

© Постельная О.А., Попова В.А., 2010

О.А. Постельная, В.А. Попова

## ОСОБЕННОСТИ СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЭКСКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У МАЛЬЧИКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОЖИРЕНИЯ

ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

Под нашим наблюдением находились 82 мальчика в возрасте 7–12 лет с конституционно-экзогенным и гипоталамическим ожирением. В результате комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования получены результаты, свидетельствующие о том, что дети обеих групп имеют нарушения ритма ночного сна и экскреции с мочой мелатонина. Эти нарушения более выражены у детей с гипоталамическим ожирением. Нарушения сна характеризуются увеличением циклов сна, наличием апноэ/гипопноэ сна и изменением фаз сна.

*Ключевые слова:* дети, ожирение, мелатонин, апноэ сна.

Authors examined 82 boys aged 7–12 years with alimentary obesity and hypothalamic obesity (HO). Complex clinical, laboratory and instrumental examination showed that children in both groups had disorders in rhythm of night sleep and melatonin urine excretion. These disorders were more significant in patients with HO. Sleep disorders were presented as increased sleep cycles, sleep apnea/hypopnea and changes of sleep phases.

*Key words:* children, obesity, melatonin, sleep apnea.

По данным ВОЗ, одними из самых больших угроз для человечества на сегодняшний день являются избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение, частота которых за последние 20 лет выросла в 3 раза [1, 2]. Значимость этой проблемы определяется угрозой инвалидизации пациентов молодого возраста и снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, метаболический синдром (МС) [2, 3]. Одним из неблагоприятных факторов риска развития метаболических нарушений, возникающих у детей и подростков с ожирением, является ухудшение качества ночного сна [4, 5]. В последние годы многие исследователи предлагают включить в качестве составляющих МС также синдром обструктивных апноэ во сне [6, 7]. При нарушении сна снижается его основная функция как восстановительного процесса, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды [8]. ИМТ в сочетании с различными

диссомническими расстройствами приводит к изменению основного циркадного ритма в организме человека – «сон–бодрствование», в поддержании которого особую важную роль играет мелатонин (МЛТ) [9, 10]. Имеются литературные данные о том, что введение МЛТ приводит к увеличению содержания большинства фракций общих липидов с параллельным снижением доли холестерина и триацилглицеридов, при этом МЛТ не меняет абсолютного содержания фосфолипидов и жирных кислот [10]. МЛТ принадлежит важная роль в регулировании цикла сон–бодрствование, суточных изменений локомоторной активности и температуры тела [11]. Диагностические возможности в оценке нарушений сна у детей с ИМТ и ожирением крайне скудны или малоинформативны.

В соответствии с этим, целью работы явилось изучение качественных и количественных характеристик организации ночного сна и исследование экскреции МЛТ.

Под нашим наблюдением находились 82 мальчика в возрасте 7–12 лет, имеющих ИМТ, проживающих в

### Контактная информация:

Постельная Ольга Александровна – м.н.с. педиатрического отдела ФГУ РНИИАП Росздрава

Адрес: 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Тел.: (8632) 32-18-40, E-mail: dokolam@yandex.ru

Статья поступила 13.12.10, принята к печати 9.03.11.

г. Ростове-на-Дону и Ростовской области. Критериями исключения из обследования служили наличие органической патологии ЦНС (пороки развития, опухоли головного мозга) и генетические заболевания и синдромы. В зависимости от формы ожирения пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 37 мальчиков с первичным (экзогенно-конституциональным) ожирением (КЭО), 2-ю группу составили 45 пациентов с вторичным гипоталамическим ожирением. Контрольную группу составили 22 мальчика, идентичных по возрасту, не имевших ИМТ, а также патологии нервной и эндокринной системы. В связи с возможностью участия женских половых гормонов в формировании ожирения и его осложнений девочек в исследование не включали.

С целью определения экскреции МЛТ в моче у детей дважды в 8.00 (МЛТ2 – ночная экскреция) и 20.00 (МЛТ1 – базовая экскреция) определяли уровень основного его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) методом иммуноферментного анализа (ELISA) фирмы BUHLMANN (Германия). В ходе исследования были установлены значения ночной и базовой экскреции 6-COMT в моче у здоровых лиц мужского пола контрольной группы:  $21,18 \pm 2,99$  и  $13,5 \pm 1,1$  нг/мл соответственно.

