

*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 клиничко-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  $7 \pm 1$  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  $\geq 2$  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  $\geq 21$  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  $\leq 9$  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  $\geq 3$  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)  $\geq 5$  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  $\chi^2$  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.

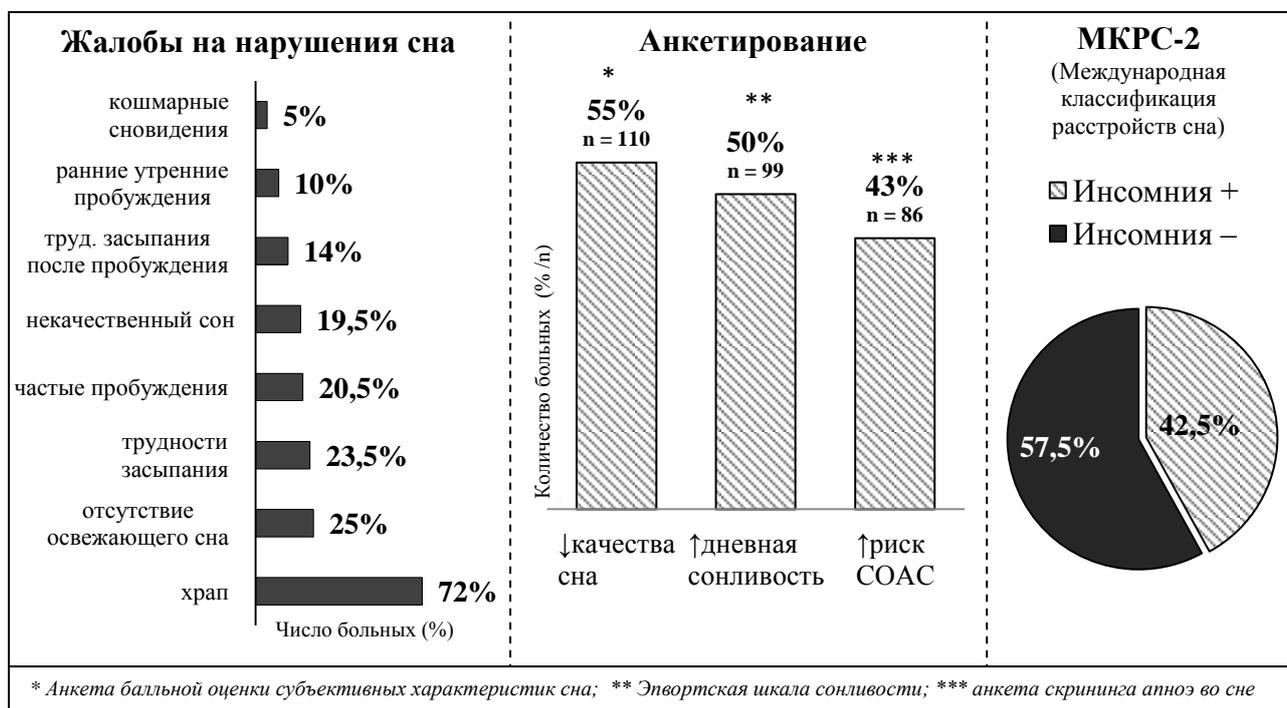
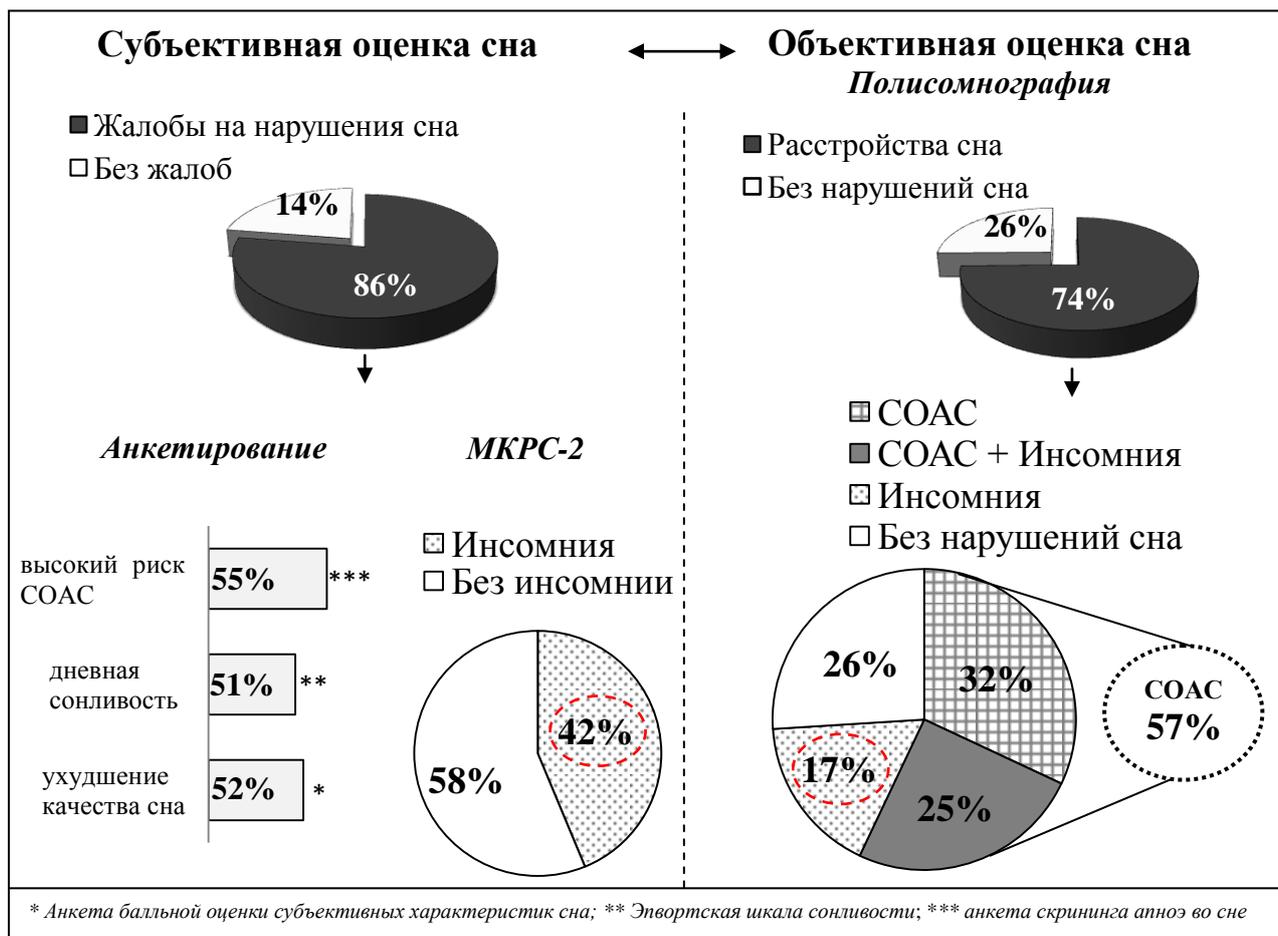


