

Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области

Ю.А. КОВАЛЕВА¹, А.В. ДРЕВАЛЬ¹, Н.В. КУЛАКОВ¹, С.И. ФЕДОРОВА¹, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области.

Материалы и методы. Кардиореспираторное мониторирование выполнено 55 больным акромегалией (18 мужчин и 37 женщин): 27 больным с впервые выявленным заболеванием, 28 больным на фоне лечения акромегалии (из них 18 человек с неконтролируемой и 10 – с контролируемой акромегалией). Все подгруппы не различались по полу, индексу массы тела (ИМТ) и возрасту. Суточное (24-часовое) мониторирование артериального давления проведено 39 больным (12 мужчин и 27 женщин; из них у 14 пациентов акромегалия впервые выявлена, у 15 отмечался частичный и у 10 – полный контроль акромегалии на фоне проводимого лечения).

Результаты и обсуждение. Обнаружена высокая распространенность нарушений дыхания во сне и у больных с впервые выявленным заболеванием, а также на фоне недостаточно эффективного лечения и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,5 и 70% соответственно). Наиболее часто выявлялись нарушения дыхания во сне тяжелой и среднетяжелой степени (78,8; 72,2 и 60% соответственно). У пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией существенно не различались медианы показателей индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ; 31 и 38,5 соответственно), число эпизодов апноэ за период исследования (76 и 72 соответственно) и уровень сатурации (93 и 93,5% соответственно), в то время как у пациентов с контролируемой акромегалией эти параметры улучшались (ИАГ – 20, эпизодов апноэ – 45,5 и сатурация – 95%). Пик десатурации ниже физиологического у 91,7; 86,7 и 77,8% больных с впервые выявленной, неконтролируемой и контролируемой акромегалией соответственно. Тяжесть нарушений дыхания во сне не зависела от степени повышения уровня соматотропного гормона и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа, а также длительности акромегалии. При акромегалии сохраняют свое значение такие общепопуляционные факторы риска нарушений дыхания во сне, как ИМТ и возраст, однако не имеет значения пол пациента. Нарушения дыхания во сне ассоциировались с отсутствием физиологического снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время.

Заключение. Акромегалия *per se* является фактором риска нарушений дыхания во сне. Высокая распространенность нарушений дыхания во сне у больных акромегалией даже после достижения контроля над заболеванием свидетельствует о необходимости специализированного лечения этих нарушений.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, акромегалия, индекс апноэ-гипопноэ, артериальная гипертензия, сатурация, десатурация.

Prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region

Yu.A. KOVALEVA¹, A.V. DREVAL¹, N.V. KULAKOV¹, S.I. FEDOROVA¹, I.A. ILOVAYSKAYA^{1,2}

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. Assessment of prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region.

Materials and methods. Cardiorespiratory monitoring was executed to 55 patients with acromegaly (18 men and 37 women): 27 patients with de novo disease, 28 patients on treatment of acromegaly (including 18 patients with uncontrolled and 10 – with controlled acromegaly). All subgroups did not differ on sex, BMI and age. Also 24-hour monitoring of arterial blood pressure was carried out in 39 patients (12 men and 27 women, 14 patients with de novo acromegaly, 15 and 10 patients with uncontrolled and controlled acromegaly, respectively).

Results and discussion. The high prevalence of sleep breathing disorders (SBD) was revealed in patients with acromegaly from Moscow Region. SBD was found in 92.6%, 83.5% and 70.0% patients with newly diagnosed, uncontrolled and controlled acromegaly, respectively. The majority of patients had severe/moderate SBD in all subgroups (78.8%, 72.2% and 60.0%, respectively). In patients with newly diagnosed and uncontrolled acromegaly index of apnea-hypopnea (31 and 38.5 respectively), number of apnoe episodes (76 and 72) and saturation level (93% and 93.5%) did not differ significantly while these parameters were better in patients with a controlled acromegaly (apnea-hypopnea index 20, apnea episodes 45.5 and saturation level 95%). The peak of desaturation was subphysiological in 91.7%, 86.7% and 77.8% of patients with newly diagnosed, uncontrolled and controlled acromegaly, respectively. Severity of SBD did not depend on GH and IGF-1 levels as well as acromegaly duration. Such all-population risk factors of SBD as BMI and age were valuable for patients with acromegaly, however gender did not matter. SBD were associated with lack of physiological decrease of systolic and diastolic night BP.