Сомнологический статус обследуемых детей оценивали на основании субъективной оценки ночного сна и цикла сон-бодрствование, а также «Анкету балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля). Отклонением от нормы считали сумму баллов  $\leq 22$ . Для оценки дневной сонливости использовали шкалу Эпворта (нормативный показатель  $\leq 5$  баллов). С целью выявления нарушений дыхания во сне проводили анкетирование с использованием «Анкету для скрининга синдрома апноэ во сне». Отклонением от нормы считали сумму баллов  $\geq 4$ .

Для объективного исследования ночного сна проводили полисомнографическое обследование с 22.00 до естественного пробуждения на полисомнографах SAGURA-2000 и LEONARDO (MKE Medizintechnik GmbH, Германия).

Статистическую обработку осуществляли при помощи параметрических и непараметрических критериев статистического анализа с использованием Excel-2003 и пакета прикладных программ STATISTICA версия 6.0 (Stat-Soft, 2001). Результаты представлены в следующем виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Для сравнения независимых выборок непараметрических данных использовали критерий Манна-Уитни (показатель U). При исследовании корреляционной зависимости использовали коэффициент Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Проведенный нами анализ особенности экскреции МЛТ у детей с различными формами ожирения показал, что эти показатели имели большую вариабельность, особенно выраженную у детей с гипоталамическим ожирением. Эти данные могут свидетельствовать об изменении циркадной мелатониновой регуляции.

При исследовании ночной экскреции МЛТ было обнаружено повышение уровня 6-COMT (рис. 1) у детей

с ожирением по сравнению с контрольной группой (соответственно  $30,51 \pm 1,89$  и  $21,18 \pm 2,99$  нг/мл,  $p=0,0148$ ).

Проведенный нами анализ базовой секреции МЛТ выявил незначительное снижение уровня 6-COMT перед засыпанием у детей с КЭО по сравнению с контрольной группой ( $11,1 \pm 1,5$  и  $13,5 \pm 1,1$  нг/мл соответственно,  $p>0,05$ ).

У больных 2-й группы отмечался самый низкий показатель МЛТ1 среди всех групп обследованных детей, который составил  $10,4 \pm 1,4$  нг/мл, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ), но не отличалось от значений 1-й группы ( $p=0,078$ ). Эти изменения могут свидетельствовать о нарушении циркадного ритма экскреции МЛТ, которая начинает возрастать за 1–2 ч до привычного наступления ночного сна [11, 12].

При проведении сравнительного анализа данных по группам установлено, что у детей 2-й группы ночная концентрация 6-COMT в моче была более высокой, чем в 1-й и контрольной группах (рис. 2). Так, содержание МЛТ2 в моче у больных 2-й группы составило  $32,4 \pm 2,6$  нг/мл, что было существенно выше относительно значений у детей контрольной группы ( $p=0,007741$ ) и практически не отличалось от показателей больных 1-й группы ( $p=0,27697$ ). Концентрация МЛТ2 в моче у больных 1-й группы также имела тенденцию к повы-

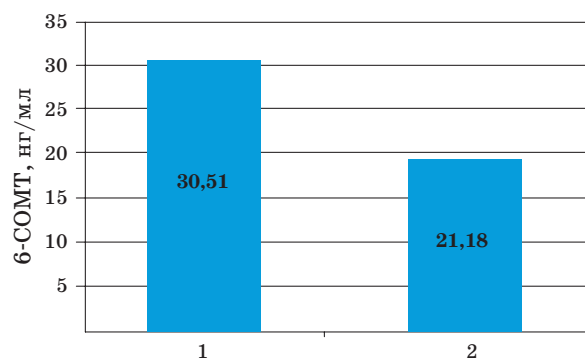


Рис. 1. Уровень ночной экскреции 6-COMT у детей, больных ожирением, и контрольной группы.

1 – пациенты с ожирением (n=82); 2 – контроль (n=22).

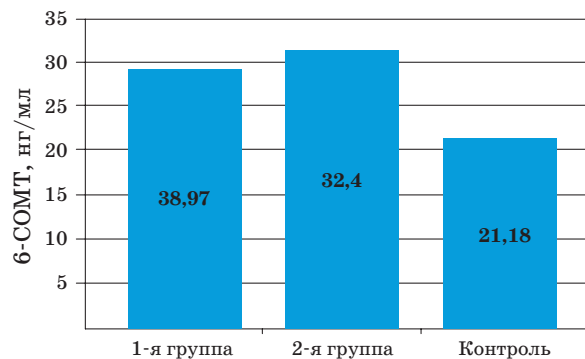


Рис. 2. Показатели ночной экскреции МЛТ у пациентов с КЭО и гипоталамическим ожирением.