Рис. 2. Субъективная оценка сна у больных ожирением (n = 200)

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).



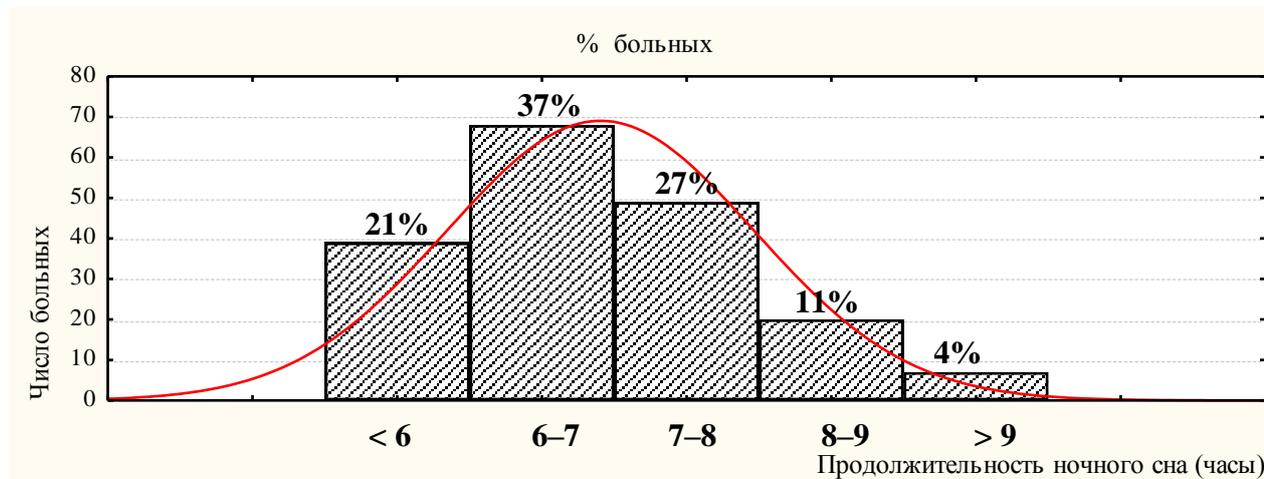
**Рис. 3.** Частота нарушений сна у больных ожирением по результатам субъективного и объективного методов исследования (n = 118)

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)

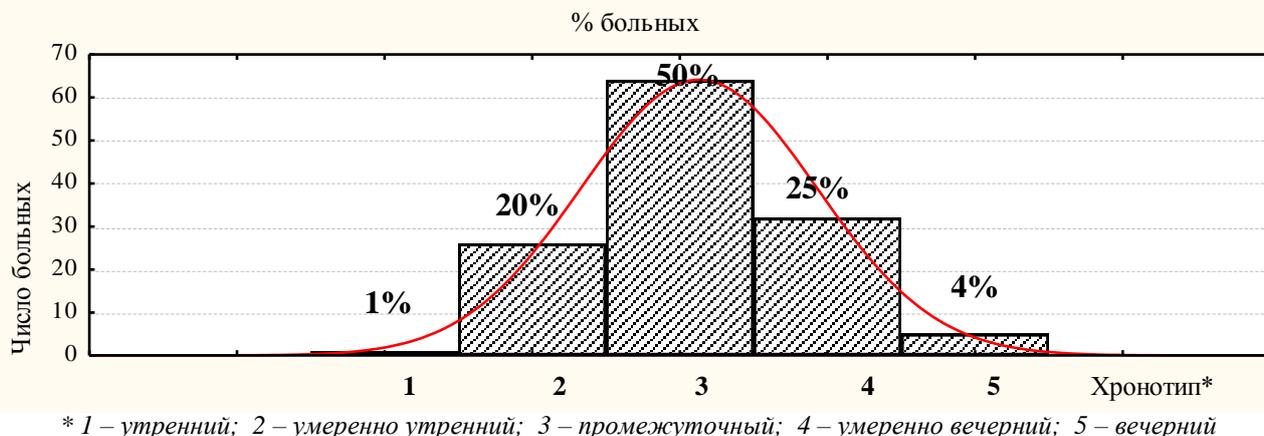
По результатам предыдущих исследований [Голенков А.В., Полуэктов М.Г., 2011] средняя продолжительность сна у лиц в общей популяции составила  $7,4 \pm 1,3$  часа. Полученные нами данные демонстрируют тенденцию к сокращению ночного сна у больных ожирением –  $6,5 [6,5; 7,5]$  часа. При этом продолжительность 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.

