

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Цой У.А.<sup>1</sup>, Коростовцева Л.С.<sup>1</sup>, Свирыев Ю.В.<sup>1</sup>, Семенов А.П.<sup>1</sup>, Ваулина Д.А.<sup>2</sup>, Кравченко С.О.<sup>2</sup>, Конради А.О.<sup>1</sup>, Гринева Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация

**Актуальность.** Наиболее типичными респираторными нарушениями при акромегалии являются обструктивные нарушения дыхания во сне, или обструктивное сонное апноэ (ОСА), ассоциированное с высокой сердечно-сосудистой смертностью.

**Цель** – изучить частоту, характер и структуру нарушений дыхания во сне у пациентов с впервые выявленной акромегалией, уточнить факторы, влияющие на развитие ОСА у этих больных.

**Материал и методы.** В исследование было включено 38 пациентов с впервые выявленной акромегалией: 10 мужчин, 28 женщин, медиана возраста – 53 [28; 76] года, медиана индекса массы тела (ИМТ) – 29 [19,9; 44,3] кг/м<sup>2</sup>. Всем им было выполнено полисомнографическое исследование с помощью системы Embla N7000 (Natus, США) и программного обеспечения Remlogica (США).

**Результаты.** Нарушения дыхания во сне были обнаружены у 28 (73,7%) пациентов. Во всех случаях было выявлено обструктивное апноэ, при этом в 11 (39,3%) случаях апноэ было смешанным. В 10 (35,7%) наблюдениях нарушения дыхания были легкой степени, в 8 (28,6%) – средней и в 10 (35,7%) – тяжелой. Пациенты без нарушений дыхания во сне и с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени отличались по ИМТ ( $p < 0,01$ ), длительности заболевания ( $p = 0,003$ ) и уровню инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) ( $p = 0,04$ ). Группы не различались по полу ( $p = 0,4$ ), возрасту ( $p = 0,064$ ) и уровню гормона роста ( $p = 0,6$ ). Частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени достоверно не различалась.

**Заключение.** Всем пациентам с впервые выявленной акромегалией должно быть выполнено полисомнографическое исследование. ИМТ, длительность акромегалии и уровень ИФР-1 влияют на вероятность развития ОСА. Взаимосвязь ОСА с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена при акромегалии требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза, акромегалия, нарушения дыхания во сне при акромегалии, сонное апноэ, полисомнография.

### PREVALENCE OF SLEEP DISORDERED BREATHING IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACROMEGALY

Tsoy U.A.<sup>1</sup>, Korostovtseva L.S.<sup>1</sup>, Sviryaev Yu.V.<sup>1</sup>, Semenov A.P.<sup>1</sup>, Vaulina D.A.<sup>2</sup>, Kravchenko S.O.<sup>2</sup>, Konradi A.O.<sup>1</sup>, Grineva E.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov Federal Medical Research Centre (Almazov FMRC); 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg (Pavlov FSPSMU); 6-8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

**Background:** Obstructive sleep disordered breathing or obstructive sleep apnea (OSA) is the most common respiratory impairment in acromegaly. OSA is bound up with heightened cardiovascular mortality.

**Aim:** To study frequency, features, and structure of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly and to elucidate the factors influencing their development.

**Materials and methods:** 38 patients (10 men, 28 women, median age 53 (28-76) years, median body mass index (BMI) 29 (19.9-44.3) kg/m<sup>2</sup>) with newly diagnosed acromegaly were recruited into the study. All subjects underwent full polysomnography (Embla N7000, Natus, USA) and Remlogica software (USA).

**Results:** Sleep disordered breathing was found in 28 (73.7%) patients. OSA was revealed in all cases, in 11 (39.3%) subjects it was mixed. In 10 (35.7%) patients OSA was mild, in 8 (28.6%) moderate, and in 10 (35.7%) severe. BMI ( $p < 0.01$ ), disease duration ( $p = 0.003$ ), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level ( $p = 0.04$ ) were different in patients without OSA and patients with moderate-to-severe OSA. No difference was found in sex ( $p = 0.4$ ), age ( $p = 0.064$ ), and growth hormone level ( $p = 0.6$ ). Frequency of arterial hypertension, diabetes mellitus, and other glucose metabolism impairments was the same in subjects without OSA and with severe-to-moderate OSA.