Conclusion. Acromegaly *per se* is a strong risk factor of sleep breathing disorders. The high prevalence of sleep breathing disorders in patients with acromegaly even after achievement of control over a disease emphasized need of specialized treatment of these violations.

Keywords: sleep breathing disorders, acromegaly, apnea-hypopnea index, arterial hypertension, saturation, desaturation.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВГН – верхняя граница половозрастной нормы
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИРМА – иммунорадиометрический анализ
ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовый фактор 1-го типа
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СТГ – соматотропный гормон

Акромегалия представляет собой симптомокомплекс, развивающийся на фоне хронической патологической гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ) и ассоциированной с ней гиперпродукцией инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) [1]. Длительное повышение уровней СТГ и ИРФ-1 у больных акромегалией приводит к различным изменениям, к которым, в частности, относятся краниофасциальная деформация, гипертрофия мягких тканей неба и гортани, отек слизистых оболочек верхних дыхательных путей и бронхов [2–4]. Это способствует более высокой частоте развития нарушений дыхания во сне при акромегалии по сравнению с общей популяцией: если среди взрослого населения этот показатель колеблется от 9 до 38% [5], то у больных акромегалией он варьирует от 27 до 80–95% в зависимости от методов обследования и использованных диагностических критериев [6–9]. В общей популяции нарушения дыхания во сне ассоциированы с резистентной артериальной гипертензией (АГ) и являются предиктором более высокого риска сердечно-сосудистых событий [10–13]. При акромегалии именно сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности [14], поэтому изучение нарушений дыхания во сне при данном заболевании и оценка их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются актуальной проблемой.

Целью настоящего исследования стала оценка распространенности нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области, и выявление взаимосвязи между тяжестью нарушения дыхания во сне, наличием АГ и активностью акромегалии.

Материалы и методы

Обследовано 55 больных акромегалией: 18 мужчин (28,2%) и 37 женщин (67,38%), находившихся на стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Диагноз акромегалии установлен на основании клинико-гормональных изменений (характерные симптомы, уровень ИРФ-1 выше половозрастной нормы, уровень СТГ после нагрузки глюкозой выше 1 нг/мл, наличие аденомы гипофиза при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга). На фоне лечения акромегалия считалась контролируемой при достижении целевых значений гормональных показателей, т. е. когда уровень ИРФ находится в пределах половозрастной нормы и уровень СТГ <2,0 нг/мл; если целевые значения на фоне лечения не достигались, акромегалия расценивалась как неконтролируемая. Длительность акромегалии определялась от момента появления первых признаков заболевания до момента включения в исследование.

Определение уровней СТГ и ИРФ-1 осуществлялось при помощи иммунорадиометрического анализа (ИРМА) на тест-системах Immunotech A (Beckman Coulter Compa-

ny, США). Референсные значения для ИРФ-1 указывались с учетом пола и возраста обследуемых больных. Для более точного определения активности акромегалии уровень ИРФ-1 представлен как процент превышения верхней границы половозрастной нормы (ВГН) и рассчитан по следующей формуле:

$$\text{Превышение ВГН, \%} = (\text{измеренный ИРФ-1}) \times 100 / [\text{ВГН ИРФ-1}] - 100.$$

Для расчета индекса массы тела использовалась стандартная формула:

$$\text{ИМТ} = (\text{масса тела, кг}) / (\text{рост, м})^2.$$

Для диагностики нарушения дыхания во сне применялось ночное респираторное мониторирование при помощи прибора Apnea Link (Res Med Inc., Австралия) с определением индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ). Нарушения дыхания во сне расценивались как тяжелые, если ИАГ составлял ≥ 30 , средней степени тяжести – ИАГ 15–29, легкой степени – ИАГ 5–14, отсутствие нарушений – ИАГ <5.

