формуле отношения масса тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Степень ожирения оценивалась по величине ИМТ согласно критериям ВОЗ (1997).

Определение типов пищевого поведения (ПП) проводилось с помощью Голландского опросника *DEBQ* [Van Strein T. et al., 1986] и трехфакторного опросника Стункарда [Stunkard A. et al., 1985]. Синдром ночной еды устанавливался согласно базовым критериям его диагностики: потребление пищи $\geq 25\%$ от суточной калорийности в вечернее время и/или наличие ≥ 2 эпизодов ночной еды в неделю, утренняя анорексия, снижение качества жизни и длительность этих жалоб не менее 3 мес. [Allison K.C. et al., 2010].

Для первичной диагностики наличия и оценки выраженности **тревоги и депрессии** у больных применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии *HADS* [Zigmond A.S; Snaith R. P., 1983]. **Комплексная оценка психического статуса** 36 пациентов, рандомизированных из общей группы, была проведена Н.В. Гегель – научным сотрудником Отдела расстройств аффективного спектра с группой исследования депрессий ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России. Психические расстройства диагностировались с помощью клинко-психопатологического метода согласно критериям МКБ-10. Для изучения психологических

особенностей больных применялась «Методика многостороннего исследования личности» (ММИЛ) в модификации Ф.Б. Березина (2011).

Субъективная оценка сна пациентов проводилась по протоколу исследования сна, включающего отечественные и международные опросники. Качество сна (время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество утреннего пробуждения) определялось при помощи анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна – нормативный показатель ≥ 21 балла [Левин Я.И. с соавт., 1995]. Вероятность наличия СОАС оценивалась по анкете скрининга синдрома апноэ во сне – нормативный показатель < 4 баллов [Елигулашвили Т.С., 1998]. Выраженность дневной сонливости оценивалась по Эпвортской шкале сонливости – нормативный показатель ≤ 9 баллов [Johns M., 1991].

Оценка индивидуального **биоритмологического типа (хронотипа)** проводилась по методике Хорна–Остберга [Horne J.A., Ostberg O., 1976], по которой высокие значения суммарного балла соответствуют утреннему хронотипу («жаворонок»), низкие – вечернему («сова»), а результат между 42–58 баллами соответствует промежуточному типу.

Синдромальный **диагноз инсомнии** устанавливался по критериям МКРС-2 (2005): 1) жалобы на нарушения сна ≥ 3 ночей в неделю; 2) нарушения сна несмотря на возможность/наличие условий полноценного отдыха; 3) симптомы, ассоциированные с нарушением сна, в дневное время.

Для объективизации картины сна проводилась **полисомнография** на аппаратно-программном комплексе Comet (Grass Technologies, США), с оценкой результатов по критериям Американской академии медицины сна (2007). СОАС диагностировался согласно МКРС-2 при индексе апноэ-гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 эпиз. в час. При выявлении СОАС средней и тяжелой степени пациентам было рекомендовано проведение лечения посредством вентиляции постоянным положительным давлением через носовую маску во время сна при помощи самотитрующего аппарата (авто-СИПАП). Контроль качества анализа полисомнографических исследований и использования прибора СИПАП-терапии проводился под руководством к.м.н. М.Г. Полуэктова – доцента кафедры нервных болезней ИПО и зав. отд. медицины сна УКБ № 3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника *SF-36 Health Status Survey* (1993). Перевод на русский язык и апробация методики – Институт клинико-фармакологических исследований, Санкт-Петербург.

Лабораторное обследование. Биохимические показатели определялись в биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (зав. лаб. А.В. Ильин) иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott, США). Определялись показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) и углеводного обмена (глюкоза натощак и через 120 мин. после начала стандартного орального глюкозотолерантного теста – ОГТТ). Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с

диагностическими критериями ВОЗ (2006). Метаболический синдром устанавливался по критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005).

Гормональные исследования проводились в гормональной лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России под руководством д.м.н. Г.В. Кация (зав. лаб. – профессор, д.м.н. Н.П. Гончаров). Для оценки гормональных параметров, которые могут оказывать влияние на энергетический баланс, а также для исключения симптоматического (вторичного) ожирения проводилось определение тиреотропного гормона (ТТГ), а также общего тестостерона у мужчин в сыворотке крови на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Vitros Eci (Ortho Clinical Diagnostics, США). Инсулинорезистентность оценивали по параметру *НОМА-IR*, рассчитанному по формуле: $[ИРИ_{(мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза}_{(ммоль/л)}] : 22,5$ (нормативные значения $< 2,77$). ИРИ определяли натощак в сыворотке крови на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария). Для оценки продукции соматотропного гормона, непосредственно связанной с глубокими стадиями сна, определяли основной периферический медиатор его биологического действия – ИФР-1 в сыворотке крови на иммунохимическом анализаторе LIAISON (DiaSorin, Италия). Уровень лептина в сыворотке крови определяли методом планшетного двухслойного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора фирмы DBC (Канада). Орексиновая система оценивалась по содержанию орексина А в плазме крови методом ИФА без экстракции с помощью набора Peninsula Laboratories (США). Оценка гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы осуществлялась путем определения уровня свободной фракции кортизола в суточной моче, в ночной и дневной порциях мочи (по специально разработанному протоколу сбора мочи) на анализаторе Vitros Eci (США).

Описание методики лечения ожирения. Лечение ожирения включало обучение пациентов по программе, разработанной сотрудниками ФГБУ «Эндокринологический научный центр» [И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Л.В. Савельева, 2001] и умеренно гипокалорийное питание с уменьшением суточной калорийности на 20% (но не менее 1200 ккал в сутки для женщин и 1500 ккал – для мужчин), ограничением жиров, равномерным распределением суточной калорийности в течение дня и сбалансированным потреблением макронутриентов. Всем пациентам было рекомендовано повышение физической активности (аэробные физические нагрузки), а в качестве медикаментозной терапии – приём орлистата по 120 мг 3 раза в день. Клинически значимым считалось снижение МТ на 5% и более от исходной (ВОЗ, 1997).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ *STATISTICA* (StatSoft Inc., USA, version 7.0). Описательные статистические данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75]). Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Манна–Уитни, по качественным признакам – критерия χ^2 и точного критерия Фишера; сравнение зависимых

групп – при помощи критерия Вилкоксона. Оценка связи двух количественных признаков осуществлялась методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез составлял менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности и оценка сна у больных ожирением

Жалобы на проблемы со сном предъявляли 156 (78%) из 200 обследованных больных, наиболее часто беспокоил храп (72%). У 110 пациентов (55%) отмечалось ухудшение качества сна, 99 (50%) больных имели повышенную дневную сонливость, а 86 (43%) – высокий риск наличия СОАС по анкете скрининга апноэ во сне. Результаты анкетирования представлены на рис. 2.

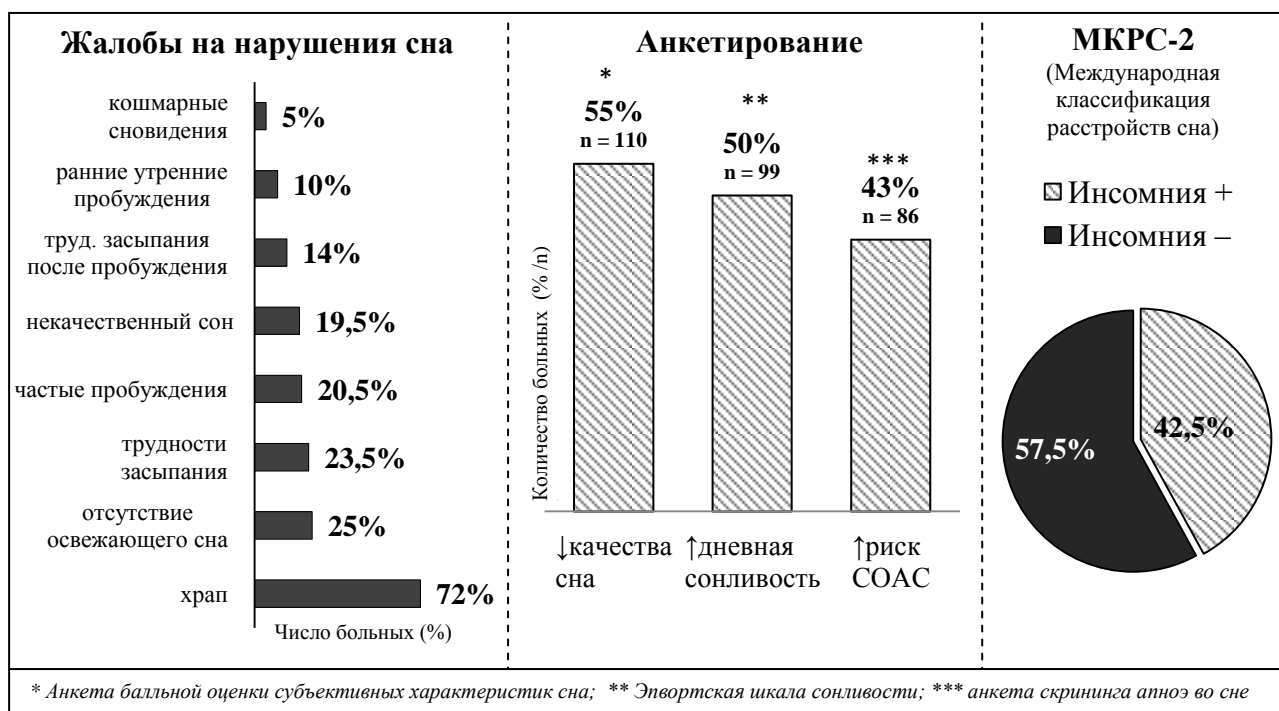


Рис. 2. Субъективная оценка сна у больных ожирением ($n = 200$)

