

Д.И. БУРЧАКОВ<sup>1</sup>, А.Ю. МАЙОРОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова<sup>2</sup> Эндокринологический научный центр, Москва

# СИПАП-ТЕРАПИЯ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

## У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА И СИНДРОМОМ АПНОЭ СНА

Среди больных сахарным диабетом второго типа (СД 2-го типа) широко распространен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который негативно влияет на состояние углеводного обмена и качество сна. Стандартом лечения СОАС является СИПАП-терапия. В данном ретроспективном когортном исследовании оценили влияние СИПАП-терапии на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 34 больных СД 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию. В результате 3 месяцев лечения отмечено снижение HbA1c на 0,7%, исчезновение дневной сонливости, а также в подавляющем большинстве случаев нормализация качества сна. Таким образом, при сочетании СД 2-го типа и СОАС средней или тяжелой степени СИПАП-терапия оказывает самостоятельное благотворное влияние на состояние углеводного обмена.

**Ключевые слова:** синдром апноэ сна, СИПАП-терапия, гликированный гемоглобин

D.I. BURCHAKOV<sup>1</sup>, A.Yu. MAYOROV<sup>1,2</sup>, MD, Prof.<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;<sup>1,2</sup> Endocrinological Research Centre, Moscow

CPAP-THERAPY DECREASES GLYCATED HEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND SLEEP APNOEA

Among the Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM) patients obstructive sleep apnoea (OSA) syndrome, which adversely affects the state of carbohydrate exchange and the quality of sleep, is widespread. The standard for the treatment of OSA is CPAP therapy. In this retrospective cohort study, the influence of CPAP-therapy on the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was assessed in the 34 second-type DM patients receiving sugar-reducing therapy. As a result of 3 months of treatment, there has been a decrease of HbA1c by 0.7%, the disappearance of day sleepiness, and the overwhelming majority of normalization of the quality of sleep. Thus, with the combination of the Type 2 DM and the OSA of medium or heavy degree, CPAP therapy has an independent beneficial effect on the state of carbohydrate exchange.

**Keywords:** Sleep apnea syndrome, CPAP therapy, glycosylated hemoglobin.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), особенно на фоне ожирения, широко распространен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1]. Периодическая гипоксия в ночное время возникает у 37% таких больных и является независимым от ожирения предиктором худшего контроля гликемии [2]. Гликированный гемоглобин (HbA1c) у больных СД2 при СОАС легкой степени повышается на 1,43%, средней степени на 1,93% и тяжелой степени на 3,69% по сравнению с контрольной группой [3]. Основным методом лечения СОАС является СИПАП-терапия (от *англ.* Continuous Positive Airway Pressure, CPAP-therapy), то есть терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях. Метод впервые предложен австралийским врачом Колином Салливаном в 1980 г. и с тех пор стал золотым стандартом лечения [4].

Логично предположить, что нормализация ночного дыхания должна улучшать контроль гликемии. Однако на сегодняшний день в мировой литературе доступно не более 10 работ, выполненных именно на пациентах с СД2. Только в двух из них применялась рандомизация. К методологии этих исследований также есть ряд вопро-

сов, в частности, нередко в них включали пациентов с практически нормальным уровнем HbA1c, что, с нашей точки зрения, не позволяет оценить самостоятельный вклад лечения СОАС в контроль гликемии [5]. Результаты разных исследований противоречивы, и поставленный вопрос остается нерешенным. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка влияния СИПАП-терапии на уровень HbA1c у больных СД2 и СОАС средней и тяжелой степени.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Пациенты

В ретроспективном когортном исследовании изучили данные пациентов, ранее включенных в одномоментное исследование по изучению взаимосвязи периодической гипоксии и уровня гликированного гемоглобина при недостаточном контроле СД2, несмотря на ранее назначенную сахароснижающую терапию. Обе работы были проведены на базе Эндокринологического научного центра Минздрава России в Москве в период с 2011 по 2014 г. В исследование вошли данные 34 больных СД2, которым на фоне неизменной в течение 3 и более месяцев сахароснижающей терапии была инициирована

СиПАП-терапия по поводу СОАС. В качестве критериев исключения были заданы подозрение на центральный генез апноэ сна, уровень гемоглобина в общем анализе крови менее референсных значений, скорость клубочковой фильтрации по MDRD (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, лактация, хроническая дыхательная или сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем. Если пациент получал СиПАП-терапию в пределах трех месяцев от последней коррекции сахароснижающей терапии, его данные не включались в исследование, так как это помешало бы оценить самостоятельный вклад СиПАП-терапии в контроль гликемии.

