

Синдром Z: новий погляд на поєднання патологічних станів

Стратегія профілактики захворювань та їх ускладнень ґрунтується на глибоких знаннях про фактори ризику (ФР). Виявлення ФР та цілеспрямований вплив на них дозволяє покращити прогноз кардіоваскулярних хворих.

Взаємопов'язані ФР об'єднують у групи — кластери. Одним із таких відомих кластерів є метаболічний синдром (МС; синдром X), до складу якого входять інсулінорезистентність / порушення толерантності до глюкози / цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння та дисліпідемія. Спільна патогенетична основа цих патологічних станів — інсулінорезистентність (G.M. Reaven, 1988). У разі МС ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків підвищується у 4 рази, а ризик смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) — у 2 рази. У пацієнтів із МС також у 5-9 разів вищий ризик розвитку ЦД 2 типу. Поширеність МС серед дорослого населення різних країн становить 24-35% (American Heart Association, 2003; Б.Н. Маньковський, 2007).

У 1973 р. виявлення у хворих з ожирінням повторних зупинок дихання внаслідок обструкції на рівні верхніх дихальних шляхів привело до появи поняття синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС, С. Guilleminault et al., 1973). СОАС — це патологічний стан, який характеризується епізодами непрохідності верхніх дихальних шляхів під час сну, що повторюються. До СОАС відносяться хропіння, ядуха чи затруднене дихання під час сну (спостерігаються людиною, яка спить поруч); підвищена сонливість удень, головний біль уранці, ніктурія та сексуальні розлади. На СОАС страждають 10-24% чоловіків та 5-9% жінок. Серед осіб із СОАС у 87% спостерігається МС (S.R. Coughlin et al., 2004).

У значній частині пацієнтів із ССЗ важкість хвороби не відповідає наявним у них факторам кардіоваскулярного ризику. Крім того, часто різницю у важкості перебігу ССЗ не можна пояснити відомими факторами ризику. Імовірно, що СОАС є додатковим фактором кардіоваскулярного ризику, який зумовлює різницю у величині ризику, що не пояснюється іншими причинами. МС виявляють у осіб із СОАС у 9,1 рази частіше, ніж у загальній популяції. Ці дані, а також часте поєднання СОАС із компонентами МС дали змогу розширити його рамки, що призвело до появи поняття синдрому Z (табл.).

СОАС асоційований із підвищеною серцево-судинною захворюваністю і смертністю від ІХС та інсульту (I. He et al., 1988, I. Wilcox et al., 1998, S.R. Coughlin et al., 2004). Нелікований важкий СОАС у 2,87 рази підвищує ризик фатальних та у 3,17 рази — нефатальних кардіоваскулярних подій (J.M. Marin et al., 2005). Питання про те, яким чином це пов'язано зі співіснуючими факторами ризику й наскільки обумовлено специфічним впливом СОАС, залишається відкритим. Середній вік дебюту ІХС у чоловіків становить 55 років. За даними епідеміологічних досліджень, принаймні 10% із них страждають

на СОАС. Однак у зв'язку з поєднаним впливом багатьох факторів ризику частота СОАС у цих осіб недооцінюється й насправді сягає близько 30%.

СОАС та інсулінорезистентність

Повторні епізоди прокидання внаслідок СОАС призводять до підвищення активності симпатичної нервової системи (СНС). Її гіперактивність є найбільш імовірним механізмом впливу на виникнення інсулінорезистентності.

Центральне (вісцеральне) ожиріння пов'язане з розвитком інсулінорезистентності і тому більшою мірою асоційоване з СОАС, ніж периферичне. У пацієнтів із СОАС трапляються порушення толерантності до глюкози чи підвищений рівень інсуліну в плазмі. Результати дослідження шведських вчених осіб з ожирінням та високою ймовірністю СОАС показали, що рівень інсуліну в плазмі був підвищений як у чоловіків, так і в жінок, при цьому маса тіла та інші відмінності між учасниками були враховані в багатомірному аналізі. Порушення сну призводить до виникнення інсулінорезистентності, проте метаболічні порушення в рамках синдрому X можуть посилювати розлади сну (R. Wolk, V.K. Somers, 2007).

До контрольованого дослідження Brooks та співавторів були включені пацієнти з ЦД 2 типу та СОАС. Для лікування хворих використовували метод дихання з постійним позитивним тиском повітря (continuous positive airway pressure — CPAP). У більшості учасників в результаті підвищувалася чутливість до інсуліну. Маса тіла осіб, включених у дослідження, та їх лікування були незмінними протягом усього курсу CPAP-терапії. Найбільш імовірний механізм позитивного впливу CPAP-терапії — зменшення активності СНС. Таким чином, порушення сну є фактором ризику ЦД 2 типу, що піддається модифікації.