Среди 55 обследованных больных – 27 пациентов с впервые выявленной акромегалией, не получавших ранее никакого лечения, и 28 больных с ранее установленным диагнозом, которые уже получали лечение по поводу акромегалии: 8 (28,6%) – аналоги соматостатина и нейрохирургическое лечение, 7 (25%) – только аналоги соматостатина, 5 (17,9%) – только нейрохирургическое лечение; 4 (14,3%) – аналоги соматостатина, оперативное лечение и лучевую терапию; 1 пациент (3,55%) – дофаминомиметик, аналоги соматостатина, хирургическое лечение; 1 пациент (3,55%) – дофаминомиметик в качестве монотерапии; 2 пациента (7,1%) получили только лучевую терапию. Из 28 больных, получавших лечение акромегалии, у 18 диагностирована неконтролируемая акромегалия и у 10 – контролируемая. В соответствии с активностью акромегалии пациенты разделены на три группы, сравнительная характеристика обследованных больных представлена в **табл. 1**. Все группы статистически значимо не различались по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$); уровни СТГ и ИРФ-1 оказались выше, а длительность акромегалии – меньше у больных с впервые выявленным заболеванием.

Суточное (24-часовое) мониторирование артериального давления (СМАД) проведено 39 больным (12 мужчин и 27 женщин; 14 пациентов с впервые выявленной акромегалией, 15 – с неконтролируемой акромегалией и 10 – с контролируемой). Использовалось устройство MECG-DP-NS-01 (Advanced Technology, Россия) стандартным методом осцилометрического измерения АД. Все группы статистически не различались по полу, ИМТ и возрасту (**табл. 2**).

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS, версия 22.0 для Windows, и стандартных методов вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]. Для определения статистической значимости различий в независимых группах использовался метод Крускала–Уоллиса для множественного сравнения и U-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферони для попарного сравнения групп. Для выявления корреляции между показателями

Сведения об авторах:

Ковалева Юлия Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Древалъ Александр Васильевич – д.м.н., проф., руководитель отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Кулаков Николай Викторович – врач отд-ния функциональной диагностики, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Федорова Светлана Ивановна – к.м.н., руководитель отд-ния функциональной диагностики МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Контактная информация:

Иловойская Ирэна Адольфовна – к.м.н., с.н.с. отд-ния терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доц. каф. поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; тел.: +7(901)545-38-09; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика основных показателей в группах исследования зависимости от наличия или отсутствия лечения акромегалии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=27)	Акромегалия на фоне лечения (n=28)		p
		неконтролируемая (n=18)	контролируемая (n=10)	
Возраст, годы	56,0 [47,0; 64,0]	53,5 [46,5; 64,5]	59,0 [47,0; 65,0]	0,973
Пол, м/ж, %	33,3/66,7	38,9/61,1	20/80	0,343
ИМТ, кг/м ²	30,2 [27,8; 34,4]	31,5 [27,7; 35,8]	30,3 [28,1; 32,2]	0,884
Уровень СТГ, нг/мл	12,8 [4,6; 23,0]	3,0 [1,9; 4,9]	1,2 [0,35; 1,85]	0,000
ИРФ-1, нг/мл	907,0 [423,0; 1140,0]	561,5 [286,0; 760,3]	181,5 [151,5; 214,0]	0,000
ИРФ-1, процент превышения ВГН	272,5 [109,0; 336,0]	129,5 [20,0; 185,3]	-21,5 [-29,8; -9,5]	0,000
Длительность акромегалии, годы	5,0 [3,0; 11,0]	11,0 [6,0; 20,8]	17,5 [10,8; 21,8]	0,003
Длительность АГ, годы	6,5 [1,0; 14,75]	7,5 [2,75; 10,5]	10,0 [2,75; 13,5]	0,3

Таблица 2. Клиническая характеристика больных акромегалией, которым проводилось 24-часовое мониторирование АД, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=14)	Акромегалия на фоне лечения (n=25)		p
		неконтролируемая (n=15)	контролируемая (n=10)	
Возраст, годы	59,0 [46,8; 62,3]	55,0 [46,0; 66,3]	58,0 [47,0; 65,0]	0,928
Пол, м/ж, %	28,6/71,4	42,9/57,1	18,2/81,8	0,82
ИМТ, кг/м ²	28,2 [27,4; 32,4]	34,7 [28,3; 37,6]	29,8 [27,3; 31,5]	0,353
Уровень СТГ, нг/мл	15,6 [5,2; 23,2]	3,1 [1,4; 4,3]	1,5 [0,6; 2,1]	0,000
ИРФ-1, нг/мл	826,0 [421,8; 1073,0]	561,5 [277,0; 761,8]	207,0 [153,0; 252,0]	0,001
ИРФ-1, процент превышения ВГН	264,5 [89,3; 333,0]	141,0 [21,0; 177,5]	-12,0 [-28,0; -4,0]	0,000
Длительность акромегалии, годы	4,0 [3,0; 7,0]	9,0 [5,0; 23,0]	17,5 [12,25; 21,75]	0,002
Длительность АГ, годы	5,0 [0; 14,5]	7,0 [0; 12,3]	9,0 [2,0; 10,0]	0,2