Таблица 1

## Результаты анкетного опроса

Тесты	Контрольная группа (n=22)	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=45)
Анкета качества сна, баллы	24,5±0,2	17,3±7,5*	16,6±9,8*
Анкета синдрома «аноз/ гипопноэ сна», баллы	2,3±1,7	7,7±2,4*	8,1±2,8*
Шкала сонливости (Epworth), баллы	4,3±0,7	6,0±1,7*	9,7±2,3*

Здесь и в табл. 2 и 3: \*достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой.

шению по сравнению с контролем – 28,97±2,8 нг/мл (p=0,0436).

Что касается изменений амплитуды ритма МЛТ, нами была установлена достоверная разница между базовой и ночной экскрецией МЛТ во всех группах (в контрольной группе p=0,0051, в 1-й группе p=0,000001 и во 2-й группе p=0,0000001). Однако у детей с ожирением колебания носили более выраженный характер по сравнению с контрольной группой за счет повышения ночной экскреции МЛТ. Эти изменения могут свидетельствовать о напряженности адаптационных процессов растущего организма, что в последние годы активно обсуждается в зарубежной и отечественной литературе [13].

Высокие показатели уровня ночной экскреции МЛТ ( $\geq 21,18$  нг/мл) у детей с гипоталамическим ожирением зафиксированы у 71,1% пациентов, а нормальные показатели МЛТ2 в этой группе отмечались только у 13,3% мальчиков. У детей с КЭО нормальные значения МЛТ2 встречались в 24,32% случаев, а высокий уровень зафиксирован у 62,16% детей (p $\leq$ 0,05). Определенное в исследовании повышение ночной экскреции МЛТ у больных с ожирением является свидетельством того, что на стадии функциональных (обратимых) расстройств происходит [12, 13] активизация компенсаторных механизмов, неотъемлемым компонентом которых является мелатониновая система, с последующим истощением резервных возможностей на стадии формирования соматической патологии.

На этапе субъективной оценки сомнологического статуса было зафиксировано (табл. 1), что дети, страдающие ожирением, по сравнению с контрольной группой в своих ответах указывают на снижение эффективности и качества сна. Помимо этого, у пациентов с ожирением были выявлены утомляемость и сильная сонливость в бодрствовании, а также установлены более высокие баллы по скринингу апноэ сна.

Такая триада свидетельствует о возможных расстройствах в организации ночного сна у детей с ожирением.

Нарушения дыхания по типу синдрома обструктивного апноэ сна были зафиксированы у 42 мальчиков с ожирением (51,2%), из них у 15 пациентов (40,5%) 1-й группы и 27 пациентов (60%) 2-й группы. В основном апноэ сна были представлены легкой и средней степенью тяжести. У обследованных детей с КЭО распределе-

ние обструктивного апноэ сна по степени тяжести было следующим: 16% имели среднюю степень тяжести и 24% – легкую степень. У детей с гипоталамическим ожирением легкая степень обструктивного апноэ сна встречалась у 16%, средней степени тяжести – у 31%, тяжелой степени – у 13%.

Другим расстройством дыхания во сне было наличие эпизодов храпа у пациентов с ожирением (табл. 2), значения которого в 5 раз превышали показатели контрольной группы. Эти изменения приводили к увеличению десатурации и уменьшению насыщения крови кислородом.

Вегетативные изменения ночного сна у пациентов с ожирением характеризовались вариабельностью кардиоритма по сравнению с контрольной группой. Максимальная и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), как в бодрствовании, так и во сне зафиксирована у пациентов 2-й группы. Вероятнее всего увеличение ЧСС носит компенсаторный характер и является необходимым для компенсации ночной гипоксемии.