Сравнивали значения, полученные перед инициацией СиПАП-терапии и через три месяца ее применения.

#### Методы обследования

У всех пациентов были зафиксированы антропометрические данные и проводимая фармакологическая терапия. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню HbA1c, липидного обмена – по уровням общего холестерина и триглицеридов (ТГ). Субъективное качество сна оценивалось при помощи Питсбургского опросника качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI) [6]. Субъективная дневная сонливость оценивалась при помощи Эпвортской шкалы сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [7].

**Основным методом лечения СОАС является СиПАП-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP-therapy), то есть терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях**

Диагноз СОАС, на основании которого данные включались в анализ, выставлялся по результатам ручного анализа данных трехканального ночного респираторного мониторинга (PM) при помощи аппарата ApneaLink производства компании ResMed (США). На основании клинической симптоматики и уровней индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) в 5–14, 15–29 и  $\geq 30$  эпизодов в час устанавливался диагноз «синдром обструктивного апноэ сна» легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Данный аппарат валидирован для популяции больных с морбидным ожирением: чувствительность и специфичность ApneaLink по сравнению с полиграфией (Embletta) для ИАГ $\geq 15$  составляют 94 и 94% соответственно [8]. Коэффициент корреляции по Пирсону между ИАГ по данным полисомнографии и ИАГ по данным ApneaLink составляет  $r = 0,978$ ,  $p < 0,001$  [9]. СиПАП-терапию рекомендовали пациентам с ИАГ $\geq 30$ , а также с ИАГ $\geq 15$  и признаками дневной сонливости (ESS $\geq 10$ ).

Подбор СиПАП-терапии проводился при помощи автоСиПАП в домашних условиях. Данный класс аппаратов обладает функционалом, позволяющим подстраивать уровень давления в автоматическом режиме. Согласно рекомендациям Американской академии

медицины сна, это допустимый метод подбора СиПАП-терапии [10]. Аппарат ResMed AutoSet Spirit II S8 устанавливался в режим EPR level: 3, Mask: MIR FULL. Функция SETTLING устанавливалась в диапазоне от OFF до 30 минут в зависимости от предпочтений пациента, высказанных после пробы маски во время инструктажа.

**На основании клинической симптоматики и уровней индекса апноэ-гипопноэ в 5–14, 15–29 и  $\geq 30$  эпизодов в час устанавливался диагноз «синдром обструктивного апноэ сна» легкой, средней и тяжелой степени соответственно**

Доступ пациента к настройкам был открыт. Для подбора режима терапии использовалась маска Mirage Full Face (ResMed). Автоматическая титрация проводилась в течение двух ночей: в первую ночь происходила адаптация пациента к маске, данные же, полученные во вторую ночь, ложились в основу рекомендаций. Также в течение второй ночи проводилась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (PulseOX 7500). В результате пациенты получали на руки заключения с диагнозом и указанием рекомендованного уровня терапевтического давления. В случае если пациент планировал приобрести аппарат за рубежом, он получал рецепт, оформленный на стандартном бланке на английском языке. При покупке собственного СиПАП-аппарата некоторые пациенты предпочитали другие маски. В этих случаях в настройки аппаратов вносились соответствующие изменения. Все пациенты получали подробный инструктаж по применению СиПАП-терапии и технике безопасности. Контроль приверженности проводился через 3 месяца после начала терапии собственным аппаратом, одновременно с забором анализов для оценки углеводного и липидного обмена в динамике. Пациенты с низким уровнем приверженности, по рекомендациям American Thoracic Society, не включались в анализ [11]. Описанная схема взаимодействия с пациентом и разработанная нами система учета в виде автоматизированной таблицы MS Excel позволила при проведении ретроспективного исследования оперировать достаточным количеством медицинских данных.