**Conclusion:** All patients with newly diagnosed acromegaly should undergo polysomnography. BMI, disease duration, and IGF-1 level are significant risk factors for OSA development. Correlation OSA with arterial hypertension and glucose metabolism impairments needs to be further investigated.

**Key words:** pituitary adenoma, acromegaly, sleep disordered breathing in acromegaly, sleep apnea, polysomnography.

**ВВЕДЕНИЕ**

Акромегалия – заболевание, характеризующееся хроническим избытком гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [1]. Акромегалия сопряжена с повышенным уровнем смертности преимущественно из-за сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [1]. По данным разных авторов, в структуре смертности при акромегалии 60% составляют сердечно-сосудистые заболевания, 25% – поражения дыхательной системы и 15% – онкопатология [2, 3]. Наиболее типичными респираторными нарушениями при акромегалии являются нарушения дыхания во сне, или сонное апноэ [4, 5]. Для оценки его тяжести используют индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), рассчитываемый как количество апноэ и гипопноэ в час ночного сна. ИАГ менее 5 соответствует норме (5-14) и свидетельствует о сонном апноэ легкой степени, 15-29 – средней степени, 30 и более – тяжелой степени [6, 7, 8].

Выделяют два типа сонного апноэ: центральное и обструктивное. Для обструктивного типа сонного апноэ (ОСА) и гипопноэ характерны повторяющиеся эпизоды полного или частичного коллапса (спадения) глотки во сне [6, 9, 10]. ОСА увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [11, 12]. При центральном апноэ и гипопноэ нарушения дыхания развиваются вследствие полной или частичной блокады работы дыхательного центра, что приводит к нарушению работы дыхательной мускулатуры во время сна [6, 10]. Апноэ считают центральным, если количество эпизодов апноэ/гипопноэ центрально-генеза превышает 50% [6].

Распространенность сонного апноэ среди больных акромегалией, по данным разных авторов, составляет 27-80% [13, 14, 15], что значительно выше по сравнению с общей популяцией (3-7% среди

мужчин и 2-5% среди женщин) [16]. При акромегалии чаще встречается ОСА [15, 17, 18, 19]. Считают, что в основе его развития лежит хронический избыток ГР и ИФР-1, что вызывает увеличение костей лицевого скелета, развитие полипов носа, отек и гипертрофию слизистой оболочки верхних дыхательных путей, хрящей глотки и гортани, а также увеличение размеров языка [13, 14, 15, 20]. Вместе с тем данные о наличии связи между гормональной активностью – уровнями ГР и ИФР-1 – и риском развития ОСА противоречивы. Некоторые авторы указывают на наличие взаимосвязи между формированием ОСА и активностью заболевания у больных акромегалией [5, 14, 17, 18], другим исследователям не удалось выявить такую зависимость [4, 21]. Отсутствует единое мнение о влиянии пола, возраста, длительности заболевания, индекса массы тела (ИМТ) на развитие ОСА. Некоторые авторы указывают на наличие такой связи [13, 14, 22], другие ее отрицают [5, 23]. Противоречивость полученных данных может быть объяснена тем, что в большинстве работ, посвященных изучению особенностей нарушений дыхания во сне, в исследуемые группы включали не только пациентов с впервые выявленной акромегалией, но и тех, кто получал терапию [5, 14, 17, 18, 22, 23]. Между тем проведенное лечение может оказывать влияние на распространенность, структуру и тяжесть нарушений дыхания во сне, а также на результаты поиска взаимосвязей между сонным апноэ и показателями активности акромегалии.

Целью настоящей работы было изучение частоты, характера и структуры нарушений дыхания во сне у пациентов с впервые выявленной акромегалией, уточнение факторов, влияющих на развитие ОСА у этих больных.