При этом клинически выраженные нарушения характеристик сна (время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна и утреннего пробуждения) наблюдались у 63 пациентов (31,5%), а патологическая дневная сонливость (средний балл по Эпвортской шкале сонливости > 9) – у 39 (19%). Диагноз инсомнии по критериям МКРС-2 был установлен у 42,5% больных ($n = 85$), у 54% ($n = 101$) отсутствовали инсомнические нарушения. Значимых корреляций показателей оценки субъективных характеристик сна ($r = -0,0002$; $p > 0,05$) и сонливости ($r = 0,04$; $p > 0,05$) с величиной ИМТ не получено, то есть выраженность субъективных нарушений сна не зависела от степени ожирения.

По результатам полисомнографии ($n = 118$) расстройства сна были диагностированы у 87 (74%) пациентов. Диагноз «СОАС» был подтвержден у 67 пациентов (57%), у 20 (17%) – имелась инсомния без других сопутствующих

расстройств сна, у 31 (26%) – отсутствовали какие-либо нарушения сна. При этом у 25% пациентов отмечалось сочетание СОАС и инсомнии, у 32% – только СОАС (рис. 3).

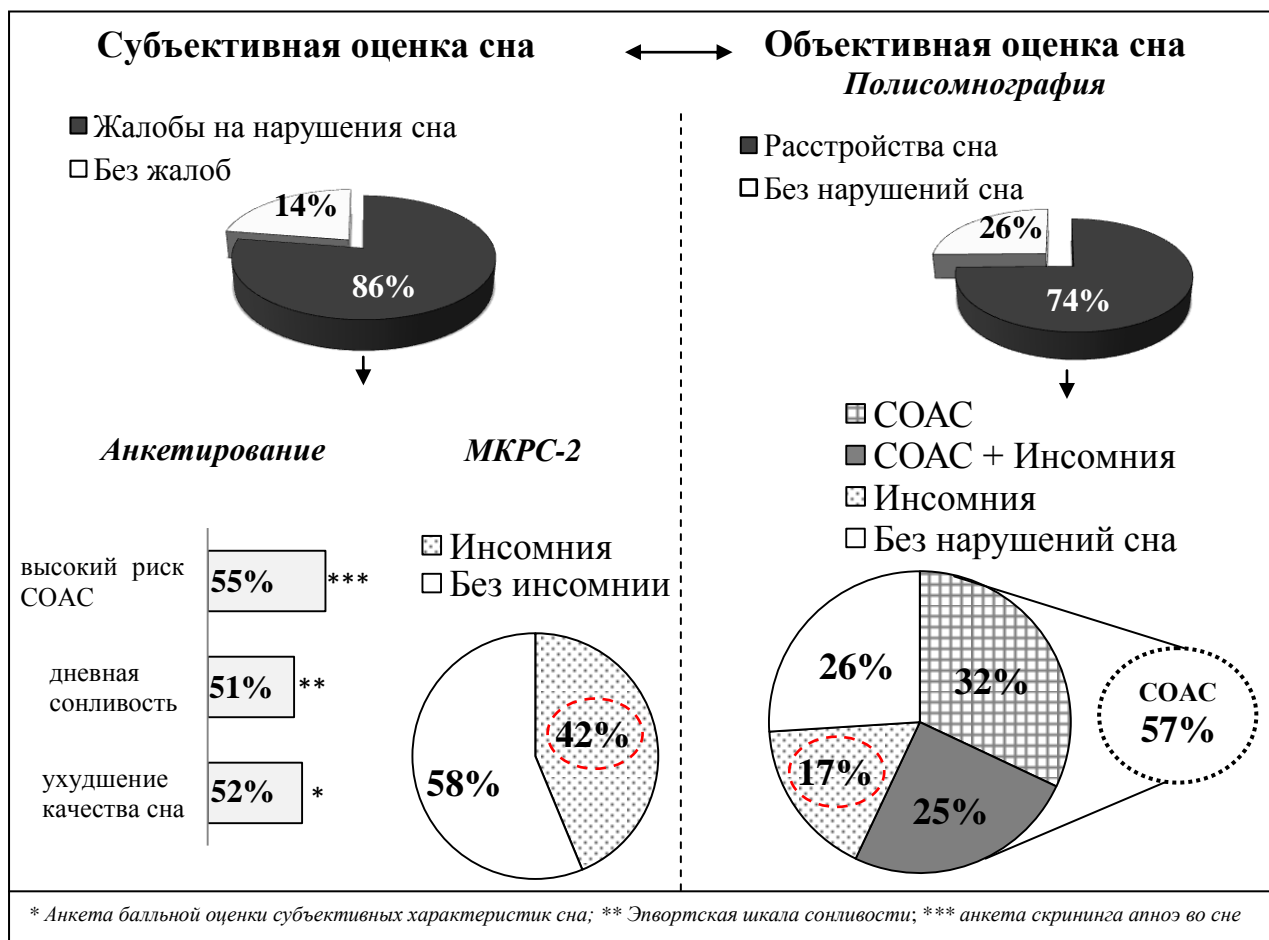


Рис. 3. Частота нарушений сна у больных ожирением по результатам субъективного и объективного методов исследования (n = 118)

Чувствительность анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна для диагностики инсомнии составила – 96%, ее специфичность – 73%, прогностическая ценность отрицательного результата – 94%. Чувствительность анкеты скрининга апноэ во сне составила 78%, при этом специфичность падала до 59%, а прогностическая ценность положительного результата была достаточно высока – 68%. Учитывая, что инсомния это в первую очередь клинический диагноз (полисомнографических критериев инсомнии нет), а СОАС в более чем половине случаев не сопровождается ухудшением субъективного качества сна, целесообразно четко разграничивать данные состояния как различные формы нарушений сна и рассматривать их как отдельные заболевания. При этом некоторые исследователи предлагают выделить сочетание данных заболеваний в отдельный синдром, обозначая его как «СОАС+».

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте нарушений сна у больных ожирением и информативности сомнологического анкетирования как метода их первичной диагностики.

Продолжительность сна у больных ожирением

Большинство пациентов (37%) сообщили, что спят в среднем 6–7 часов, а 21% указали на сокращение времени сна менее 6 часов (рис. 4).

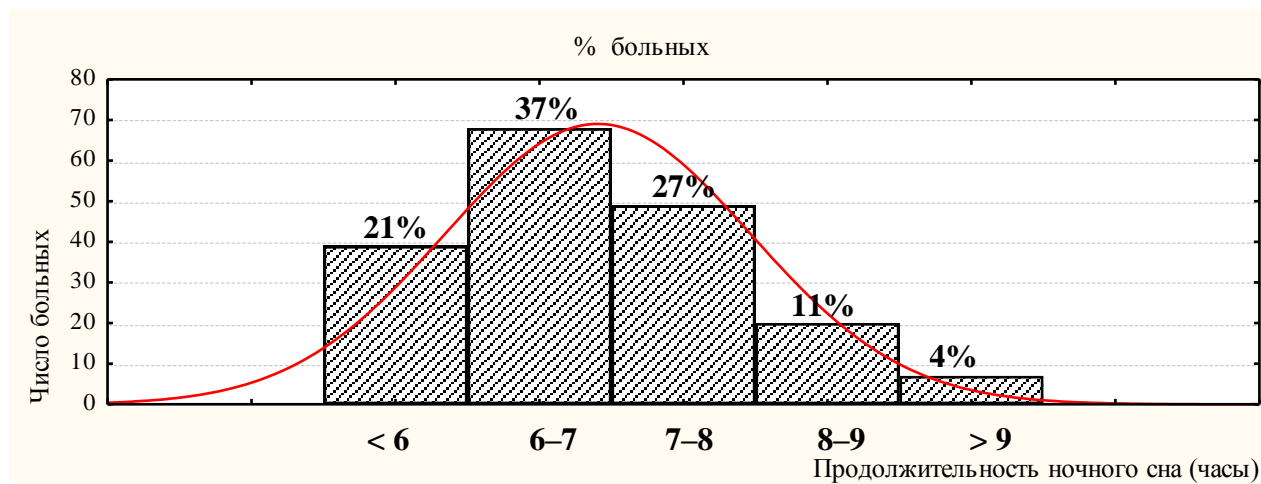


Рис. 4. Распределение больных ожирением по продолжительности ночного сна (n = 186)

По результатам предыдущих исследований [Голенков А.В., Полуэктов М.Г., 2011] средняя продолжительность сна у лиц в общей популяции составила $7,4 \pm 1,3$ часа. Полученные нами данные демонстрируют тенденцию к сокращению ночного сна у больных ожирением – $6,5 [6,5; 7,5]$ часа. При этом продолжительность сна не была связана с величиной ИМТ, или выраженностью ожирения ($r = 0,08; p > 0,05$).