#### Статистический анализ

Параметрические количественные признаки представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm s$ ). Для непараметрических количественных признаков рассчитана медиана и интерквартильный размах ( $Me$  (ИКР)). Качественные признаки описаны в виде долей и абсолютных значений. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение значений HbA1c и других переменных до и после вмешательства проводили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни, поиск корреляций производился методом линейной регрессии. Для всех тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, то есть нулевая гипотеза

**Таблица 1. Результаты РМ и опросников, рекомендованные уровни терапевтического давления СИПАП пациентов, включенных в анализ**

Индекс апноэ-гиппноэ, в час	51 (8)
Средняя частота дыхания, в минуту	12 ± 5
Средний уровень SpO <sub>2</sub>	41,4 (6,3)
Минимальный уровень SpO <sub>2</sub>	9 (6)
Результат PSQI	12 (4)
Результат ESS	14 (5)
Уровень давления СИПАП	12 ± 3
Индекс десатурации во вторую ночь	6 ± 8

отвергалась при  $p < 0,05$ . Все расчеты проводились в программной среде Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версии 22.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст описанной когорты составил  $54 \pm 9$  лет, из них 76% (26) мужчин. Данные, полученные при обследовании и титрации СИПАП-терапии, представлены в *таблице 1*. У всех пациентов в когорте наблюдалось среднетяжелое или тяжелое течение СОАС, как правило, с явлениями дневной сонливости и низким качеством сна по данным опросников. Получали инсулин в составе схемы сахароснижающей терапии 56% (19), остальные пациенты получали препараты в виде монотерапии или комбинаций, предусмотренных Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [12].

Динамика показателей углеводного и липидного обмена и качества сна через 3 месяца СИПАП-терапии представлена в *таблице 2*. Наиболее значимый результат – снижение уровня HbA1c при отсутствии достоверных изменений ИМТ, общего холестерина и триглицеридов. Статистически значимых корреляций между динамикой HbA1c и другими показателями выявить не удалось, возможно, из-за недостаточного объема когорты.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### СИПАП и углеводный обмен

Выявленное нами снижение HbA1c на 0,7% на фоне СИПАП-терапии при неизменном режиме сахароснижающей терапии подтверждает выявленный другими авторами позитивный эффект нормализации ночного дыхания на углеводный обмен. Это влияние реализуется, вероятнее всего, за счет снижения уровня инсулинорезистентности. Похожие результаты (HbA1c D0,5%) получены в работе Hassabala и соавт. (2005) [13], где исходный уровень HbA1c составил  $7,8 \pm 1,4\%$ . При этом в других работах, с исходным уровнем HbA1c  $6,4 \pm 0,7\%$  и  $5,1 \pm 0,4\%$ , изменения были незначительными [14, 15]. Следовательно, во-первых, СИПАП-терапия оказывает

свой эффект у пациентов с более выраженными нарушениями углеводного обмена, во-вторых, она безопасна с точки зрения собственного гипогликемического эффекта.

Одной из причин положительного результата нашего исследования может быть факт целенаправленного исключения из анализа пациентов с низкой приверженностью к терапии. Остается открытым вопрос об оптимальной длительности СИПАП-терапии в течение отдельно взятой ночи и количестве необходимых ночей. В недавнем исследовании показано, что гликемия у больных СД2 нарушается в ответ на обструктивные апноэ и гиппноэ в REM-сне, но не во время NREM-сна [16]. На основе предсказательной модели, выстроенной на 115 пациентах с обоими заболеваниями, даются оценки, согласно которым 4-часовая СИПАП-терапия оставит 60% обструктивных эпизодов во время REM-сна без лечения, а HbA1c снизится на 0,25%. В частности, это связано с более высокой представленностью REM-сна в утренние часы, уже после того, как пациент снимает маску СИПАП. В то же время при 7-часовой длительности лечение охватит 85% REM-сна и приведет к снижению HbA1c на 1% [16]. С нашей точки зрения, это означает, что подгруппе больных СОАС с СД2 необходим собственный минимальный порог приверженности к терапии, возможно, даже больший, чем в нашем исследовании.

### Другие результаты

Мы не отметили значимого снижения показателей липидного обмена, возможно, по той причине, что большинство пациентов уже получали гиполипидемическую терапию для профилактики сердечно-сосудистых осложнений СД. Схожие отрицательные результаты в группе больных СОАС тяжелой степени получены Teramoto и соавт. (2008) [17]. Эти же авторы получили сходное снижение дневной сонливости по шкале ESS. СИПАП-терапия действительно, как правило, купирует дневную сонливость и за счет этого улучшает качество жизни [18]. Интересно, что у нескольких пациентов в нашей когорте

**Таблица 2. Динамика ряда показателей на фоне СИПАП-терапии при неизменном режиме сахароснижающей терапии**

Показатель	До СИПАП-терапии	Через 3 месяца СИПАП-терапии	D	p
HbA1c, %	$8,1 \pm 1,2$	$7,4 \pm 1,4$	0,7%	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$44,15 \pm 6,2$	$41,26 \pm 4,7$	2,89	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 0,7$	$5,1 \pm 1,0$	0,3	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	$2,1 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	0,2	>0,05
PSQI	11 (4)	3 (2)	8	<0,001
ESS	14 (5)	4 (4)	10	<0,001

( $n = 4$ ) сохранилась неудовлетворенность своим качеством сна по шкале PSQI. При расспросе постфактум выяснилось, что по мере исчезновения дневной сонливости и, следовательно, выраженного желания спать вечером им стало труднее засыпать с маской на лице.