Изменения структуры ночного сна у детей с ожирением характеризовались сокращением количества и увеличением длительности циклов сна, множественными сегментациями фаз сна, причем у пациентов с КЭО была более сегментирована фаза быстрого сна (ФБС), тогда как у больных 2-й группы эти изменения преобладали в фазу медленного сна (ФМС). Зафиксировано повышенное количество пробуждений и двигательной активности во сне у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (табл. 3), у больных гипоталамическим ожирением время бодрствования среди сна и время пробуждения и движения во сне превышало эти показатели у детей с КЭО (табл. 3). Также отмечено увеличение индекса ЭЭГ-активаций в обеих группах детей с ожирением с превалированием этого показателя у пациентов 2-й группы в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Повышение активаций сопровождается резким увеличением ЭЭГ-компонентов. Доминирующая частота колебаний ЭЭГ в ночном сне у детей с гипоталамическим ожирением составила 7,1±0,61 Гц, что ниже аналогичного показателя детей 1-й группы (10,3±0,92 Гц). Одним из важных моментов явилось снижение индекса эффективности сна (ИЭС) у пациентов с ожирением, особенно у детей 2-й группы (в 1-й группе 90,7%, во 2-й – 88,1%, в контроле – 96,6%).

Таблица 2

**Показатели деятельности кардиореспираторной системы во время сна  
у наблюдаемых детей**

Показатели	Контрольная группа (n=12)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=27)
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	68,9±2,7	70,3±4,4**	85,3±4,5*
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	63,2±4,5	71,1±4,1*	81,8±5,03*
Минимальная ЧСС, уд/мин	49,8±2,6	54,8±5,9	52,6±5,14
Максимальная ЧСС, уд/мин	125,8±9,8	130,0±14,2	144,8±13,9*
Индекс апноэ	0,8±0,01	2,7±0,9*	3,5±1,2*
Индекс апноэ/гипопноэ	4,2±0,3	12,4±5,0*	15,3±6,1*
Минимальное насыщение крови кислородом, %	92,3±0,7	85,0±0,9*	80,7±3,8*
Длительность десатураций, с	40,9±4,6	150,5±138,2*	117,6±101,8*
Количество эпизодов храпа	243,6±26,7	1020,8±475,3*	1087,8±557,5*

Здесь и в табл. 3: \*\* достоверность различия показателей у детей 1-й и 2-й групп.

Таблица 3

**Показатели ночного сна у детей контрольной группы и с различными формами ожирения**

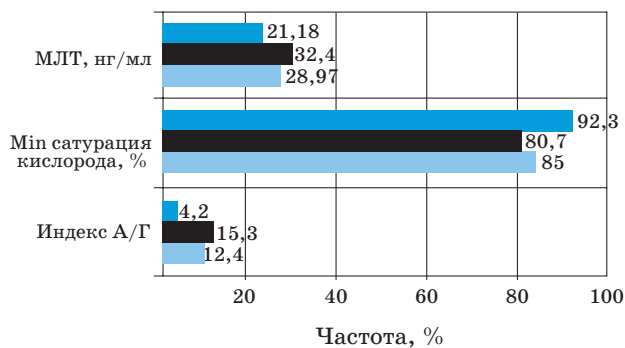
Показатели	Контрольная группа (n=12)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=27)	p1	p2	p3
<b>1-й цикл</b>						
L, мин	83,0±0,5	96,3±0,9**	119,5±5,2*	0,0574	0,0063	0,0364
ФМС, %	73,9±2,3	83,9±1,2*	73,8±0,7	0,0471	0,3226	0,0588
ФБС, %	13,6±0,2	11,9±0,2	19,7±0,2	0,2533	0,0772	0,0622
W, %	3,2±0,2	4,16±0,01	6,4±0,1	0,2281	0,0833	0,2246
Кол-во движений, мин	2,9±0,01	3±0,02	4±0,01	0,2246	0,4115	0,2522
<b>2-й цикл</b>						
L, мин	94,6±8,4	110,3±2,3**	152±6,4*	0,0577	0,0037	0,0288
ФМС, %	58,0±0,5	73,9±3,1*	61,1±0,6**	0,0412	0,0546	0,0437
ФБС, %	25,8±0,25	26,9±0,2**	38,9±0,3*	0,0832	0,0331	0,0453
W, %	3,0±0,4	5,2±0,02	5,7±0,1	0,0746	0,0711	0,1585
Кол-во движений, мин	2,4±0,01	2,5±0,04	4,9±0,01	0,1772	0,0568	0,0544
<b>3-й цикл</b>						
L, мин	125,6±0,2	102,3±1,6*	117±3,1* **	0,0026	0,0282	0,0417
ФМС, %	70,1±1,7	64,5±0,6	64,5±2,4	0,0883	0,0754	0,1633
ФБС, %	25,2±0,3	33,1±0,56	34,1±0,3*	0,0511	0,0422	0,0944
W, %	2,7±0,2	2,4±0,01	4,4±0,001	0,2261	0,0772	0,0646
Кол-во движений, мин	3,2±0,1	3±0,01	4±0,1	0,4211	0,0951	0,0882
<b>4-й цикл</b>						
L, мин	75,2±1,3	73,7±2,1**	104,5±4,1*	0,0784	0,0065	0,0021
ФМС, %	28,5±2,3	75,1±2,3**	52,1±2,3*	0,0004	0,0233	0,0077
ФБС, %	69,4±3,2	20,9±0,4	46,3±1,2*	0,0051	0,0473	0,0544
W, %	2,1±0,01	1,95±0,01	3,6±0,001	0,0855	0,0562	0,0537
Кол-во движений, мин	6,8±0,2	4±0,01	4±0,1	0,6562	0,0722	0,1664