телями применялся критерий Спирмана. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (95% уровень значимости), тенденция определялась при уровне *p* в пределах от 0,05 до 0,08.

Результаты

Из 55 обследованных больных акромегалией 47 (85,4%) имели нарушения дыхания во сне, о чем свидетельствовал повышенный ИАГ, который составил 27,0 [12,0; 47,0] эпизода в час. Среди них 27 (49,1%) больных имели тяжелую степень апноэ сна, 13 (23,6%) пациентов – апноэ средней тяжести и 7 (12,7%) – легкую степень нарушений дыхания во сне. Распространенность и тяжесть нарушений дыхания во сне у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания представлена в табл. 3.

ИАГ не коррелировал с уровнями СТГ и процентом превышения ИРФ-1. Тем не менее выявлены корреляции между ИАГ и ИМТ, ИАГ и возрастом, ИАГ и длительностью АГ (табл. 4).

Снижение физиологического уровня сатурации в период сна ниже референсных значений (94–98% у здоровых лиц) зарегистрировано у 54,2% пациентов с впервые выявленной акромегалией, у 50% в неконтролируемой фазе заболевания и у 33,3% больных, достигших контроля акромегалии. Пик десатурации (не менее 90% у здоровых лиц) ниже физиологического значения у 91,7% нелеченых, у 86,7% больных в неконтролируемой фазе и у 77,8% в контролируемой фазе акромегалии.

У мужчин нарушения дыхания во сне выявлены в 15 из 18 (83,3%) случаев, у женщин – в 32 из 37 (86,5%); ИАГ составил 38,0 [8,8; 49,2] и 26,0 [14,1; 47,0] соответственно.

Распространенность АГ в группах обследованных больных составила 81,5; 83,3 и 100% соответственно. У боль-

шинства больных во всех группах превалировала АГ II и III стадии (см. рисунок).

У больных с впервые выявленной акромегалией обнаружена обратная корреляция между ИАГ и степенью снижения ночного систолического АД ($r=-0,574$, $p=0,03$). У больных с активной акромегалией (впервые выявленной + неконтролируемой) установлены прямые корреляции между ИАГ и стадией АГ ($r=0,466$, $p=0,012$), ИАГ и средним ночным диастолическим АД ($r=0,443$, $p=0,018$), а также обратные корреляции между ИАГ и степенью снижения систолического и диастолического АД ($r=-0,612$, $p<0,001$ и $r=-0,58$, $p<0,001$ соответственно). Стадия АГ обратно коррелировала с пиком десатурации ($r=-0,554$, $p=0,003$) и прямо – с ИАГ ($r=0,373$, $p<0,05$).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, у подавляющего большинства больных акромегалией диагностировались нарушения дыхания во сне: и у впервые выявленных больных, и на фоне недостаточно эффективного лечения, и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,3 и 70% соответственно; см. табл. 3). В структуре нарушений дыхания во сне преобладали тяжелые и среднетяжелые проявления. Частота нарушений дыхания во сне тяжелой степени оказалась сходной у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией (51,9 и 55,5% соответственно), тогда как у пациентов, достигших контроля акромегалии, она статистически значимо ниже (30%; $p=0,002$). Доля больных без нарушений дыхания во сне ниже при впервые выявленной акромегалии по сравнению с неконтролируемой (7,4 и 16,7% соответственно; $p=0,03$), а у пациентов с контролируемой акромегалией – ниже по сравнению с контролируемой (16,7 и 30%; $p=0,03$).