**СиПАП-терапия благотворно влияет на углеводный обмен, снижая уровень HbA1c на 0,7%, и улучшает качество сна у больных СД 2-го типа с СОАС средней и тяжелой степени**

Кроме того, у одного из пациентов сохранялась стойкая тревожная реакция на маску, которая, впрочем, не потребовала дополнительной фармакотерапии. Все это подчеркивает необходимость тщательной индивидуальной работы с пациентами.

**Ограничения представленного исследования**

Полученные нами данные не могут претендовать на высокий уровень доказательности по нескольким причинам. Во-первых, наше исследование не было проспективным и рандомизированным. Отметим, что рандомизация для СиПАП-терапии представляет определенные сложности. В РФ в основную группу обычно включаются пациенты, готовые приобрести СиПАП-аппарат, в контрольную – прочие. В отличие от стран Европы и Северной Америки оборудование для СиПАП-терапии в России не

поставляется по медицинской страховке. Кроме того, за счет наценок официальных поставщиков стоимость этого оборудования в период проведения исследования оказывалась завышена на 25–30% по сравнению со стоимостью в США. Цена за комплект оборудования для СиПАП или автоСиПАП-терапии находилась в диапазоне 47 000–93 000 руб. После изменения валютных курсов в 2014–2016 гг. ситуация дополнительно усугубилась. Обеспечить необходимое количество оборудования из фондов исследования не представлялось возможным. Во-вторых, мы не изучали и не контролировали возможные изменения в образе жизни, питании, физической нагрузке, терапии сопутствующих заболеваний, приверженности к сахароснижающей терапии. Все эти факторы теоретически могли повлиять на состояние углеводного обмена у обследованных пациентов. В-третьих, обследованная когорта – это больные с выраженным ожирением и преимущественно тяжелой формой СОАС. Неизвестно, насколько эти результаты можно экстраполировать на больных СД2, страдающих от менее выраженного ожирения и расстройств дыхания во сне.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

СиПАП-терапия благотворно влияет на углеводный обмен, снижая уровень HbA1c на 0,7%, и улучшает качество сна у больных СД 2-го типа с СОАС средней и тяжелой степени.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мисникова И.В. Апноэ сна при эндокринной патологии. *Альманах Клинической Медицины*, 2016, 44: 493–500. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500.
2. Torrella M, Castells I, Gimenez-Perez G, Recasens A, Miquel M, Simó O, et al. Intermittent hypoxia is an independent marker of poorer glycaemic control in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2015, 41: 312–8. doi: 10.1016/j.diabet.2015.01.002.
3. Aronson RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: 507–13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.
4. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4: 157–71.
5. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, Casitas R, Galera R, García-Benito C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 476–85. doi: 10.1164/rccm.201510-1942OC.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28: 193–213.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991, 14: 540–5.
8. Fredheim JM, Røislien J, Hjeltnes J. Validation of a portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10: 751–7. doi: 10.5664/jcs.3864.
9. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FWS, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J*, 2009, 39: 757–62. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01827.x.
10. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 2008, 31: 141–7.
11. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 613–20. doi: 10.1164/rccm.201307-1282ST.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Diabetes Mellit*, 2015, 18: 1–112. doi: 10.14341/DM20131S1-121.
13. Hassaballa H, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2005, 9: 176–80. doi: 10.1007/s11325-005-0033-y.
14. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Type 2 Diabetes. *Respiration*, 2004, 71: 252–9. doi: 10.1159/000077423.
15. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med*, 2001, 2: 207–13.
16. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of Obstructive Sleep Apnea in Rapid Eye Movement Sleep With Reduced Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Therapeutic Implications. *Diabetes Care*, 2014, 37.
17. Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*, 2008, 31: 222–3. doi: 10.1183/09031936.00085707.
18. Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, Lewis EF, Quan SF, Toth CM, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on health-related quality of life and sleepiness in high cardiovascular risk individuals with sleep apnea: Best Apnea Interventions for Research (BestAIR) Trial. *Sleep*, 2017. doi: 10.1093/sleep/zsx040.