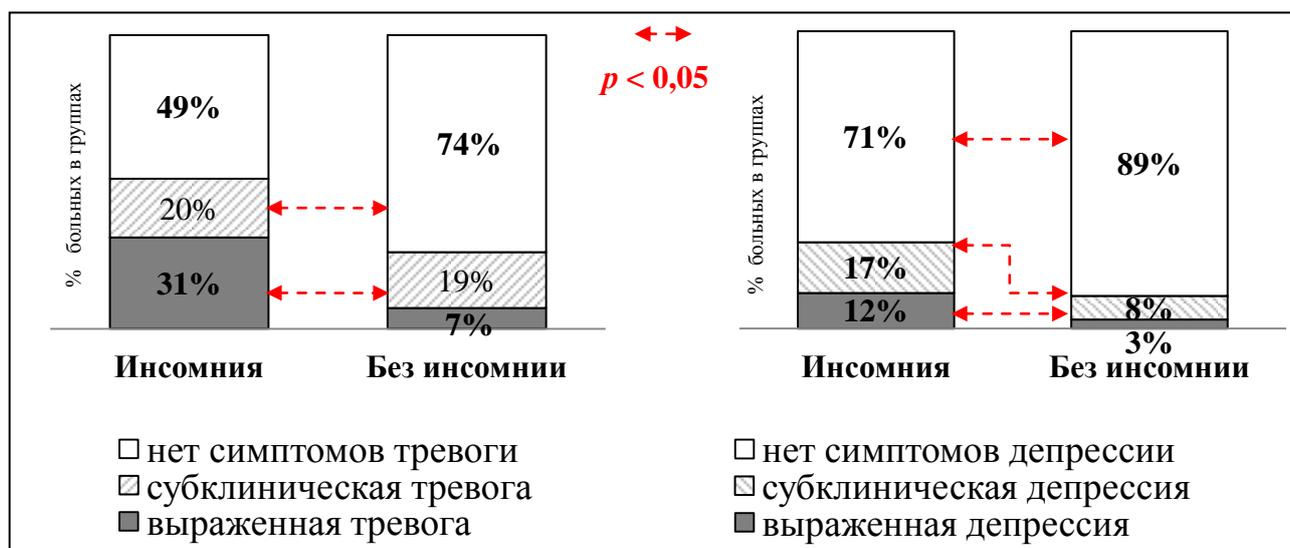
**Таблица 1.** Характеристика групп с инсомнией и без инсомнии

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 <sup>1</sup> (баллы)	2,3 [1,53; 2,92]	1,69 [1,23; 2,23]	0,003
Сила голода <sup>2</sup> (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; \*\*  $\chi^2$ ; n – число наблюдений; <sup>1</sup> опросник DEBQ; <sup>2</sup> опросник Стункарда

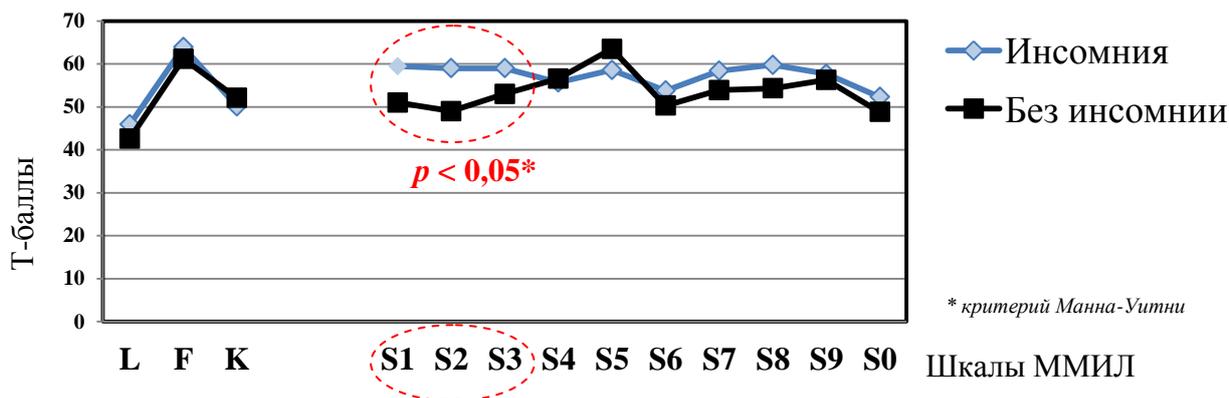
У большинства – 58% больных (n = 49) – продолжительность инсомнических расстройств составила от 1 года до 5 лет и только у 3 (3,5%) была диагностирована острая инсомния длительностью менее одного месяца. У 65 пациентов нарушения сна наблюдались с частотой  $\geq 3$  ночей в неделю (один из критериев 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).