**Цой Ульяна Александровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Короستовева Людмила Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Свириев Юрий Владимирович** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Семенов Андрей Петрович** – врач кардиологического отделения №2, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Ваулина Дарья Андреевна** – врач-интерн ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Кравченко Светлана Олеговна** – врач-интерн ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Конради Александра Олеговна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова. **Гринева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, директор Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

**Для корреспонденции:** Цой Ульяна Александровна – 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 702 51 22. E-mail: utsoi@mail.ru

**Tsoy Ul'yana Aleksandrovna** – MD, PhD, leading researcher of the Institute of Endocrinology, Almazov FMRC. **Korostovtseva Lyudmila Sergeevna** – MD, PhD, researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Sviriyev Yuriy Vladimirovich** – MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Semenov Andrey Petrovich** – Physician of the Cardiology Department No.2, junior researcher of the Laboratory of Pathogenesis and Therapy of Arterial Hypertension, Almazov FMRC. **Vaulina Dar'ya Andreevna** – physician-intern, Pavlov FSPSMU. **Kravchenko Svetlana Olegovna** – physician-intern, Pavlov FSPSMU. **Konradi Aleksandra Olegovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Research Department of Arterial Hypertension, Deputy Director for research work, Almazov FMRC. **Grineva Elena Nikolaevna** – MD, PhD, Professor, Director of the Institute of Endocrinology, Almazov FMRC.

**Correspondence to:** Tsoy Ul'yana Aleksandrovna – 15 Parkhomenko pr., Saint Petersburg, 194156, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 702 51 22. E-mail: utsoi@mail.ru

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов с впервые выявленной акромегалией: 10 мужчин, 28 женщин, медиана возраста – 53 [28; 76] года, медиана ИМТ – 29 [19,9; 44,3] кг/м<sup>2</sup>. Все они были обследованы в эндокринных отделениях ФМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2010 по 2014 г. Критериями включения были возраст более 18 лет и наличие впервые выявленной акромегалии. Диагноз акромегалии был установлен на основании клинической картины заболевания, отсутствия подавления ГР ниже 1 нг/мл после приема раствора 75 г глюкозы в оральном глюкозо-толерантном тесте (ОГТТ) и уровня ИФР-1 выше верхней границы нормы, определенной в зависимости от возраста. Медиана длительности заболевания была 4 [1; 30] года. Началом заболевания считали время появления первых симптомов заболевания, в первую очередь акромегалоидных изменений внешности. Медиана ГР при включении в исследование составила 10,4 [2,18; 166,55] нг/мл, медиана ИФР-1 – 523,15 [239,17; 1561] мкг/л. Вторичный гипотиреоз был выявлен у четверых пациентов, вторичная надпочечниковая недостаточность – у шести. На момент включения в исследование во всех случаях была подобрана адекватная заместительная терапия. Артериальная гипертония была у 30 пациентов, нарушения углеводного обмена – у 29 больных: сахарный диабет – у 14, нарушение толерантности к углеводам или нарушенная гликемия натощак – у 15. Всем пациентам было выполнено полисомнографическое исследование.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

В исследовании оценивали возраст, пол, длительность заболевания (время от появления первых симптомов акромегалии до момента обследования), ИМТ, уровень артериального давления (АД) (оценивался в день поступления в клинику), наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета, нарушения толерантности к углеводам, нарушения гликемии натощак.

Проводили гормональное обследование. Гормон роста определяли в сыворотке крови с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA для диагностики *in vitro* (Roche Diagnostics GmbH, Германия), предназначенного для количественного определения ГР человека (формы с молекулярной массой от 20 до 22 кДа) в сыворотке и плазме крови. Использовался иммунохимический анализатор Elecsys. Чувствительность метода соста-

вила 0,03 нг/мл. Диапазон нормы содержания ГР для женщин – 0,03-9,88 нг/мл, для мужчин – 0,03-2,47 нг/мл.