Так как негативный эффект нехватки сна (в отношении психического и метаболического состояния) проявляется при уменьшении его длительности до 6 и менее часов, мы разделили наблюдавшихся пациентов (n = 186) на две группы. В первую вошли лица с продолжительностью сна менее 6 часов (n = 40), во вторую – пациенты, чей ночной сон был более 6 часов (n = 146). Группы статистически значимо не различались по длительности ожирения, возрасту, полу, массе тела и показателю выраженности расстройств дыхания во сне – индексу апноэ-гипопноэ. Сравнительный анализ показал, что инсомния чаще наблюдалась у пациентов с коротким сном (72,5% против 37% спящих более 6 час.; $p = 0,0001$), что соответствует общепризнанным представлениям о сокращении продолжительности сна при его нарушениях. Дальнейшее сопоставление (после исключения из анализа больных с инсомнией) не выявило значимых различий между группами по показателям тревоги, депрессии, пищевого поведения, качества жизни, а также по изучаемым метаболическим и гормональным параметрам.

Таким образом, короткая продолжительность сна не оказывает значимого влияния на психические и гормонально-метаболические характеристики больных ожирением, а длительность сна менее 6 часов обусловлена, прежде всего, наличием у них инсомнии.

Биоритмологические особенности больных ожирением

У половины пациентов определялся промежуточный хронотип; встречаемость утреннего и вечернего биоритмологических типов была примерно сопоставима между собой – соответственно 21 и 29% – и с показателями, полученными в общей популяции – 24,7 и 26,4% [Paine S.-J. et al., 2006] (рис. 5).

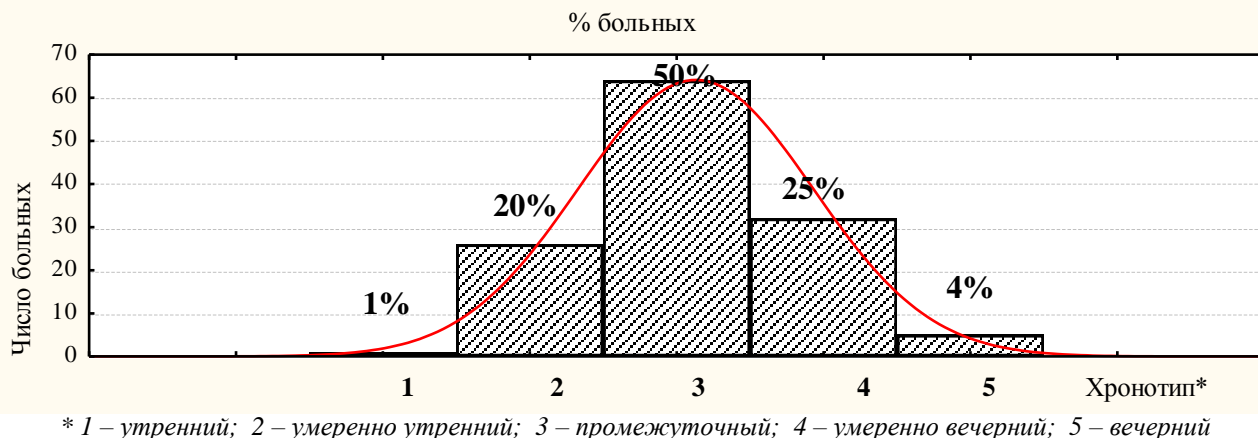


Рис. 5. Распределение больных ожирением по хронотипу по методике Хорна–Остберга (n = 128)

В зависимости от хронотипа исследуемые были разделены на две группы: в первую вошли пациенты с вечерним хронотипом (n = 36), во вторую – те, у кого определялся утренний хронотип (n = 28). Группы были сопоставимы по полу и величине ИМТ. Вечерний хронотип оказался более характерен для молодых пациентов (34,5 [22,5; 42,5] года), людей с ранним дебютом ожирения (23,5 [18; 32] года), ассоциирован с эмоциогенным ПП (62%) и нарушением суточного ритма приема пищи («вечерняя/ночная» еда у 50%) независимо от наличия сопутствующих нарушений сна (СОАС, инсомния) и выраженности тревоги и депрессии. В совокупности данные особенности могли явиться фактором, способствующим большей прибавке массы тела у лиц с вечерним хронотипом (на 9 [3; 16] кг), чем у пациентов с утренним хронотипом (на 2 [0; 5] кг), в течение года, предшествующего моменту скрининга ($p = 0,002$). При сравнении групп не обнаружено статистически значимых различий по изучаемым показателям липидного и углеводного обмена, а также гормональным параметрам.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вечерний хронотип («совы») ассоциирован с ранним дебютом ожирения и нарушением пищевого поведения по эмоциогенному типу и расстройством приема пищи по типу вечерней/ночной» еды.

Инсомния у больных ожирением

В зависимости от наличия инсомнии были сформированы две группы: в первую вошли пациенты с клиническим диагнозом инсомнии (n = 85), во вторую – лица без инсомнических расстройств (n = 101). Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп с инсомнией и без инсомнии

Параметры	Инсомния (n = 85) Me [25; 75]	Без инсомнии (n = 101) Me [25; 75]	p
Возраст (годы)	43 [35; 52]	40 [29; 50]	0,08*
Пол (n – муж./жен.)	27/58	44/57	0,1**
Длительность ожирения (годы)	10 [7; 20]	12 [7; 20]	0,5*
Дебют ожирения (возраст)	30 [22; 39]	25 [20; 34]	0,051*
ИМТ	36,1 [32,7; 42,3]	37 [32,9; 42,5]	0,8*
Качество сна (баллы)	17 [15; 19]	21 [20; 23]	< 0,001*
Сонливость (баллы)	8 [5; 12]	4 [2; 7]	< 0,001*
Продолжительность сна (часы)	6,5 [5; 7,5]	7,5 [6,5; 7,5]	< 0,001*
Хронотип (баллы)	46 [38; 56]	48,5 [42; 57]	0,2*
Тревога (баллы)	8 [5; 12]	6 [4; 9]	< 0,001
Депрессия (баллы)	7 [6; 9]	5 [3; 7]	< 0,001
Эмоциогенное ПП ¹ (баллы)	2,3 [1,53; 2,92]	1,69 [1,23; 2,23]	0,003
Сила голода ² (баллы)	4 [2; 7]	3 [1; 5]	0,02
ИАГ (эпиз. в час)	10,3 [2; 28,0]	4,6 [1,8; 30,2]	0,5*

* Критерий Манна-Уитни; ** χ^2 ; n – число наблюдений; ¹ опросник DEBQ; ² опросник Стункарда

У большинства – 58% больных (n = 49) – продолжительность инсомнических расстройств составила от 1 года до 5 лет и только у 3 (3,5%) была диагностирована острая инсомния длительностью менее одного месяца. У 65 пациентов нарушения сна наблюдались с частотой ≥ 3 ночей в неделю (один из критериев диагноза инсомнии), а у 30 пациентов (35%) проблемы со сном отмечались каждую ночь. Сравнительный анализ между группами не выявил различий по величине ИМТ, то есть инсомнические расстройства сна были характерны для любой степени ожирения.

Уровни тревоги и депрессии были значимо выше в группе больных инсомнией по сравнению с лицами без нарушений сна. Дальнейший анализ подтвердил, что наличие и клиническая выраженность симптомов тревоги и депрессии у больных ожирением зависели от присутствия инсомнических расстройств (рис. 6).