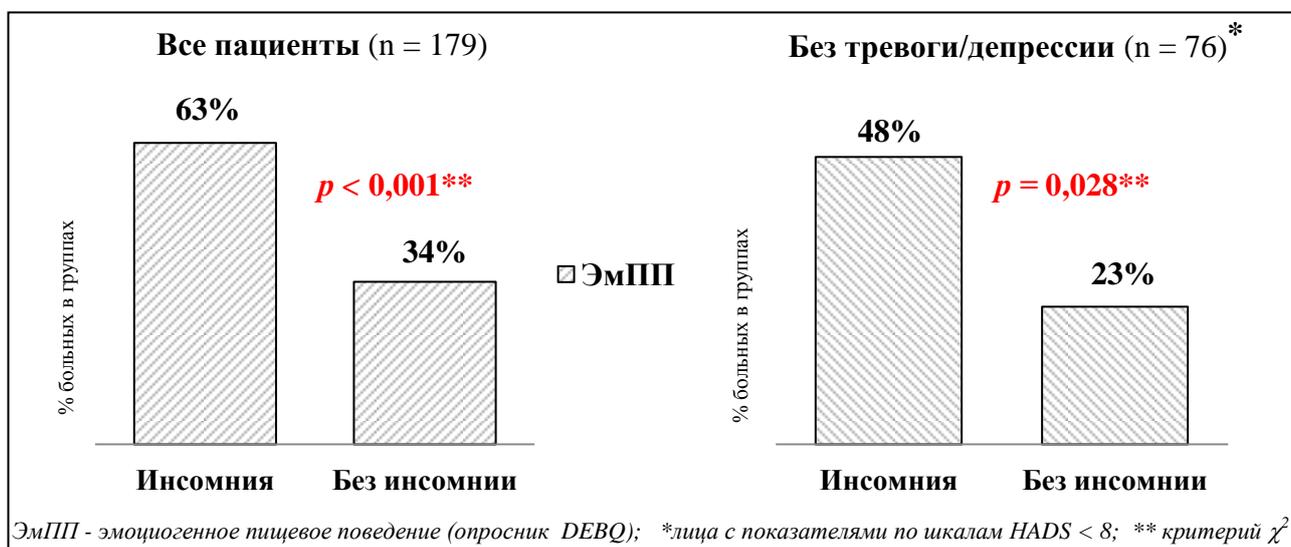


**Рис. 7.** Усредненные профили ММИЛ у больных ожирением с наличием/отсутствием инсомнии

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* ( $\geq 8$  баллов) данные закономерности оставались статистически значимыми ( $p = 0,028$ ) (рис. 8).



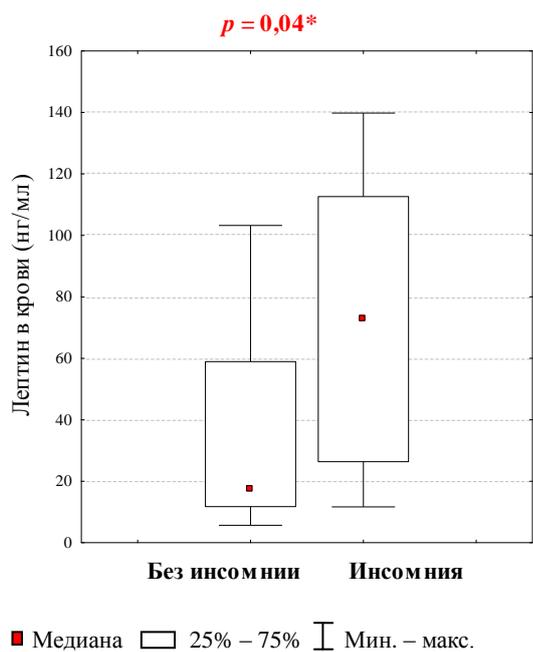
**Рис. 8.** Частота эмоциогенного пищевого поведения у больных ожирением в зависимости от наличия инсомнии

Специальной оценке подвергался характер приема пищи в течение суток. Вечерняя и/или ночная гиперфагия (потребление пищи более 25% суточной калорийности после ужина или ночью  $\geq 2$  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.