В сыворотке крови измеряли ИФР-1 с применением иммуноферментного теста ELISA для диагностики *in vitro* (Immunodiagnostic Systems Ltd). Тест предназначен для количественного определения ИФР-1 в сыворотке и плазме крови. Чувствительность метода составила 3,1 мкг/л. Диапазон нормы для ИФР-1 в зависимости от возраста – 146-415 мкг/л для лиц в возрасте 15-20 лет, 89-276 мкг/л – 20-30 лет, 22-197 мкг/л – 30-40 лет, 49-147 мкг/л – 40-50 лет, 35-210 мкг/л – 50-60 лет, 30-196 мкг/л – 60-70 лет, 56-191 мкг/л – старше 70 лет.

Полисомнографическое исследование проводилось с помощью системы Embla N7000 (Natus, США) и программного обеспечения Remlogica (США). В ходе исследования регистрировали следующие показатели: электроэнцефалограмму, электроокулограмму, электромиограмму, электрокардиограмму (1-е отведение); ороназальный поток/давление; храп; дыхательные усилия мышц брюшной стенки и грудной клетки; уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) с помощью пульсоксиметрии; положение тела и двигательную активность; плетизмограмму.

Анализ полисомнограмм проводили в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации медицины сна (American Academy of Sleep Medicine – AASM) [8]. Эпизод нарушения дыхания расценивали как апноэ при снижении ороназального потока воздуха на 90% и более от исходного в течение 10 секунд и более. При этом апноэ расценивали как обструктивное при сохранении экскурсий грудной клетки и/или брюшной стенки, как центральное – в отсутствие дыхательных усилий в течение всего эпизода апноэ, как смешанное – в отсутствие дыхательных усилий в начале эпизода апноэ и при их возобновлении во второй части эпизода. Эпизод нарушения дыхания расценивали как гипопноэ при уменьшении амплитуды ороназального потока воздуха на 30% и более от исходного в течение 10 секунд и более, сопровождающемся снижением сатурации крови кислородом на 3% и более по сравнению с уровнем до эпизода нарушения дыхания или микроактивацией по электроэнцефалограмме.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 8. Данные представлены в виде медианы [минимальное; максимальное значения]. Использовали методы непараметрической статистики. Оценку значимости различия между двумя группами проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для сопоставления частотных характеристик показателей использовали критерий

$\chi^2$ . Значимость различий принималась за достоверную при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже представлена клиническая характеристика пациентов с акромегалией:

- мужчин – 10;
- женщин – 28;
- возраст – 53 [28; 76] года;
- ИМТ – 29 [19,9; 44,3] кг/м<sup>2</sup>;
- длительность заболевания – 4 [1; 30] года;
- максимальный размер аденомы – 1,7 [0,6; 4,5] см;
- ГР – 10,4 [2,2; 166,6] нг/мл;
- ИФР-1 – 523,2 [239,17; 1561] мкг/л;
- ИАГ – 13,5 [0,3; 92] эпизодов/ч.

Из сопутствующих заболеваний у 30 пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 29 – нарушения углеводного обмена (у 14 – сахарный диа-

бет, у 15 – нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе).

Из 38 пациентов нарушения дыхания во сне были обнаружены у 28 (73,7%). Во всех случаях было выявлено обструктивное апноэ, из них в 11 (39,3%) наблюдениях апноэ было смешанным. В 10 (35,7%) случаях нарушения дыхания были легкой степени, в 8 (28,6%) – средней и в 10 (35,7%) – тяжелой. Характеристика пациентов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне представлена в табл. 1.

Для проведения сравнительного анализа пациенты с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени были объединены в одну группу с целью увеличения количества наблюдений в группе ОСА. При оценке значимости различий между показателями пациентов без нарушений дыхания во сне и с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени была выявлена достоверная раз-