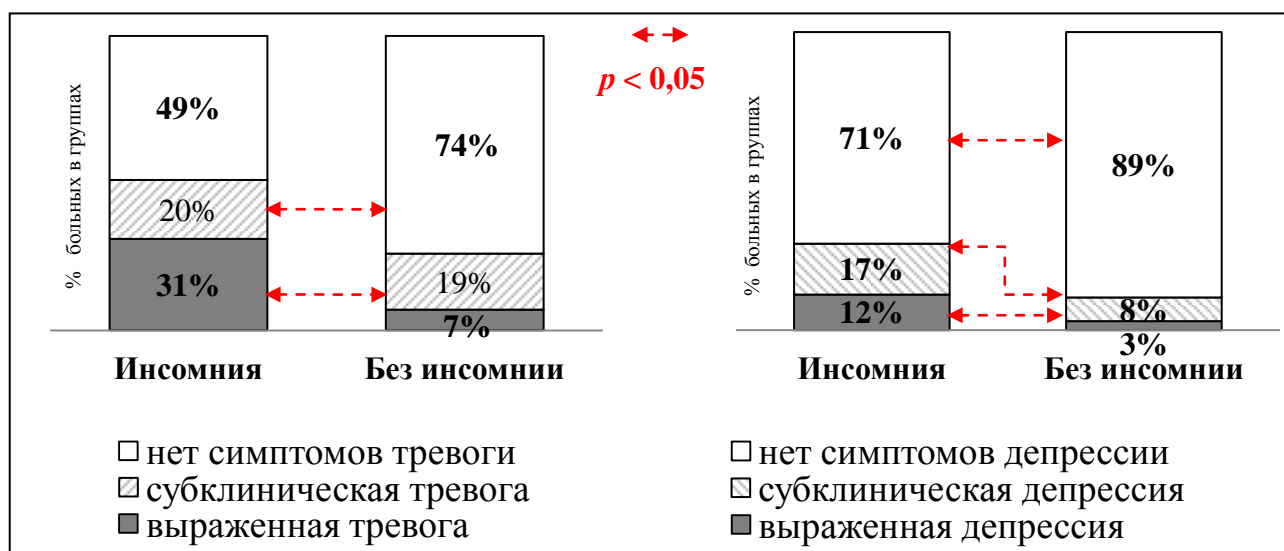


Рис. 6. Выраженность тревоги/депрессии по шкалам HADS у больных ожирением в зависимости от наличия инсомнии (n = 186)

С целью детальной оценки психических особенностей было проведено комплексное психиатрическое обследование у 18 больных ожирением с инсомнией и 18 – без нее, рандомизированных из общей группы и сопоставимых по антропометрическим характеристикам. В группе с инсомниями психические нарушения были диагностированы практически у всех пациентов ($n = 17$, или 94%), в группе без инсомний – только у 50% ($n = 9$). Наиболее часто выявлялись аффективные расстройства, при этом у пациентов с инсомниями чаще встречалась дистимия (у 6 пациентов против 1 во второй группе, $p = 0,043$). В структуре психопатологического синдрома при депрессии у больных с инсомниями преобладали гипотимические состояния тревожного и астенического типа. При оценке личностных характеристик у 26 человек (72,2%) имелись существенные нарушения общей психосоциальной адаптации. В первой группе признаки дезадаптации выявлялись у 13 человек (50%), во второй – у 12 человек (46,1%). При сравнении групп по шкалам ММИЛ статистически значимые различия были получены по шкалам 1 – ипохондрия; 2 – депрессия; шкала 3 – истерия ($p < 0,05$) (рис. 7).

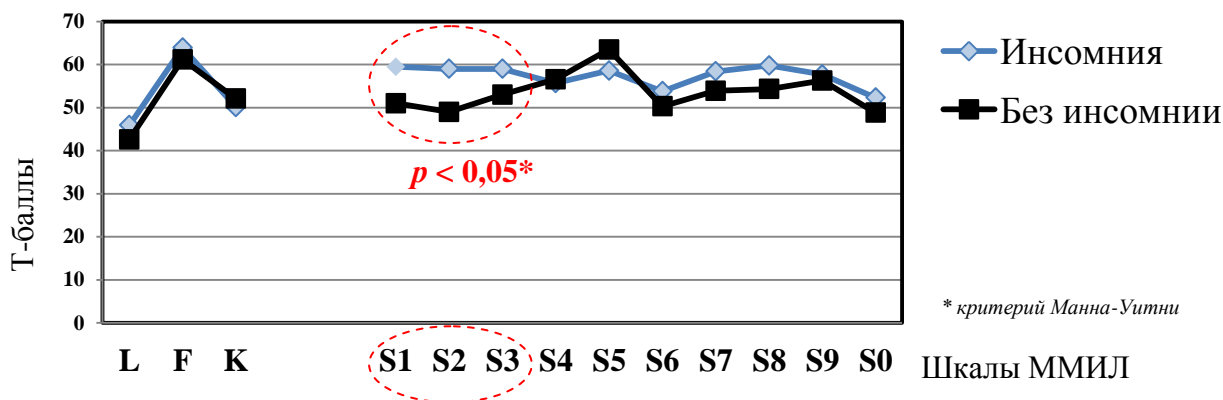


Рис. 7. Усредненные профили ММИЛ у больных ожирением с наличием/отсутствием инсомнии

Для лиц с инсомниями характерны следующие признаки: повышенное внимание к состоянию своего здоровья, значительное количество соматических жалоб (подъем профиля ММИЛ по шкале 1), более выраженная, чем в группе сравнения, склонность к пессимистической оценке ситуации, пониженной самооценке и гипотимному фону настроения (подъем профиля ММИЛ по шкале 2). Кроме того, у этих больных отмечается отчетливая потребность во внимании и признании со стороны окружающих (подъем профиля ММИЛ по шкале 3). Таким образом, при сочетании ожирения и инсомнии регистрируются более выраженные симптомы психических расстройств, коррелирующие с расстройствами настроения, психовегетативными нарушениями, фрустрацией мотивов достижения и тревогой, что может способствовать нарушению пищевого поведения и расстройству приема пищи у данной когорты пациентов.

Выраженность и частота ограничительного и экстернального пищевого поведения были практически одинаковыми в обеих группах; различия получены по показателям эмоциогенного ПП (по опроснику *DEBQ*) и силы

голода (по опроснику Стункарда). Эмоциогенное ПП выявлено у 51 пациента (63%) с инсомнией и только у 33 больных (34%) без инсомний ($p < 0,001$). После исключения из анализа пациентов с высокими показателями тревоги/депрессии по шкалам *HADS* (≥ 8 баллов) данные закономерности оставались статистически значимыми ($p = 0,028$) (рис. 8).

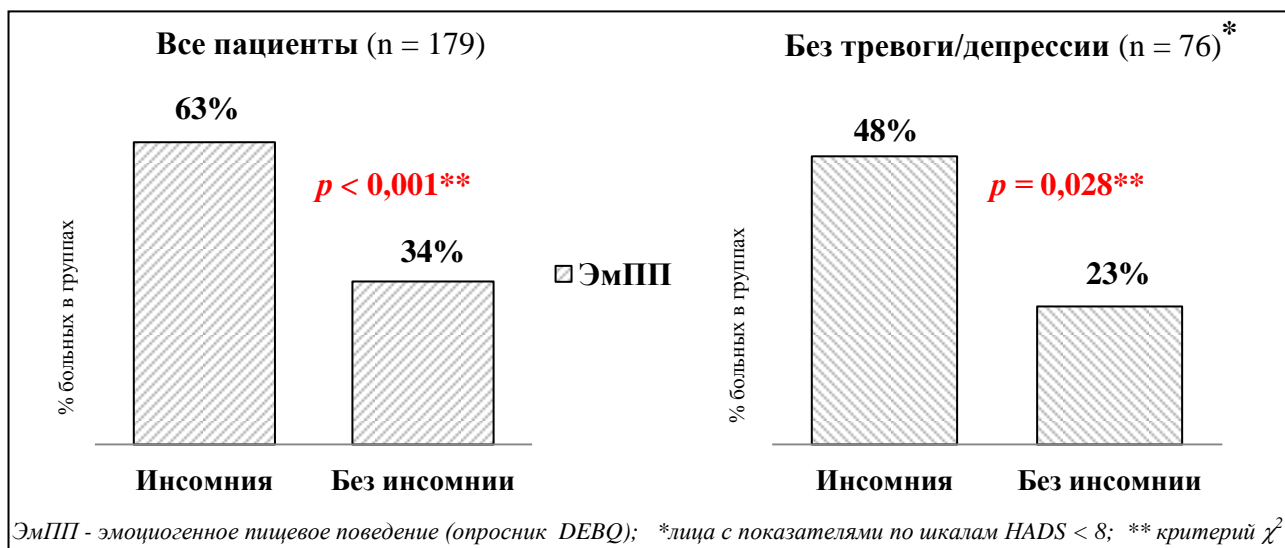


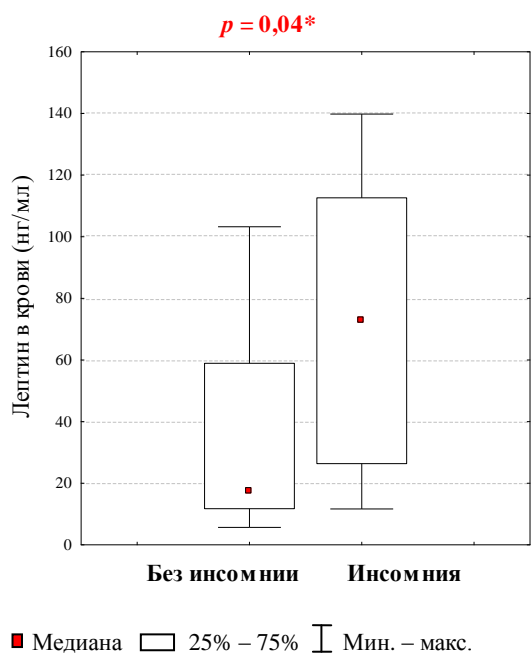
Рис. 8. Частота эмоциогенного пищевого поведения у больных ожирением в зависимости от наличия инсомнии

Специальной оценке подвергался характер приема пищи в течение суток. Вечерняя и/или ночная гиперфагия (потребление пищи более 25% суточной калорийности после ужина или ночью ≥ 2 раз в неделю) чаще встречались у больных с инсомнией (55 %; $n = 34$), чем у лиц без нее (34%; $n = 24$; $p = 0,017$). Синдром ночной еды диагностирован у 22 (26%) пациентов первой группы и у только у 2 (2%) – во второй ($p < 0,05$), что соответствует высокой распространенности этого расстройства приема пищи у лиц с инсомниями.