L – продолжительность цикла сна, W – бодрствование.

Анализ представленности фаз ночного сна у детей с КЭО выявил следующее: изменение длительности поверхностного сна с минимальным значением его в 1-м и 3-м циклах и увеличением длительности во 2-м и 3-м циклах; атипичное затягивание дельта-сна у детей с ожирением, особенно у больных 1-й группы по сравнению с контрольной группой и превалирование парадок-

сального сна у детей с гипоталамическим ожирением в 1-м, 2-м и 3-м циклах.

Выявлено, что у детей с гипоталамическим ожирением высокие показатели МЛТ2 сочетались с самыми низкими показателями сатурации во сне (рис. 3) и высоким индексом апноэ/гипопноэ (А/Г). В результате проведенного корреляционного анализа установлена



**Рис. 3.** Показатели ночной экскреции 6-SOMT, сатурации кислорода и индекса А/Г сна у наблюдаемых детей.

■ – контроль, ■ – 2-я группа, ■ – 1-я группа.

умеренная положительная связь между индексом апноэ сна и ночной экскрецией МЛТ ( $R=0,505$ ,  $p=0,03$ ), поз-

воляющая прогнозировать нарушения структуры ночного сна, в том числе и расстройств дыхания при уровне МЛТ  $28,97 \pm 2,8$  нг/мл и выше.

Изменение мелатониновой функции и основных полисомнографических паттернов указывает на то, что при ожирении формируются патологические обратноположительные связи, усугубляющие прогрессирование ожирения и его осложнений. Полученные результаты позволили нам расширить алгоритм обследования детей, страдающих ожирением, и использовать показатель ночной экскреции МЛТ как прогностический критерий нарушений дыхания во сне у мальчиков с ожирением. В связи с вышеизложенным следует отметить, что детям с ожирением и сопутствующими нарушениями ночного сна наряду с индивидуальным подбором патогенетически сбалансированной диеты, психологической коррекцией и общепринятой метаболической терапией, необходимо проводить лечение диссомнических нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М.: МИА, 2006.
3. Voney SM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics. 2005; 116: 2: 519–520.
4. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования. Система Гипертензии. 2009; 2: 24.
5. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврологический журнал. 2004; 9 (4): 4–13.
6. Полуэктов М.Г., Мельниченко Г.А. Расстройства дыхания во время сна у больных сахарным диабетом. Пробл. эндокринологии. 1999; 2: 45.
7. Berman EJ. Right ventricular hypertrophy detected by echocardiography in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. Chest. 1991; 100: 347–350.
8. Young T, Zaccaro D, Leder R, et al. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. Am. Rev. Resp. Dis. 1991; 143: A 380.
9. Кветная Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 2005.
10. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. Мелатонин в норме и патологии. М.: Триада-Х, 2002.
11. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Механизмы противозвонных эффектов мелатонина. X рос. гастроэнтерологическая неделя. М., 1999: 14.
12. Reiter RJ. Oxidative damage to nuclear DNA: amelioration by melatonin. NEL Review. Neuroendocrinol. Lett. 1999; 20: 145–150.
13. Okatani WY, Ikenoue N, et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. Maturitas. 2001; 20 (2): 171–177.