Таблица 3. Распространенность и характеристика нарушений дыхания во сне у больных акромегалией в зависимости от активности заболевания

Показатели	Впервые выявленная акромегалия (n=27)	Акромегалия на фоне лечения	
		неконтролируемая (n=18)	контролируемая (n=10)
Распространенность нарушений дыхания во сне (n, %)			
Тяжелые	14 (51,9)	10 (55,5)	3 (30,0)
Среднетяжелые	7 (25,9)	3 (16,7)	3 (30,0)
Легкие	4 (14,8)	2 (11,1)	1 (10,0)
Отсутствуют	2 (7,4)	3 (16,7)	3 (30)
Основные показатели дыхательных нарушений, Ме [25-й; 75-й перцентили]			
ИАГ, эпизоды в час	31,0 [16,0; 48,0]	38,5 [5,0; 47,3]	20,0 [3,5;41,8]
эпизоды апноэ	76,0 [20,0; 190,0]	72,0 [3,0; 180,0]	45,5 [1,0; 131,0]
эпизоды гипопноэ	91,0 [54,0; 140,0]	110,0 [22,8; 246,0]	92,0 [25,3; 176,5]
Сатурация, %	93,0 [90,0; 94,0]	93,5 [92,0; 95,0]	95,0 [92,0; 96,0]
Пик десатурации, %	79,5 [71,0; 86,8]	82,0 [70,0; 88,0]	87,0 [82,0; 90,0]

У пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией существенно не различались медианы показателей ИАГ (см. табл. 3), числа эпизодов апноэ за период исследования и уровня сатурации, в то время как ИАГ и число эпизодов апноэ были ниже, а уровень сатурации – выше (95%) у пациентов с контролируемой акромегалией. При этом число эпизодов гипопноэ за период исследования не различалось между группами.

Таким образом, в данном исследовании у больных с контролируемой акромегалией доля больных с тяжелой степенью нарушений статистически значимо меньше, а доля больных без нарушений дыхания – больше по сравнению с активной и неконтролируемой стадиями заболевания. Для снижения частоты и тяжести нарушений дыхания во сне при акромегалии принципиально важно достижение контроля над основным заболеванием. Снижение на фоне лечения уровней СТГ и ИРФ-1 без достижения целевых критериев контроля акромегалии не имело принципиального значения для нарушений дыхания во сне. Тем не менее даже после достижения контроля акромегалии частота нарушений дыхания во сне оставалась выше популяционной.

Результаты исследования согласуются с данными литературы о том, что частота нарушений дыхания во сне хотя и уменьшается на фоне достижения биохимического контроля акромегалии вследствие медикаментозного или хирургического лечения, но в 30–40% случаев сохраняется, несмотря на нормализацию уровней СТГ/ИРФ-1 [7, 14].

Известными факторами, способствующими нарушению дыхания во сне, являются избыток массы тела и возраст.

По данным литературы, распространенность нарушений дыхания во сне в популяции выше у лиц с избыточной массой тела, кроме того, она увеличивается с возрастом [5]. В обследуемой когорте больных с акромегалией также отмечены прямые взаимозависимости между ИАГ и ИМТ, а также ИАГ и возрастом. Тем не менее при впервые выявленной акромегалии более значимым фактором являлся возраст, а на фоне лечения – ИМТ (см. табл. 4). У больных с контролируемой акромегалией отмечалась тенденция к зависимости ИАГ и ИМТ, однако корреляций с другими показателями не получено (возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в данной группе). На фоне гиперпродукции СТГ у больных с акромегалией отмечаются отек мягких тканей, увеличение массы мышечной и хрящевой ткани, и поэтому без лечения ИМТ отражает в первую очередь активность заболевания, а не долю жировой ткани. Вероятно, поэтому у больных с впервые выявленной акромегалией, в отличие от общей популяции, ИМТ не является предиктором развития нарушений дыхания во сне. Это показано и в других исследованиях [15, 16].

У пациентов с акромегалией выявлено значительное снижение кислородной насыщенности организма, о чем свидетельствуют снижение уровня сатурации (у половины пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией и у трети больных, достигших контроля акромегалии) и снижение уровня десатурации у подавляющего большинства пациентов. Несмотря на некоторую тенденцию в улучшении этих показателей при достижении контроля акромегалии, восстановления физиологического уровня сатурации не отмечено.