С другой стороны, частота инсомнии была значимо выше при наличии у больных симптомов тревоги по шкале *HADS*, чем у пациентов без нее (соответственно 62%, $n = 43$ против 36%, $n = 42$; $p = 0,0005$). То же самое было выявлено в отношении наличия у пациентов симптомов депрессии (69%, $n = 25$ против 40%, $n = 60$; $p = 0,0014$) и эмоциогенного типа пищевого поведения (60%, $n = 50$ против 33%, $n = 31$; $p = 0,0003$). При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между продолжительностью расстройств сна и ожирением при наличии инсомнии ($r = 0,41$; $p = 0,001$), что свидетельствует в пользу коморбидности этих заболеваний и согласуется с ранее проведенными исследованиями. С учетом довольно высокой встречаемости пограничных психопатологических расстройств (72%), эмоциогенного пищевого поведения (63%) и инсомнии (42%) у пациентов в нашей выборке, мы предполагаем, что ожирение как хроническое гетерогенное заболевание может способствовать развитию нарушений сна, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с участием лиц с нормальной массой тела.

При сравнении результатов тестирования по методике *SF-36* отмечались статистически значимые различия между группами по всем шкалам опросника. Так, у первой группы (инсомния) суммарные показатели как физического компонента здоровья (42,4 [34,6; 51,1] балла), так и психического (39,0 [31,9; 46,0] балла) были статистически значимо хуже, чем у второй (без инсомнии) (соответственно: 49,3 [43,1; 54,7] и 46,2 [38,8; 54,5] баллов; $p < 0,01$), что говорит о значительном снижении качества жизни у больных ожирением с нарушениями сна по типу инсомнии.

Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена, а также гормональных параметров у больных ожирением в зависимости от наличия инсомнии не выявил значимых различий между группами (кроме лептина). Уровень лептина в сыворотке крови больных с инсомнией составил 43,1 [21,9; 104,42] нг/мл, что было значимо выше, чем в группе без инсомний – 17,4 [13,6; 55,9] нг/мл ($p = 0,04$) (рис. 9). При этом обсуждаемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, величинам ИМТ и ИАГ, то есть по факторам, влияющим на секрецию данного гормона. Значимых корреляций уровня лептина в сыворотке крови с показателями пищевого поведения не выявлено ($p > 0,05$). Однако получены умеренные положительные корреляции уровня данного гормона с показателями тревоги ($r = 0,38$; $p = 0,02$) и депрессии ($r = 0,35$; $p = 0,02$) по шкалам *HADS* (рис. 10).



* Критерий Манна-Уитни; ** Критерий Спирмена

Рис. 9. Уровень лептина при инсомнии и без нее

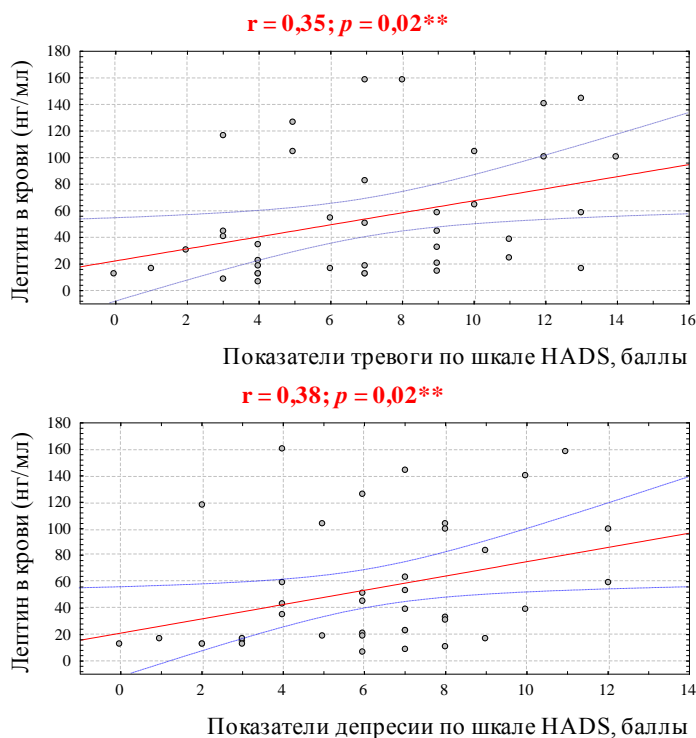


Рис. 10. Корреляции уровня лептина с показателями тревоги и депрессии

Эти результаты с большой вероятностью свидетельствуют о наличии взаимосвязи секреции лептина с выраженностью психических нарушений, что подтверждается и данными зарубежных исследований.

По сумме полученных результатов, у 42% больных присутствовала инсомния, при этом более чем у половины она была клинически выраженной и

не зависела от сопутствующих расстройств дыхания во сне. При сочетании ожирения и инсомнии отмечались более выраженные симптомы психических расстройств, снижение качества жизни и чаще встречались нарушения пищевого поведения по эмоциогенному типу и расстройство приема пищи по типу «вечерней/ночной» еды. Мы предполагаем, что эти особенности препятствуют снижению массы тела при лечении ожирения.

Расстройства дыхания во сне у больных ожирением

В зависимости от величины индекса апноэ-гипопноэ больных ожирением методом стратификационной рандомизации были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту, полу и величине ИМТ. В первую вошли больные с СОАС (ИАГ ≥ 5 эпиз. в час, $n = 41$), во вторую – лица без нарушений дыхания во сне (ИАГ < 5 эпиз. в час, $n = 35$). У больных с СОАС получены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляции окружности талии с представленностью 3–4 стадий сна, или глубоким сном ($r = -0,33$), количеством пробуждений ($r = 0,31$), величиной ИАГ ($r = 0,27$) средним ($r = -0,53$) и минимальным насыщением крови кислородом во время сна ($r = -0,41$). Полученные данные являются еще одним подтверждением значительного ухудшения параметров собственно структуры сна (редукции глубоких стадии сна, увеличения количества пробуждений) и респираторных показателей по мере увеличения выраженности абдоминального ожирения.

У пациентов, включенных в исследование, не обнаружено статистически значимых корреляций между степенью выраженности расстройств дыхания во сне (по величине ИАГ) и показателями пищевого поведения, в частности, по эмоциогенному типу ($r = 0,17$), уровнем тревоги/депрессии по шкалам *HADS* ($r = -0,16$) и суммарными значениями психологического ($r = 0,13$) и физического компонентов здоровья по опроснику *SF-36* ($r = -0,17$), характеризующих качество жизни (все $p > 0,05$). Результаты сравнительного анализа между группами показали, что выраженность и частота психопатологических расстройств/нарушений пищевого поведения и снижение качества жизни не зависели от наличия СОАС у больных ожирением ($p > 0,05$).

По данным ОГТТ, нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак/нарушение толерантности к глюкозе) приблизительно с одинаковой частотой встречались как у лиц с СОАС (41,5%, $n = 17$), так и без расстройств дыхания во сне (34,3%, $n = 12$; $p = 0,52$). При сравнении групп по уровням глюкозы натощак и на 120-й минуте ОГТТ статистически значимых различий не получено. Однако частота инсулинорезистентности по значению *HOMA-IR* ($\geq 2,77$) у больных с СОАС была выше (93,7%, $n = 30$), чем у пациентов без СОАС (64,5%, $n = 20$; $p = 0,0045$). При сочетании ожирения и СОАС регистрировались более выраженные кардиометаболические нарушения, проявляющиеся в повышении уровня триглицеридов, значений систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД), в снижении уровня ЛПВП (у женщин) и высокой встречаемостью метаболического синдрома (83%; $p = 0,013$). Все эти результаты отражены в табл. 2.