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне

Показатели	Нарушение дыхания во сне			
	норма	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
Мужчины (n=10)	2	1	3	4
Женщины (n=28)	8	9	5	6
Возраст, годы	39,5 [28; 72]	55,5 [32; 67]	55 [49; 76]	53 [34; 70]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [19,9; 34]	27,1 [20,7; 34,2]	29,5 [24,5; 37]	33,3 [27,1; 44,3]
Длительность заболевания, годы	3,5 [2; 4]	4 [1; 30]	5,5 [3; 10]	5 [3; 15]
ГР, нг/мл	12,6 [2,2; 166,5]	21,9 [5,8; 136]	5,8 [2,8; 18,1]	12,3 [3,0; 151]
ИФР-1, мкг/л	478,9 [279,9; 704,6]	459,9 [239,2; 667,8]	497,4 [337,7; 1070]	695,1 [424,8; 1561]
ИАГ, эпизоды/ч	2 [0,3; 4]	8 [5; 14]	17,6 [15; 29]	63,5 [38; 92]
АГ, n	6	8	7	9
СД, n	2	6	4	2
НГТ или НТГ, n	4	1	2	8

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, НГТ – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, n – число пациентов.

Таблица 2

Основные клинические характеристики пациентов с акромегалией с нарушениями дыхания во сне средней и тяжелой степени и без них

Показатели	Пациенты без ОСА	Пациенты с ОСА средней и тяжелой степени	p
Число пациентов	10	18	-
Возраст, годы	39,5 [28; 72]	53,5 [34; 76]	0,064
Пол, м/ж	2/8	7/11	0,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [19,9; 34]	32,1 [24,5; 44,3]	<0,01
Длительность заболевания, годы	3,5 [2; 4]	5 [3; 15]	0,003
ГР, нг/мл	12,6 [2,2; 166,5]	8,7 [2,8; 151]	0,6
ИФР-1, мкг/л	478,9 [279,9; 704,6]	629,3 [337,7; 1561]	0,04
ИАГ, эпизоды/ч	2 [0,3; 4]	42 [15; 92]	<0,0001

Таблица 3

**Частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени**

Показатели	Пациенты без ОСА (n=10)	Пациенты с ОСА средней и тяжелой степени (n=18)	$\chi^2$	p
АГ	6	16	1,7	0,19
СД	2	6	0,1	0,8
НТГ или НГТ	4	10	0,68	0,4
Любые нарушения углеводного обмена	6	16	1,7	0,19

Примечание: АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, НГТ – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

ница по ИМТ ( $p < 0,01$ ), длительности заболевания ( $p = 0,003$ ) и уровню ИФР-1 ( $p = 0,04$ ). Группы не различались по полу ( $p = 0,4$ ), возрасту ( $p = 0,064$ ) и уровню ГР ( $p = 0,6$ ). Результаты представлены в табл. 2.

Проанализирована частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Данные представлены в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании распространенность ОСА среди пациентов с активной акромегалией составила 73,7%, что соответствует результатам, полученным другими исследователями (27-87%) [5, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 23]. Среди обследованных нами пациентов нарушения дыхания во сне были представлены ОСА во всех случаях, в 11 из них апноэ было смешанным. Центральное сонное апноэ не было выявлено ни в одном случае. Это подтверждает данные литературы о том, что при акромегалии чаще встречается ОСА [15, 17, 18, 19], а центральное апноэ – гораздо реже [13, 14, 17, 18]. В обследованной нами группе в большинстве случаев нарушения дыхания были средней и тяжелой степени: 28,6 и 35,7% соответственно, что в сумме составило 64,3%. По информации других исследователей, распространенность более тяжелых форм нарушений дыхания во сне у пациентов с акромегалией превышает наши данные и составляет от 71,4 до 80% [14, 17, 22, 24]. Это может быть объяснено тем, что в отличие от нашей работы в эти исследования включали пациентов с активной акромегалией, получавших лечение. Сохранение активности на фоне терапии свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Следовательно, можно предполагать, что распространенность более тяжелых форм ОСА в таких случаях выше.