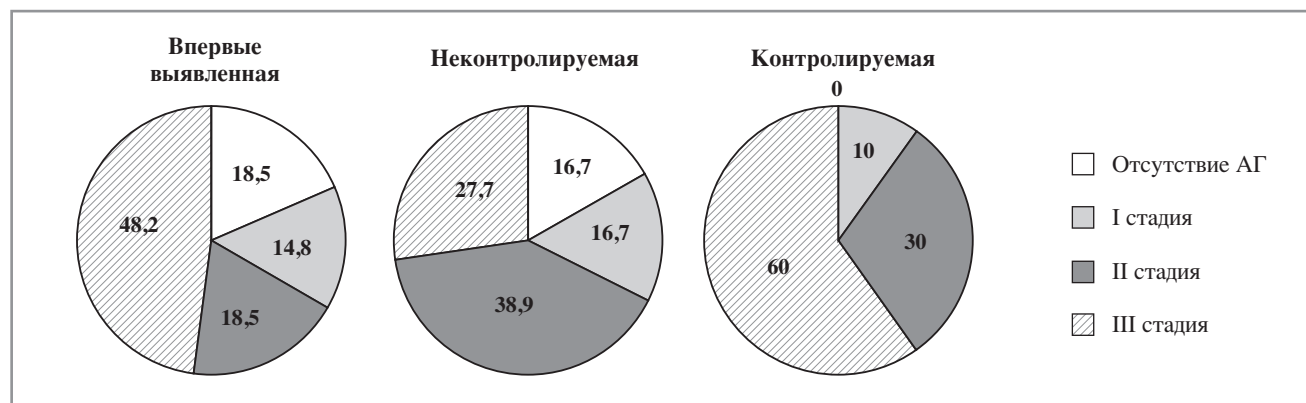
**Распространенность и выраженность АГ у обследованных больных акромегалией.**

Таблица 4. Взаимосвязи между ИАГ и факторами риска нарушений дыхания во сне у обследованных пациентов с акромегалией

ИАГ в различных группах больных	ИМТ	Возраст	Длительность АГ
Все обследованные больные (n=55)	r=0,441 p<0,005	r=0,443 p<0,005	r=0,396 p<0,005
Впервые выявленная (активная) акромегалия (n=27)	r=0,279 p=0,159	r=0,52 p<0,01	r=0,486 p<0,05
Больные на лечении (n=28)	r=0,571 p<0,01	r=0,358 p=0,061	r=0,333 p=0,083
Неконтролируемая акромегалия (n=18)	r=0,533 p<0,05	r=0,578 p<0,05	r=0,464 p=0,053
Активная + неконтролируемая акромегалия (n=45)	r=0,407 p<0,01	r=0,538 p<0,001	r=0,442 p<0,01
Контролируемая акромегалия	r=0,49 p=0,074	r=0,179 p=0,31	r=0,34 p=0,165

В нашем исследовании не получено статистически значимой разницы в распространенности нарушений дыхания во сне в зависимости от пола ($p>0,05$), в отличие от общей популяции, где распространенность нарушения дыхания во сне у мужчин (13–33%) превышает этот показатель у женщин (6–19%) [5]. Несмотря на то что медиана ИАГ выше у мужчин по сравнению с женщинами (38 и 26 соответственно), статистически значимых различий ИАГ у мужчин и женщин не выявлено, что сравнимо с результатами других исследований [15].

Распространенность АГ в нашем исследовании оказалась значительно выше по сравнению с данными других исследований. Так, в метаанализе 18 исследований с участием 2562 пациентов она составила в среднем 35% (18–60%) [9]. Диагноз АГ в нашем исследовании основывался на многократном измерении АД в течение 2 нед, а также на результатах СМАД, в то время как в некоторых других исследованиях он поставлен на основании однократного измерения АД, чем и можно объяснить такие различия. Учитывая полученную корреляцию между тяжестью дыхательных расстройств и длительностью АГ, оказалось интересным более подробно рассмотреть взаимовлияние нарушений дыхания во сне и профиля АД. По данным СМАД, нарушения дыхания во сне влияли на его ритм, приводя к отсутствию физиологического снижения АД в ночное время.