Таблица 2. Кардиометаболические показатели у больных ожирением в зависимости от наличия СОАС

Параметры	СОАС (n = 41) Me [25; 75]	Без СОАС (n = 35) Me [25; 75]	p
Глюкоза 0' (ммоль/л)	5,7 [5,4; 6,3]	5,7 [5,3; 6,1]	0,57*
Глюкоза 120' (ммоль/л)	7,3 [5,7; 8,3]	6,47 [5,6; 7,8]	0,32*
ЛПВП муж. (ммоль/л)	0,95 [0,84; 1,09]	0,99 [0,81 ; 1,21]	0,7*
ЛПВП жен. (ммоль/л)	1,2 [1,0; 1,23]	1,29 [1,09; 1,37]	0,1*
ЛПВП жен. < 1,29 ммоль/л	86% (n = 12)	44% (n = 8)	0,01**
Триглицериды (ммоль/л)	1,69 [1,38; 2,6]	1,26 [0,9; 1,6]	0,001*
ТГ > 1,7 ммоль/л	44% (n = 18)	20,6 % (n = 7)	0,01**
ДАД (мм рт.ст.)	100 [90; 110]	90 [80; 100]	0,01**
САД (мм рт.ст.)	160 [150; 172]	150 [125; 160]	0,02**
АД ≥ 130/85 мм рт.ст.	85% (n = 35)	54% (n = 19)	0,0029**
Метаболический синдром	83% (n = 34)	57 % (n = 20)	0,013**
Группы сопоставимы по полу (муж./жен.: гр. 1 – 23/18; гр. 2 – 14/21), возрасту, ИМТ и курению (p > 0,05) * критерий Манна–Уитни; ** точный критерий Фишера; n – число наблюдений			

Сравнительная характеристика гормональных показателей у больных ожирением в зависимости от наличия СОАС представлена в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение гормональных показателей у больных ожирением в зависимости от наличия СОАС

Параметры	СОАС (n = 41) Me [25; 75]	Без СОАС (n = 35) Me [25; 75]	Рефер. интервал	p*
ТТГ (мМЕ/л)	1,45 [1,18; 2,6]	1,72 [1,31; 2,35]	0,25–3,5	0,65
Базальный ИРИ (мкЕ/мл)	23,7 [16,0;34,6]	16,1 [9,6; 29,3]	2,3–26,4	0,008*
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]	9,0 [6,7; 12,3]	11–33,5	0,044
Св. кортизол в суточной моче (нмоль/сут.)	231,0 [188,0; 336,0]	229,0 [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
Группы сопоставимы по полу, возрасту, величине ИМТ (p > 0,05); * критерий Манна–Уитни				

Показатели ИРИ, ИФР-1, ТТГ и свободного кортизола в суточной моче у больных с СОАС и без него находились в пределах референсных значений. Повышение уровня лептина и снижение тестостерона (у мужчин) отмечалось в обеих группах по сравнению с нормативными значениями. При сочетании ожирения и СОАС регистрировались более выраженные гормональные нарушения, проявляющиеся в повышении уровня базального ИРИ, экскреции свободного кортизола в ночное время, снижении продукции ИФР-1, а также уровня тестостерона у мужчин. Вместе с этим при сравнении групп не выявлено

статистически значимых различий по уровню лептина, ТТГ в сыворотке крови и свободного кортизола в суточной моче. У больных с СОАС получены положительные корреляции между значением ИАГ и увеличением экскреции свободного кортизола ($r = 0,42$; $p = 0,03$), которая не была значимо связана 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.

Таким образом, СОАС является наиболее часто встречаемым нарушением сна у больных ожирением (57%), и сопровождается кардиометаболическими и гормональными нарушениями, но не оказывает значимого влияния на психические особенности, пищевое поведение и качество жизни пациентов.

Орексиновая система у больных ожирением

Гипоталамический нейропептид орексин А участвует в регуляции как пищевого поведения, так и цикла «сон–бодрствование». У обследованных нами больных ожирением уровень орексина А в плазме крови был статистически значимо ниже, чем у лиц с нормальной массой тела (практически здоровые добровольцы) (табл. 4). Такие результаты согласуются с данными некоторых зарубежных исследований. Снижение уровня орексина А рассматривается как состояние, усугубляющее течение ожирения посредством влияния на термогенез и основной обмен (снижение интенсивности), а также уменьшения физической активности из-за повышения дневной сонливости.

Таблица 4. Уровни орексина А в крови у пациентов с ожирением и без него

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**
* Практически здоровые добровольцы; ** критерий Манна-Уитни; *** точный критерий Фишера; n – число наблюдений			

У больных ожирением с инсомнией (n = 17) и без нее (n = 12), сопоставимых по возрасту, полу и ИМТ, уровни орексина А в плазме крови статистически значимо не отличались (44,5 [16,5; 105] и 19,2 [14,5; 97,2] пг/мл соответственно; $p = 0,6$). По данным зарубежных авторов, для больных с расстройствами дыхания во сне характерно снижение секреции орексина А. В нашем исследовании статистически значимых корреляций между показателями орексина А и ИАГ не обнаружено ($r = 0,13$; $p > 0,05$). У больных ожирением с СОАС тяжелой степени, или ИАГ ≥ 30 эпиз. в час (n = 15) медиана уровня орексина А составила 42,0 [14; 99,5] пг/мл; у пациентов с ожирением без расстройств дыхания во сне (n = 14) – 18,0 [14,5; 124,5] пг/мл ($p = 0,9$). Так как достоверных отличий уровня орексина А у больных ожирением с СОАС и без него обнаружено не было, мы не можем утверждать, что наличие синдрома обструктивного апноэ сна у этой когорты пациентов сопровождается какими-либо особыми изменениями активности орексиновой системы.

Оценка влияния особенностей сна и его расстройств на динамику массы тела при лечении ожирения

У 98 больных (49%) из общего числа включенных в исследование через 7 ± 1 мес. лечения ожирения была проведена оценка динамики массы тела. Немедикаментозное лечение ожирения (обучение, гипокалорийное питание, аэробные физические нагрузки) проводилось у 61 пациента (62%), а комбинированное, включающее медикаментозную терапию орлистатом, – у 37 больных (39%). В результате полугодовой терапии у пациентов отмечено статистически значимое снижение антропометрических показателей (МТ, ОТ и ИМТ) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Клинически значимого уменьшения МТ достигли 49 больных (50%), из них 27 (27%) – снизили МТ на 5–10%; 22 ($n = 23$) – более чем на 10%. Из получавших орлистат больше пациентов снизили МТ на 5% и более (62%, $n = 23$) по сравнению с теми, кто не получал медикаментозной терапии (42%, $n = 26$; $p = 0,047$), что свидетельствует о большей эффективности комбинированного лечения ожирения в отношении снижения массы тела и согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

Динамика массы тела у больных ожирением в зависимости от продолжительности сна

Сопоставление антропометрических параметров через 7 ± 1 мес. лечения ожирения в зависимости от продолжительности ночного сна (менее или более 6 часов) представлено в табл. 5: статистически значимых различий в динамике массы тела получить не удалось. Вместе с тем важно подчеркнуть, что клинически значимого снижения массы тела достигли только 33% ($n = 6$) больных со сном менее 6 часов, а при большей продолжительности ночного сна – 54% ($n = 43$; $p = 0,09$). Это свидетельствует о тенденции к более выраженному снижению массы тела у пациентов с большей продолжительностью сна.

Таблица 5. Динамика антропометрических показателей при лечении ожирения в зависимости от продолжительности ночного сна

Параметры	Сон менее 6 часов ($n = 18$) Me [25; 75]	Сон более 6 часов ($n = 80$) Me [25; 75]	p
Прием орлистата (n – да/нет)	7/11	30/50	0,56**
Δ массы тела (кг)	-3,5 [-7; -1]	-7 [-13; -1,25]	0,25*
Δ ОТ (см)	-3,5 [-6,5; -0,5]	-5,5 [-11; -0,5]	0,3*
Δ ИМТ	-1,25 [-2,2; -0,3]	-2,14 [-4,24; -0,47]	0,2*
МТ > 5% от исходной	33,3% ($n = 6$)	53,7% ($n = 43$)	0,09**
Δ – разница между показателями до и через 7 ± 1 мес. лечения ожирения; *критерий Манна-Уитни; ** точный критерий Фишера			

Динамика массы тела у больных ожирением в зависимости от хронотипа

Результаты лечения ожирения при разных хронотипах отражены в табл. 6.

Таблица 6. Динамика антропометрических показателей при лечении ожирения в зависимости от хронотипа

Параметры	Вечерний хронотип (n = 24) Me [25; 75]	Утренний хронотип (n = 17) Me [25; 75]	p
Приём орлистата (n – да/нет)	8/16	10/7	0,49**
Δ массы тела (кг)	-6,0 [-10; -1,25]	-4,0 [-9; -2]	0,9*
Δ ОТ (см)	-5 [-7; -1]	-4 [-8; -1,5]	0,9*
Δ ИМТ	-1,95 [-3,02; -0,44]	-1,56 [-2,86; -0,69]	0,9*
МТ > 5% от исходной	54,2% (n = 13)	29,4% (n = 5)	0,104**
Δ – разница между показателями до и через 7 ± 1 мес. лечения ожирения; * критерий Манна-Уитни; ** точный критерий Фишера			

МТ, ОТ и величина ИМТ достоверно снизились по сравнению с исходными параметрами в обеих изучаемых групп ($p < 0,01$). При сопоставлении групп в динамике антропометрических параметров статистически значимых различий не выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния хронотипа на степень снижения массы тела.