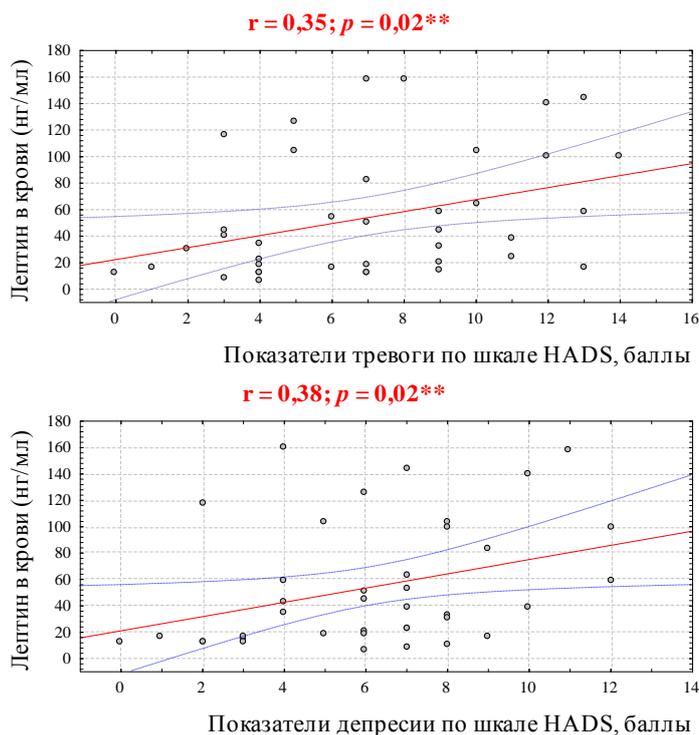
При сравнении результатов тестирования по методике *SF-36* отмечались статистически значимые различия между группами по всем шкалам опросника. Так, у первой группы (инсомния) суммарные показатели как физического компонента здоровья (42,4 [34,6; 51,1] балла), так и психического (39,0 [31,9; 46,0] балла) 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  $\geq 5$  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	<b>86%</b> (n = 12)	<b>44%</b> (n = 8)	<b>0,01**</b>
Триглицериды (ммоль/л)	<b>1,69 [1,38; 2,6]</b>	<b>1,26 [0,9; 1,6]</b>	<b>0,001*</b>
ТГ > 1,7 ммоль/л	<b>44%</b> (n = 18)	<b>20,6 %</b> (n = 7)	<b>0,01**</b>
ДАД (мм рт.ст.)	<b>100 [90; 110]</b>	<b>90 [80; 100]</b>	<b>0,01**</b>
САД (мм рт.ст.)	<b>160 [150; 172]</b>	<b>150 [125; 160]</b>	<b>0,02**</b>
АД ≥ 130/85 мм рт.ст.	<b>85%</b> (n = 35)	<b>54%</b> (n = 19)	<b>0,0029**</b>
Метаболический синдром	<b>83%</b> (n = 34)	<b>57 %</b> (n = 20)	<b>0,013**</b>
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)	<b>23,7 [16,0;34,6]</b>	<b>16,1 [9,6; 29,3]</b>	2,3–26,4	<b>0,008*</b>
ИФР-1 (нг/мл)	<b>175,2 [133,3; 207,5]</b>	<b>237,5 [153,4; 303,8]</b>	88–250	<b>0,03</b>
Тестостерон у муж. (нмоль/л)	<b>6,8 [4,6; 9,6]</b>	<b>9,0 [6,7; 12,3]</b>	11–33,5	<b>0,044</b>
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)	<b>90,2 [49,5; 136,6]</b>	<b>65,5 [37,1; 89,3]</b>	–	<b>0,038</b>
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**
<b>Орексин А (пг/мл)</b>	<b>20,5 [15; 105]</b>	<b>88,0 [60,0; 215,0]</b>	<b>0,029**</b>
* 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  $\geq 30$  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  $7 \pm 1$  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  $7 \pm 1$  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**
$\Delta$ массы тела (кг)	-3,5 [-7; -1]	-7 [-13; -1,25]	0,25*
$\Delta$ ОТ (см)	-3,5 [-6,5; -0,5]	-5,5 [-11; -0,5]	0,3*
$\Delta$ 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**
$\Delta$ – разница между показателями до и через $7 \pm 1$ 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