СОАС та ожиріння

Ожиріння часто зустрічається серед осіб, які страждають на СОАС, і навпаки, зі зростанням маси тіла частота СОАС також підвищується. Близько 50% осіб з ожирінням страждають на СОАС.

Для центрального ожиріння характерне збільшення окружності не лише талії, а й шиї. У дослідженні сну в лабораторних умовах визначено, що окружність талії та важкість СОАС (за індексом респіраторних порушень) були незалежними предикторами ранкового підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ). За деякими даними, виникненню СОАС може сприяти відкладання жирової клітковини навколо верхніх дихальних шляхів, у той же час збільшення окружності шиї пов'язане з важкістю

СОАС. У цьому дослідженні окружність шиї та окружність талії мали сильний кореляційний зв'язок ($r=0,73$). Таким чином, додатковий вплив величини окружності шиї на СОАС не виключений (I. Wilcox et al., 1998).

У дослідженні S.R. Coughlin та співавторів встановлено, що пацієнти із СОАС мали більшу масу тіла, ніж особи з МС без СОАС. Це добре корелює з даними експериментального дослідження, в якому показано, що порушення сну призводить до патологічного підвищення апетиту і може сприяти переїданню та збільшенню маси тіла (M.I. Trenell et al., 2007)

СОАС та АГ

Незважаючи на часте виявлення підвищеного АТ у пацієнтів із СОАС та поширеність СОАС у хворих на АГ, причинно-наслідковий зв'язок між цими захворюваннями дискутується. Grunstein та співавтори продемонстрували, що важкість розладів дихання під час сну (визначена за індексом респіраторних порушень) є незалежним предиктором ранкового САТ та ДАТ. Факторами, що призводять до підвищеного рівня САТ, є вік, індекс респіраторних порушень, окружність талії; на рівень ДАТ впливають індекс респіраторних порушень, окружність талії, вік. На рівень вечірнього АТ СОАС не впливає.

Гемодинамічна відповідь на обструктивне апное включає початкове зниження рівня АТ із подальшим його стійким підвищенням. Так, збільшення АТ на 20-40 мм рт. ст. припадає на час прокидання, коли відбувається відновлення дихання.

У пацієнтів із АГ підвищення варіабельності АТ є додатковим фактором кардіоваскулярного ризику. У нормі під час сну АТ знижується і є менш варіабельним. Нелікований СОАС асоційований із значно підвищеною варіабельністю АТ під час сну.

Спостерігається значне порушення відповіді на гіпоксію у пацієнтів з СОАС. У таких хворих протягом дня виникає пресорна реакція на цей подразник. У здорових осіб такий подразник мало впливає на АТ. Величина пресорної відповіді зростає зі збільшенням важкості СОАС. Це свідчить про підвищення чутливості хеморецепторів і порушення центрального контролю АТ.

Гіпертрофія лівого шлуночка, задокументована ехокардіографічно, є одним із найважливіших незалежних предикторів кардіоваскулярних подій у осіб з АГ. Фактори, що призводять до гіпертрофії міокарда, — підвищений АТ, предиктори росту (ангіотензин II, ендотелін-1, альдостерон) та гіперреактивність СНС. У чоловіків з СОАС і нормальним АТ маса міокарда лівого шлуночка була підвищена порівняно з нормотензивними особами без СОАС у контрольній групі.

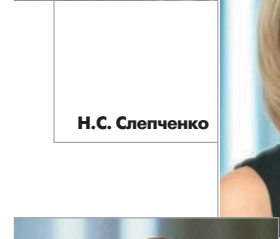
Таким чином, у разі СОАС:

- виникають хвилі гіперреактивності СНС і підвищення АТ; підвищення АТ у подальшому стабілізується;
- збільшується варіабельність АТ під час сну;
- виникає гіпертрофія лівого шлуночка.

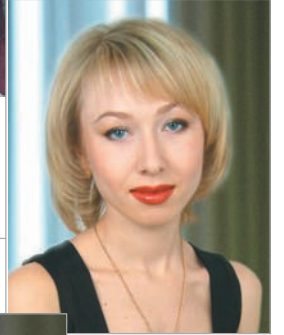
Патофізіологічні механізми підвищення АТ під впливом СОАС ще недостатньо вивчені, велике значення мають збільшення активності СНС, зростання чутливості хеморецепторів до гіпоксії та ендотеліальна дисфункція. У мікронейрографічних дослідженнях одночасно з епізодами апное реєстрували хвилі підвищеної активності периферичних симпатичних нервів. Гіперактивність СНС зберігається під час періоду неспання та зменшується у разі лікування методом CPAP. Компоненти МС, такі як АГ, ЦД, гіперліпідемія, асоційовані з порушенням функції ендотелію. Ендотеліальну дисфункцію (ЕД) виявлено в пацієнтів з СОАС та АГ, але чи впливає СОАС на цей процес незалежно, чи ЕД пояснюється одночасною присутністю АГ та інсулінорезистентністю, ще слід з'ясувати.