Для выявления факторов, влияющих на развитие ОСА, мы сравнили данные пациентов без нарушений и с нарушениями сна средней и тяжелой степени. Из анализа были исключены пациенты с легкими нарушениями, так как установлено, что в общей популяции с сердечно-сосудистой патологией наиболее тесно связаны именно средняя и тяжелая степени нарушений дыхания [7, 9, 25]. Больные с нарушениями сна средней и тяжелой степени достоверно отличались по ИМТ, длительности заболевания и уровню ИФР-1 от пациентов без нарушений сна. Группы не различались по возрасту, полу, уровням ГР. Известно, что в общей популяции увеличение ИМТ коррелирует с более тяжелой степенью ОСА [26]. Вероятно, выявленные нами различия по ИМТ в исследуемых группах пациентов с акромегалией отражают эту закономерность. У пациентов с нарушениями дыхания во сне длительность заболевания была достоверно больше, а уровень ИФР-1 – достоверно выше. Это говорит о том, что у больных с акромегалией, не получавших лечения, течение заболевания может влиять на формирование нарушений дыхания во сне. При сравнении показателей пациентов с акромегалией с нарушениями дыхания во сне и без них разные исследователи получили противоречивые результаты [5, 14, 22, 23, 24]. Так, V.M. Davi и соавт. различий по уровню ИФР-1 не выявили [14], тогда как F. Rosenow и соавт. обнаружили, что пациенты с ОСА и без него различались по уровню ИФР-1 [5]. Отметим, что в этих работах в исследуемые группы включали пациентов с активной акромегалией, получавших лечение. Это могло повлиять на результаты анализа, так как уровень ИФР-1 в этих случаях уже не отражал исходную активность заболевания.

По нашим данным, частота встречаемости артериальной гипертонии, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена достоверно не различалась в группах без ОСА и с ОСА средней и тяжелой степени. В работе L. Vannucci и соавт. рас-

пространенность артериальной гипертонии была достоверно выше у пациентов с ОСА [23]. V.M. Davi и соавт. зарегистрировали более высокую распространенность сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе у пациентов с ОСА по сравнению с больными акромегалией без ОСА, однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,06$ ) [14]. Таким образом, гипотеза о взаимосвязи ОСА с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена при акромегалии нуждается в дальнейшем изучении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенной работы мы получили данные о том, что распространенность нарушений дыхания среди больных с впервые выявленной акромегалией очень высока, она значительно превышает встречаемость этой патологии в общей популяции. У большинства больных были выявлены обструктивные нарушения средней и тяжелой степени. Продемонстрировано, что ИМТ, длительность акромегалии и уровень ИФР-1 влияют на вероятность развития ОСА. Таким образом, все пациенты с впервые выявленной акромегалией должны быть обязательно обследованы с целью диагностики нарушений дыхания во сне. Это тем более важно, учитывая, что наличие ОСА увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. В случаях выявления ОСА необходим контроль его динамики на фоне лечения основного заболевания, при наличии показаний – подключение терапии с использованием системы постоянного положительного давления воздуха (CPAP-терапии).

## Литература

- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101-22, viii.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301-42.
- Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med.* 1991;115(7):527-32.
- Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliel B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(5):563-9.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. 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):1080-111.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012;30(4):633-46.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619.
- Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:43-52.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-53.
- Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(3):321-9.
- Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):533-40.
- Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):259-62.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
- 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(6):829-35.
- Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(5):491-7.
- Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(4):477-83.
- Ваулина ДА, Свиричев ЮВ, Цой УА, Коростовцева ЛС, Семенов АП, Непран ВИ, Кравченко СО, Конради АО. Синдром апноэ во сне при акромегалии: случайный попутчик или постоянный спутник? Бюллетень Федерального центра сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013;(4):99-105. (Vaulina DA, Sviryaev YuV, Tsoy UA, Korostovtseva LS, Semenov AP, Nepran VI, Kravchenko SO, Konradi AO. [Sleep apnea syndrome in acromegaly: a satellite by chance or a causal relation?]. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2013;(4):99-105. Russian).
- Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1994;121(7):478-83.
- Van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of

- cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):459-65.
23. Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, Paiano S, Duranti R, Forti G, Peri A. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):237-42.
24. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez Mdel R, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-López A, Guillén-González MÁ, Torre-Bouscoulet L. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J.* 2012;6:28-33.
25. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160(15):2289-95.
26. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med.* 2011;57(2):168-75.