Динамика массы тела у больных ожирением в зависимости от наличия нарушений сна

Для уточнения клинического диагноза расстройства сна на первом этапе нашей работы проводилось ночное полисомнографическое исследование. Согласно его результатам, из пациентов, закончивших исследование, были сформированы три группы (табл. 7): первая – больные с СОАС, без СИПАП-терапии (n = 33); вторая – с синдромом инсомнии, без СОАС (n = 19) и группа сравнения – без каких-либо нарушений сна (n = 24). У 14 пациентов исходно полисомнография не проводилась, и они не включались в данный анализ.

Таблица 7. Динамика антропометрических показателей при лечении ожирения в зависимости от наличия расстройств сна

Параметры	Группа 1 СОАС без СИПАП (n = 33)	Группа 2 Инсомния (n = 19)	Группа 3 Без нарушений сна (n = 24)	p*
Приём орлистата (n – да/нет)	15/18	5/15	8/16	0,36 ¹ 0,39 ²
Δ массы тела (кг)	-6 [-14; -1]	-2,5 [-4; 0]	-6,5 [-12; -2,25]	0,92 ¹ 0,034²
Δ ОТ (см)	-6 [-11; -1]	-1 [-5; 0]	-6 [-11; -1]	0,81 ¹ 0,033²
Δ ИМТ	-2,03 [-4,57; -0,37]	-0,89 [-1,56; 0]	-2,1 [-4,0; -0,8]	0,87 ¹ 0,046²
МТ >5%	18 (54,5%)	3 (15,8 %)	15 (62,5 %)	0,55 ^{1**} 0,0023 ^{2**}
¹ сравнение групп 1 и 3; ² сравнение групп 2 и 3; * критерий Манна-Уитни; ** критерий χ^2 ; Δ – разница между показателями до и через 7 ± 1 мес. лечения ожирения				

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходной величине ИМТ и количеству пациентов, получающих орлистат ($p > 0,05$). Для нивелирования

возможного влияния исходного лечения расстройств дыхания во сне на динамику массы тела из анализа исключены лица, регулярно применяющие СИПАП-терапию ($n = 8$).

Через 7 ± 1 мес. лечения ожирения во всех группах отмечалось статистически значимое снижение антропометрических показателей (МТ, ОТ, ИМТ) по отношению к исходным данным ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что снижение МТ было статистически значимо меньше у больных с синдромом инсомнии ($-2,5 [-4; 0]$ кг, или 3% от исходной), чем у лиц без нарушений сна ($-6,5 [-12; -2,2]$ кг, или 6,1%) ($p = 0,034$). Динамика массы тела у пациентов с СОАС составила $6 [-14; -1]$ кг, или 5,8% от исходной и статистически значимо не отличалась от группы сравнения ($p = 0,92$) (рис. 11).

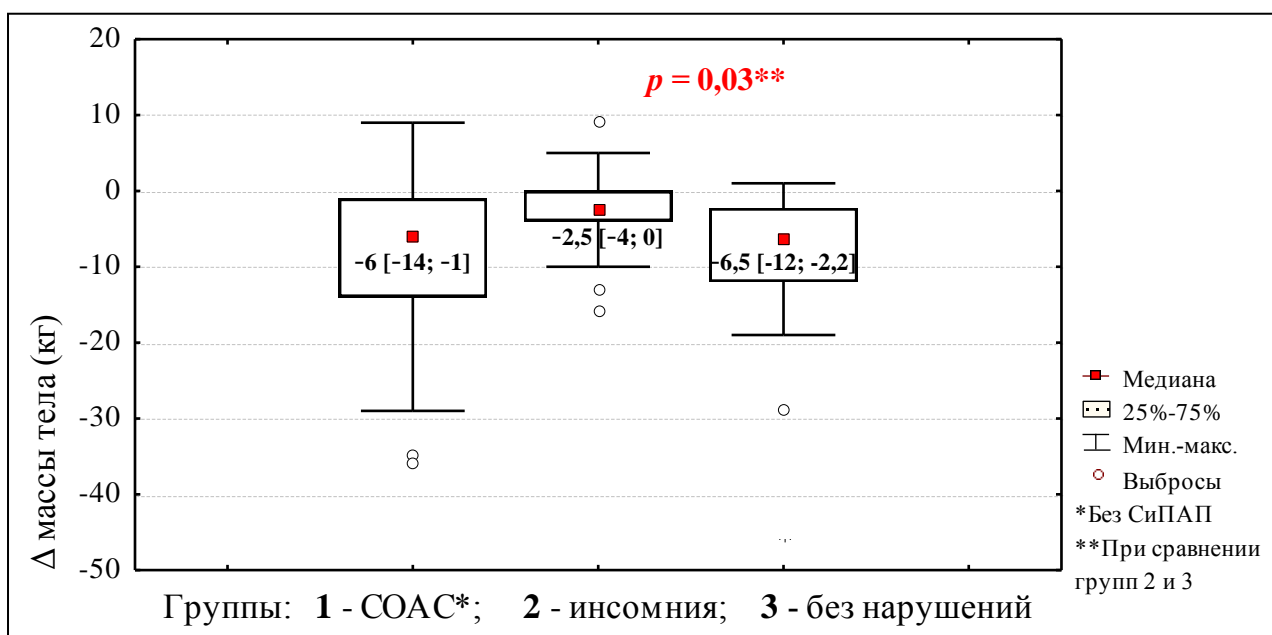


Рис. 11. Динамика массы тела через 7 ± 1 мес. лечения ожирения в зависимости от наличия нарушений сна

Клинически значимого снижения МТ (на 5% и более от исходной) достигли 18 пациентов (54,5%) с СОАС; 3 (16%) – с инсомнией и 15 (62,5%) – без нарушений сна (рис. 12).

Сопоставляя результаты исследования групп с нарушениями сна с группой без них мы получили подтверждение негативного влияния хронической инсомнии на динамику МТ ($p = 0,0023$). В группе без нарушений сна клинически значимого снижения МТ (на 5% и более от исходной) достигли в 4 раза больше исследуемых, чем в группе с инсомнией. Данный результат можно объяснить большей частотой и выраженностью психопатологических расстройств, в том числе нарушений пищевого поведения («эмоциогенная»/«вечерняя» еда) при сочетании ожирения и инсомнии.

Значимых различий по степени снижения массы тела у больных СОАС по сравнению с пациентами без нарушений сна не выявлено ($p = 0,55$).

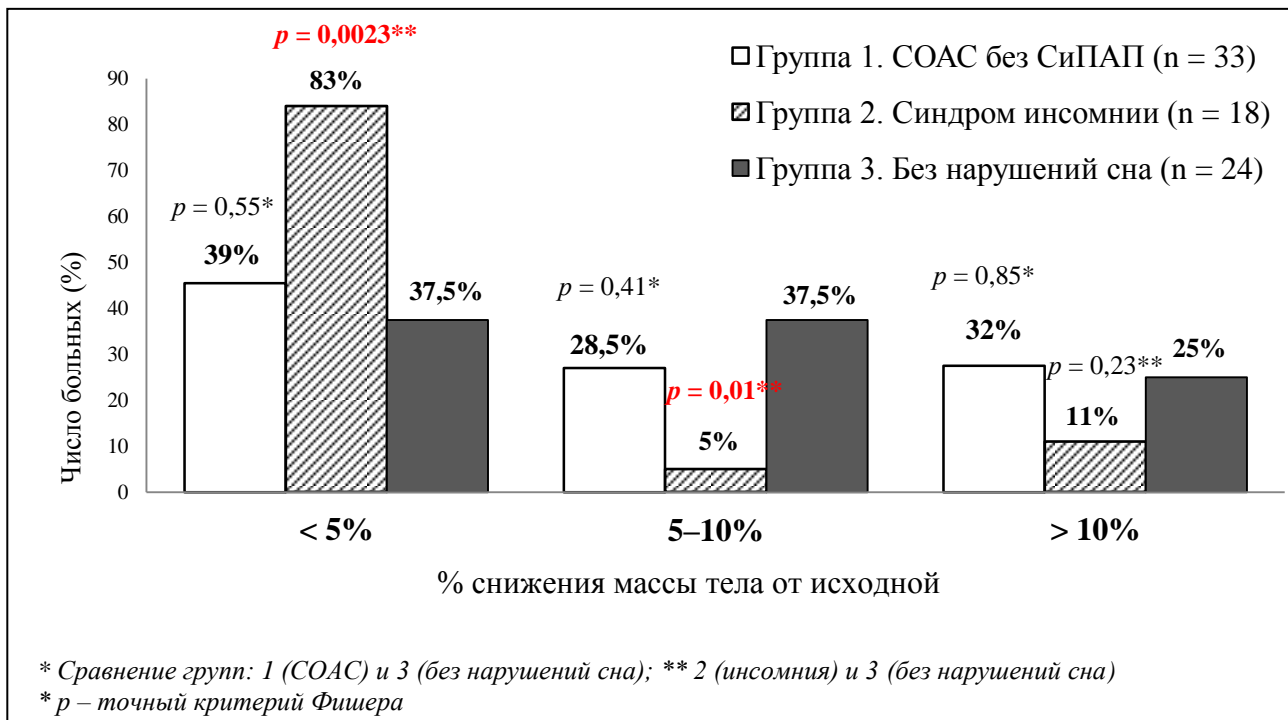


Рис. 12. Степень снижения массы тела в зависимости от сопутствующих нарушений сна

Для оценки влияния выраженности расстройств дыхания во сне на динамику МТ на фоне комплексного лечения ожирения были сформированы две подгруппы: первая – больные с легкой степенью СОАС (ИАГ 5–14,9 эпиз. в час, n = 14); вторая – больные со средней/тяжелой степенью СОАС (ИАГ ≥ 15 эпиз. в час, n = 19). Медиана снижения массы тела в подгруппах составила соответственно -7 [-11 ; -2] кг (6 % от исходной) и -6 [-20 ; -1] кг (4,9 % от исходной) ($p = 0,53$). Клинически значимого снижения МТ достигли 9 пациентов с легкой степенью СОАС и 9 – со средней/тяжелой степенью СОАС, без статистически значимых различий между ними ($p = 0,271$).