Ю.М. Мостовий



Н.С. Слєпченко



Г.В. Демчук



У загальній популяції ризик серцево-судинних катастроф особливо високий рано-вранці, у перші години після прокидання. Цей процес пов'язаний зі швидким підвищенням активності СНС і відповідним зниженням активності блукаючого нерва. У разі СОАС обструктивні порушення дихання під час сну сприяють гіперактивності СНС. Периферична симпатична активність, підвищена під час сну, залишається такою і певний час після прокидання. Це може збільшити ризик виникнення гострого коронарного синдрому у ранковій годині.

СОАС та дисліпідемія

У ході порівняння пацієнтів із СОАС та осіб, що ввійшли до контрольної групи, було виявлено, що СОАС має прямий негативний вплив на ліпідний спектр крові. У хворих СОАС рівень ліпопротеїдів високої щільності був нижчим, а рівень тригліцеридів та індекс атерогенності — вищим, ніж в осіб без СОАС (S.R. Coughlin et al., 2004).

Концепція МС є дуже важливою для клінічної практики, оскільки орієнтує лікарів різних спеціальностей на виявлення важливих факторів ризику ССЗ (Б.Н. Маньковський, 2007). Висока частота поєднання СОАС та складових МС, а також патогенетичний зв'язок між ними свідчать про доцільність поєднання МС та СОАС під назвою «синдром Z». Слід підозрювати СОАС у пацієнтів з АГ, інсулінорезистентністю, центральним ожирінням та дисліпідемією. І навпаки, пацієнти з СОАС можуть мати співіснуючі кардіоваскулярні фактори ризику, вплив яких можна послабити, лікуючи СОАС методом CPAP.

Нелікований СОАС асоційований із додатковим незалежним кардіоваскулярним ризиком, який зменшується у разі ефективного лікування першого. Коли внаслідок лікування СОАС зникають повторні епізоди гіпоксемії, відбувається зниження АТ та його варіабельності, може підвищитися чутливість до інсуліну та зменшитися рівень тригліцеридів. За наявності переконливих доказів підвищення ризику ССЗ чи інсульту у пацієнтів із СОАС показане його лікування з метою покращення прогнозу в таких хворих.

Широке впровадження концепції синдрому Z у повсякденну клінічну практику дасть можливість оптимізувати надання допомоги хворим із високим кардіоваскулярним ризиком.

Таблиця. Критерії діагностики МС

ВООЗ, 1999	Національна освітня програма з холестерину (США) — АТР, 2001	Всесвітня діабетична федерація ЦД — IDF, 2005
ЦД/ порушення толерантності до глюкози / інсулінорезистентність ¹ та 2 з перелічених додаткових ознак: 1) АГ 2) ожиріння 3) збільшення ТГ, зменшення ХС ЛПВЩ 4) мікроальбумінурія ²	3 і > з перерахованих ознак: 1) абдомінальне ожиріння: окружність талії — у чол. >102 см у жін. >88 см 2) ТГ >1,69 ммоль/л 3) ХС ЛПВЩ у чол. <1,03 ммоль/л у жін. <1,29 ммоль/л 4) АТ >130/85 мм рт. ст. 5) гіперглікемія натще >5,6 ммоль/л	Абдомінальне ожиріння ³ : окружність талії — у чол. >94 см у жін. >80 см та 2 з перелічених ознак: 1) ТГ >1,69 ммоль/л 2) ХС ЛПВЩ у чол. <1,03 ммоль/л у жін. <1,29 ммоль/л 3) АТ >130/85 мм рт. ст. 4) гіперглікемія натще >5,6 ммоль/л

¹ Для визначення інсулінорезистентності використовується індекс НОМА (Homeostasis model assessment), який обчислюють за формулою: індекс НОМА = інсулінемія натще (ОД/мл) × глікемія натще (ммоль/л) / 22,5. Індекс НОМА >2,77 свідчить про інсулінорезистентність.

² Втрата білка із сечею 30-300 мг/добу.

³ Показники абдомінального ожиріння різні для представників різних рас. Вказані стосуються осіб європейської раси.