В нашем исследовании имелись определенные ограничения. Пациентам проводилось кардиореспираторное мониторирование, а не полисомнографическое исследование, которое на сегодняшний день является «золотым стандартом» в диагностике нарушений дыхания во сне

и оценке степени тяжести имеющихся нарушений [10]. В связи с этим невозможно дифференцировать эпизоды обструктивного и центрального апноэ. По данным опубликованных исследований, у больных с акромегалией частота эпизодов центрального апноэ выше популяционной и прямо коррелирует с уровнем ИРФ-1. Кроме того, в исследование без рандомизации включены пациенты, которые находились на обследовании в нашей клинике, и поэтому нельзя исключить, что имела место смещенная выборка больных. Этим можно объяснить различия частоты нарушений дыхания во сне и АГ у наших пациентов по сравнению с другими исследованиями. Тем не менее выявленные закономерности в полной мере соответствуют данным других исследований.

Заключение

По результатам проведенного кардиореспираторного мониторирования при акромегалии выявлена высокая распространенность нарушений дыхания во сне и у больных с впервые выявленным заболеванием, и на фоне недостаточно эффективного лечения, и при достижении контроля над акромегалией (92,6; 83,3 и 70% соответственно).

Наиболее часто выявлялись нарушения дыхания во сне тяжелой и среднетяжелой степени. Тяжесть нарушений дыхания во сне не зависела от степени повышения ГР и ИРФ-1, однако при достижении контроля акромегалии доля пациентов с тяжелой степенью нарушений дыхания уменьшалась (с 55,5 до 30%), а доля больных без нарушений дыхания – увеличивалась (с 7,4 до 30%).

Такие характеристики нарушения дыхания во сне, как ИАГ, число эпизодов апноэ и уровень сатурации, не различались у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой акромегалией, в то время как у пациентов с контролируемой акромегалией эти параметры приближались к физиологическим. Тем не менее число эпизодов гипопноэ не изменилось и пик десатурации оставался ниже физиологического у большинства обследованных больных во всех подгруппах.

При акромегалии сохраняют свое значение такие общепопуляционные факторы риска нарушений дыхания во сне, как ИМТ и возраст, однако не имеет значения пол пациента.

Нарушения дыхания во сне влияли на ритм АД: нарушения дыхания во сне ассоциированы с отсутствием физиологического снижения систолического и диастолического АД в ночное время, что является фактором риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Высокая распространенность нарушений дыхания во сне у больных акромегалией даже после достижения контроля над заболеванием свидетельствует о необходимости специализированного лечения этих нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Молитвослова Н.Н. Акромегалия. В кн.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 766-777 [Molivoslovova NN. Acromegaly. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Endocrinology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 766-777 (In Russ.)].
- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Villar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):448-457. doi: 10.1007/s11102-016-0725-2
- Attal P, Chanson P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):483-495. doi: 10.1210/jc.2009-1912
- Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest*. 2015 Aug;38(8):827-834. doi: 10.1007/s40618-015-0338-z

5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge C, Lowe A, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
6. Цой У.А., Коростовцева Л.С., Свириев Ю.В., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринева Е.Н. Распространенность нарушений дыхания во сне у больных с впервые выявленной акромегалией. *Альманах клинической медицины*. 2014 (32):36-42 [Tsoy UA, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Semenov AP, Vaulina DA, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Prevalence of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2014;32:36-42 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-36-42
7. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:533-540. doi: 10.1530/EJE-08-0442
8. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):46-62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7
9. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75-85. doi: 10.1159/000438903
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research professional education committee, Council on clinical cardiology, Stroke council, and Council on cardiovascular nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-1111. doi: 10.1161/Circulationaha.107.189375
11. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcs.6506
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):811-817. doi: 10.1161/Hypertensionaha.111.179788
13. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014 Aug;27(8):1069-1078. doi: 10.1093/ajh/hpu023
14. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83:249-257. doi: 10.1159/000095535
15. Цой У.А., Свириев Ю.В., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Непран В.И., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринева Е.Н. Клинические особенности синдрома нарушения дыхания во сне у больных акромегалией. *Терапевтический архив*. 2015;(4):47-52 [Tsoy UA, Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Semenov AP, Vaulina DA, Nepran VI, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;(4):47-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587447-52
16. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, Mann K, Saller B, Herrmann BL. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:829-835. doi: 10.1530/EJE-09-0694

Поступила 07.11.2017