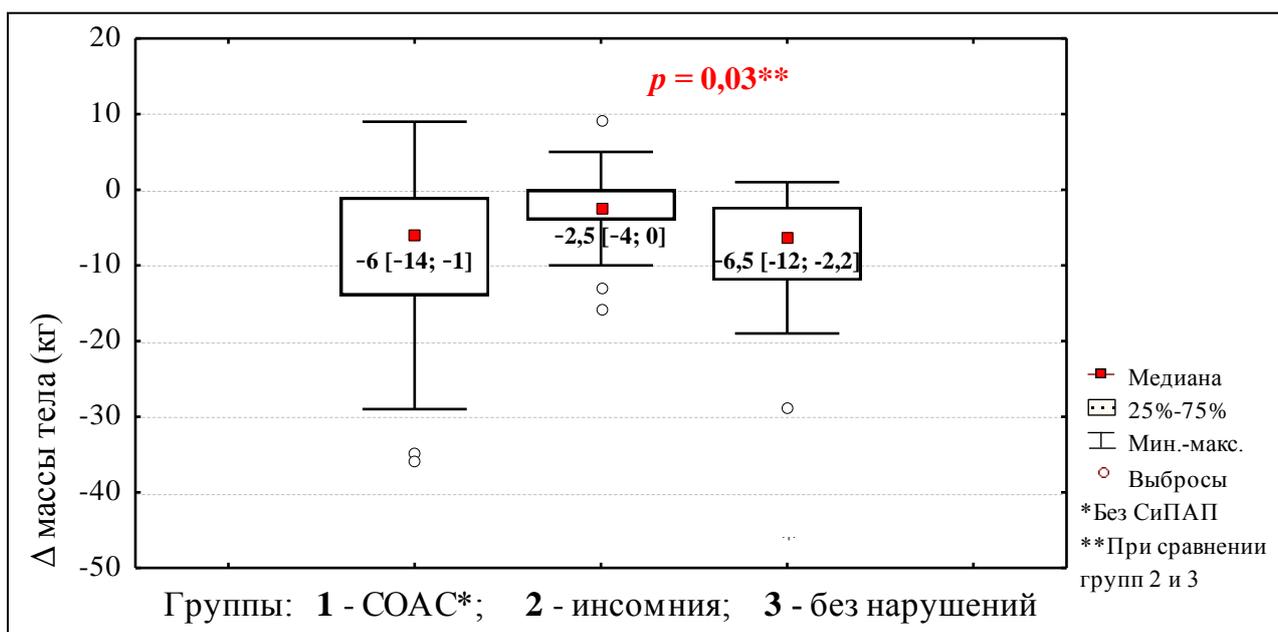
Параметры	Группа 1 СОАС без СИПАП (n = 33)	Группа 2 Инсомния (n = 19)	Группа 3 Без нарушений сна (n = 24)	p*
Приём орлистата (n – да/нет)	15/18	5/15	8/16	0,36 <sup>1</sup> 0,39 <sup>2</sup>
Δ массы тела (кг)	-6 [-14; -1]	-2,5 [-4; 0]	-6,5 [-12; -2,25]	0,92 <sup>1</sup> <b>0,034<sup>2</sup></b>
Δ ОТ (см)	-6 [-11; -1]	-1 [-5; 0]	-6 [-11; -1]	0,81 <sup>1</sup> <b>0,033<sup>2</sup></b>
Δ ИМТ	-2,03 [-4,57; -0,37]	-0,89 [-1,56; 0]	-2,1 [-4,0; -0,8]	0,87 <sup>1</sup> <b>0,046<sup>2</sup></b>
МТ >5%	18 (54,5%)	3 (15,8 %)	15 (62,5 %)	0,55 <sup>1**</sup> 0,0023 <sup>2**</sup>