Предполагалось, что гормональные нарушения у больных с СОАС могут затруднять снижение МТ при лечении ожирения. Полученные нами результаты не подтвердили данную гипотезу, так как у пациентов, включенных в исследование, не получено статистически значимых различий в динамике антропометрических параметров в зависимости от наличия и степени выраженности СОАС.

Динамика массы тела у больных ожирением с СОАС в зависимости от применения СИПАП-терапии

Всем пациентам со средней и тяжелой степенью СОАС (n = 27) было рекомендовано лечение методом СИПАП-терапии, из них только 8 человек (29%) регулярно ее использовали в течение семи месяцев наблюдения, что говорит о низкой приверженности пациентов к этому методу и согласуется с данными мировой литературы. Для оценки влияния СИПАП-терапии на степень

снижения массы тела при лечении ожирения было сформировано две группы: СиПАП«+» ($n = 8$) и СиПАП«-» ($n = 19$). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходной величине ИМТ и медикаментозной терапии (орлистат). Через 7 ± 1 мес. в группе СиПАП«+» снижение МТ составило 15 [-23; -7] кг, или 9,8% от исходной, ОТ на 10 [-12; -6] см, или 6,8% от исходной. Эти результаты оказались несколько выше, чем в группе СиПАП«-»: снижение МТ на 6 [-20; -1] кг, или на 5% исходной; снижение ОТ на 5 [-11; 0] см, или на 5% исходной. ($p = 0,12$ и $p = 0,19$ соответственно). Клинически значимого снижения МТ достигли 7 пациентов, применяющих СиПАП-терапию и 9 – без нее ($p = 0,062$, критерий Фишера). При сравнении групп не удалось получить статистически значимых различий по динамике антропометрических параметров, что может быть связано с малым объемом выборки.

На основании полученных результатов правомерно заключить, что хроническая инсомния препятствует снижению массы тела, а продолжительность сна, хронотип, наличие синдрома обструктивного апноэ сна и коррекция расстройств дыхания во сне методом СиПАП-терапии не оказывают статистически значимого влияния на динамику антропометрических параметров при комплексном лечении ожирения.

ВЫВОДЫ

1. У больных ожирением выявлена высокая частота нарушений сна в форме инсомнии (17%), СОАС (32%) и сочетания СОАС с инсомнией (25%).
2. Продолжительность сна без его нарушения и хронотип не оказывают значимого влияния на метаболические, гормональные показатели, психическое состояние и динамику массы тела при лечении ожирения. Вечерний хронотип ассоциирован с эмоциогенным пищевым поведением и расстройством приема пищи по типу «вечерней/ночной» еды.
3. Наличие расстройств сна по типу инсомнии у больных ожирением ассоциировано с более высоким уровнем лептина, большей выраженностью аффективных нарушений, личностными особенностями (склонность к соматизации тревоги, пессимистичности, эмотивности), с нарушением пищевого поведения по эмоциогенному типу, расстройством приема пищи по типу «вечерней/ночной» еды, значительным ухудшением качества жизни, что затрудняет снижение массы тела.
4. СОАС является наиболее распространенным нарушением сна у больных ожирением (57%) и сопровождается более выраженными кардиометаболическими (снижение ЛПВП у женщин, повышение уровня триглицеридов и значений САД/ДАД) и гормональными нарушениями (снижение уровня тестостерона у мужчин, продукции ИФР-1, повышение секреции базального ИРИ и экскреции свободного кортизола в ночной моче). При этом СОАС не оказывает значимого влияния на психическое состояние пациентов, их пищевое поведение и степень снижения массы тела на фоне комплексного лечения ожирения.

5. Уровень орексина А в плазме крови у больных ожирением ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, и не зависит от сопутствующих нарушений сна.
6. Коррекция расстройств дыхания во сне методом СИПАП-терапии не способствует дополнительному снижению массы тела при лечении ожирения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу комплексного обследования пациентов с ожирением следует включать опросник для выявления нарушений сна и ассоциированных психопатологических расстройств.
2. У больных ожирением с высоким риском СОАС для подтверждения диагноза требуется проведение ночного полисомнографического исследования.
3. В программу по снижению массы тела у больных ожирением с расстройствами сна (СОАС или инсомния) следует включить мероприятия по их коррекции (Приложение).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Ожирение и сон // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 3. – С. 11–18.
2. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Нарушения сна и углеводный обмен у больных ожирением // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 120.
3. Струева Н.В., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Гегель Н.В. Персонализированное лечение ожирения, осложненного синдромом обструктивного апноэ сна // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 1. – С. 48–52.
4. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А., Кацья Г.В., Гончаров Н.П. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 24–29.
5. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Кацья Г.В., Гончаров Н.П. Особенности сна у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 3. – С. 23–30.
6. Струева Н.В., Гегель Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А., Бобров А.Е. Особенности психического состояния больных ожирением в зависимости от сопутствующих нарушений сна // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 11. – С. 88–91.
7. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Нарушения сна у больных ожирением // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии»: Сб. тезисов. – Москва. – 2012. – С. 77.
8. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Нарушения сна и углеводный обмен у больных ожирением. // Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса: Сб. тезисов. – Москва. – 2013. – С. 236.

9. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Мельниченко Г.А., Савельева Л.В., Кацья Г.В., Гончаров Н.П. Изменение гормональной секреции у больных ожирением с синдромом обструктивного апноэ сна // Материалы Первой Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология»: Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 55.
10. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Мельниченко Г.А., Савельева Л.В., Кацья Г.В., Гончаров Н.П. Роль гормональных и психопатологических факторов в генезе ожирения при инсомнических нарушениях // Материалы Первой Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология»: Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 54.
11. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Влияние расстройств сна на антропометрические показатели, пищевое поведение и качество жизни у больных ожирением // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии": Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 250.
12. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Влияние расстройств сна инсомнического и обструктивного характера на динамику массы тела у больных ожирением // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии": Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 249.
13. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Кацья Г.В., Гончаров Н.П. Оценка состояния орексиновой системы у больных ожирением, осложненным синдромом обструктивного апноэ сна // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии»: Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 97.
14. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Биоритмологические особенности цикла «сон-бодрствование» и ожирение // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии»: Сб. тезисов. – Москва. – 2014. – С. 96.
15. Strueva N.V., Melnichenko G.A., Poluektov M.G., Savelyeva L.V., Katsya G.V., Goncharov N.P. Obstructive sleep apnea syndrome and hormonal status of obese patients // Sleep Medicine. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. e276.
16. Strueva N.V., Gegel N.V., Poluektov M.G., Savelyeva L.V., Melnichenko G.A. Dynamics of body weight and mental state of obese patients depending on the associated sleep disorders // J Obes Weight Loss Ther. – 2013. – Vol. 3. – Issue 7. – P. 162.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДАД – Диастолическое артериальное давление
ИАГ – Индекс апноэ-гипопноэ
ИМТ – Индекс массы тела
ИФА – Иммуноферментный анализ
ИРИ – Иммунореактивный инсулин
ИФР-1 – Инсулиноподобный фактор роста 1 типа
ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности
МКРС-2 – Международная классификация расстройств сна
ММИЛ – Методика многостороннего исследования личности
МТ – Масса тела
ОГТТ – Оральный глюкозо-толерантный тест
ОТ – Окружность талии
ПП – Пищевое поведение
САД – Систолическое артериальное давление
СиПАП-терапия (*CPAP*) – Метод лечения апноэ созданием непрерывного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях
СОАС – Синдром обструктивного апноэ сна
ТТГ – Тиреотропный гормон
DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) – Голландский опросник пищевого поведения
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance) – Модель гомеостаза оценки инсулинорезистентности
SF-36 – (The Short Form-36 Health Survey) – Опросник оценки качества жизни.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм диагностики расстройств сна у больных ожирением