<sup>1</sup> сравнение групп 1 и 3; <sup>2</sup> сравнение групп 2 и 3; \* критерий Манна-Уитни; \*\* критерий  $\chi^2$ ;  
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  $7 \pm 1$  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).

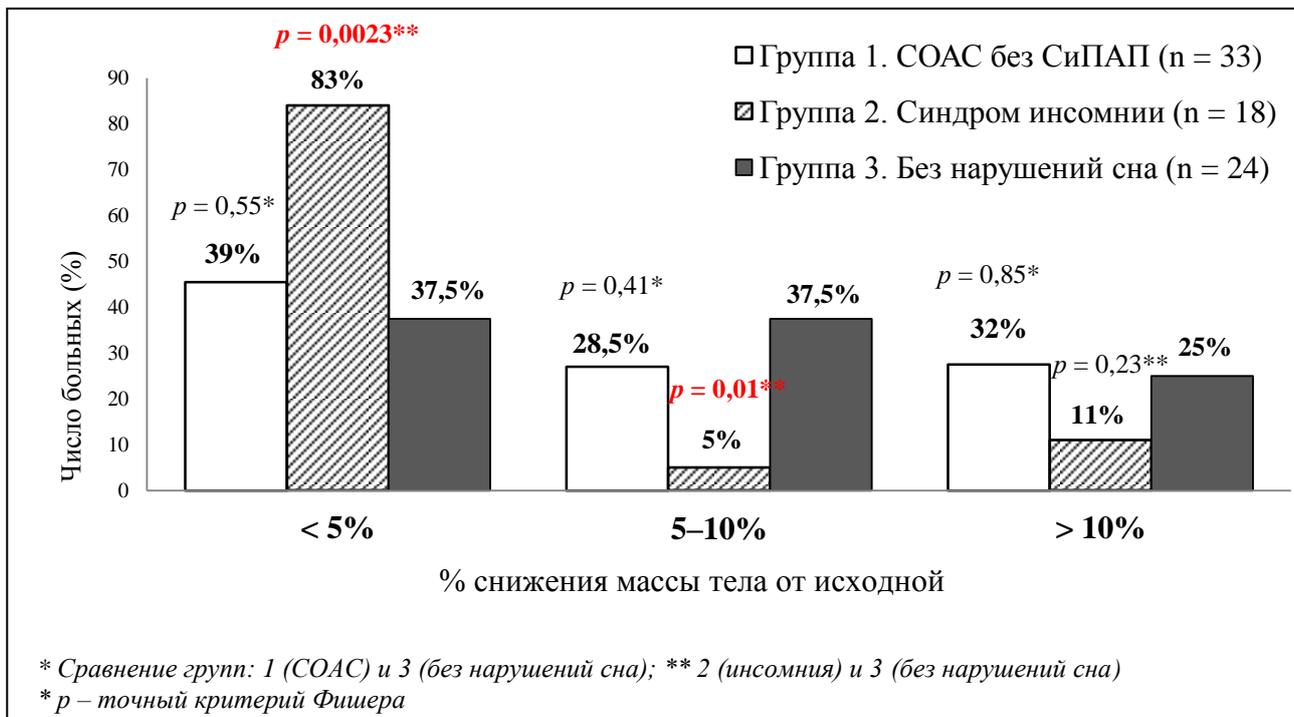


**Рис. 11.** Динамика массы тела через  $7 \pm 1$  мес. лечения ожирения в зависимости от наличия нарушений сна

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  $\geq 15$  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  $7 \pm 1$  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

