

Vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai

Guoda Pilkauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Šių metų rugpjūčio 28 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje buvo apginta Guodos Pilkauskaitės daktaro disertacija pavadinimu *Vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai* (biomedicinos mokslai, medicina). Mokslinis vadovas – prof. dr. Raimundas Sakalauskas, konsultantas – prof. dr. Skaidrius Miliauskas. Disertacija rengta 2008–2014 metais LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų komiteto leidimą.

Pastaraisiais metais visame pasaulyje plačiai nagrinėjama obstrukcinės miego apnėjos problema (OMA). Tai yra lėtinė liga, charakterizuojama pasikartojančiais kvėpavimo sustojimo epizodais miego metu, lydymais epizodinės hipoksijos ir miego fragmentacijos. Patogeneziniai mechanizmai, siejantys OMA su širdies ir kraujagyslių ligomis, taip pat nutukimu bei metaboliniu sindromu, nėra aiškūs, dažnai persipynę, ypač dėl vėlyvos OMA diagnostikos. Iki šiol klinikinėje praktikoje OMA dažniausiai siejama su nutukimu ir mieguistumu dieną. Būtent nutukusiems mieguistiems pacientams dažniau nustatoma sunki OMA. Nutukimas pastarąjį dešimtmetį tampa svarbia ne tik sveikatos, bet ir socialine problema, o mieguistumas dieną yra tiesioginė nelaimingų atsitikimų darbe ir vairuojant transporto priemones priežastis. Pasaulyje per retai OMA yra įtariama nenutukusiems, bet OMA simptomais besiskundžiantiems asmenims. Galbūt dėl šios priežasties OMA dažnai lieka nedideliu arba nustatoma jau išsivysčius metabolinėms ar kardiovaskulinėms komplikacijoms. Šie faktai skatina tyrinėti metabolinius ir uždegimo procesus sergant OMA. Gilesnis supratimas padėtų anksti diagnozuoti ligą, tinkamai ją gydyti ir taip užkirsti kelią komplikacijų vystymuisi.

Šio darbo tikslas buvo ištirti ir įvertinti vyrų, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumus.

Tyrimo dalyvavo vyrai, besiskundžiantys knarkimu. Tyrimo eiga parodė paveikslą. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Lytis – vyras;
- Amžius – 25–65 metai;
- Anksčiau OMA nebuvo gydyta jokiais metodais;
- Nėra jokių lėtinių ligų ar aktyvios infekcijos požymių.

Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai (esant bent vienam iš nurodytų):

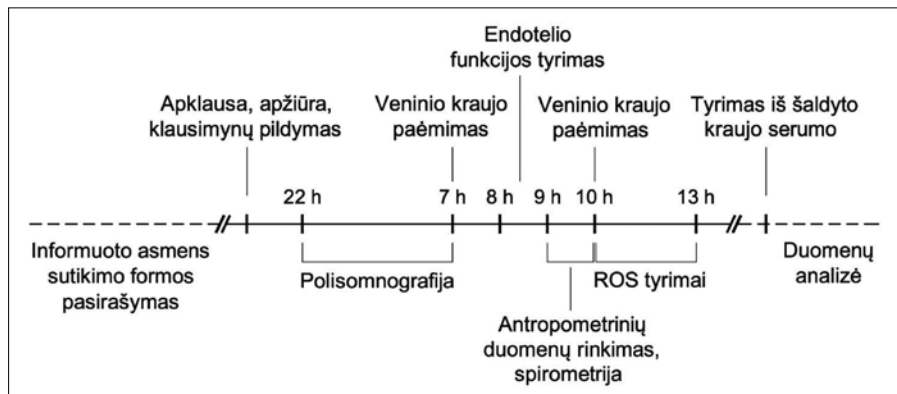
- Rūkymas;
- Priklausomybė nuo alkoholio ar kitų narkotikų;
- Psichikos ligos.

Tai pat tyrime galėjo dalyvauti asmenys, kuriems:

- Nustatyta arterinė hipertenzija, tačiau gydoma ne daugiau kaip vienu vaistu nuo hipertenzijos;
- Nustatyti lipidų apykaitos sutrikimai, tačiau negydomi jokiais metodais.

Polisomnografijos tyrimu buvo patvirtinta arba paneigta OMA diagnozė. Į tolesnę analizę neįtraukti pacientai, kuriems polisomnografijos tyrimu nustatyta kita liga, o ne OMA. Mieguistumas vertintas pagal *Epworth* mieguistumo skalės rezultatus. Tiriamiesiems nustatytas kūno masės indeksas (KMI), įvertinti visi metabolinio sindromo komponentai. Ištytos uždegimo žymenų (didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo ir fibrinogeno) bei kraujagyslių adhezijos molekulių (tirpių kraujagyslių adhezijos molekulių-1 ir E-selektino) koncentracijos kraujo serume. Neutrofilų reaktyviųjų deguonies formų vidutinės fluorescencijos intensyvumas nustatytas tėkmės citometrijos būdu. Endotelio funkcija buvo vertinta atlikus ultragarsinį endotelio funkcijos tyrimą žasto arterijoje, nustatant tėkmės sukeltą dilataciją.

Iš viso nagrinėti 102 tiriamųjų duomenys: 20 knarkiančių ir 82 sergančių OMA. OMA grupė reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės pagal visus polisomnografijos kriterijus. Tiriamųjų amžius, kraujo išotinitas deguonimi nemiegant tarp grupių nesiskyrė. Sergantys OMA buvo labiau mieguisti ir skyrėsi nuo kontrolinės grupės pagal visus antropometrijos parametrus. Nė vienas kontrolinės grupės tiriamasis nebuvo nutukęs, nors buvo turinčių



Pav. Tyrimo eiga

antsvorio. OMA grupėje 39 tiriamieji buvo nutukę, o 43 vyrų KMI neviršijo 30 kg/m².

Pradedant vykdyti šį tyrimą, mokslo literatūroje buvo plačiai diskutuojama apie uždegimo pokyčius OMA sergančių asmenų organizme, gilinamasi į metabolinius procesus ir jų reikšmę lėtinių ligų, kaip antai: širdies ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas, patogenezeje. Ieškoma žymenų, kurie padėtų kasdieniame klinikiniam darbe. Buvo akcentuojamas poreikis išsamesnių tyrimų, kurių rezultatai padėtų atskirti galimai įtaką darančių veiksnių, t. y. amžiaus, lyties, nutukimo, ir pačios OMA įtaką lėtinių procesų patogenezeje.

Nutukimas yra geriausiai ištyrinėtas OMA rizikos veiksnys, kaip žinoma, glaudžiai susijęs su riebalų ir gliukozės apykaitos sutrikimais. Tyrimo vykdymo laikotarpiu vis plačiau imta nagrinėti ne tik OMA ryšį su nutukimu, bet ir vertinti pilvinį nutukimą ir visus metabolito sindromo (MS) komponentus kompleksiskai. Į šio tyrimo uždavinius ir protokolą buvo įtrauktas MS sindromo vertinimas. Patogeneziniai mechanizmai, sukiantys lėtinį sisteminių uždegimą sergantiems OMA ir nutukusiems asmenims, yra gaudžiai persipynę. Tai dar vienas tyrimas, kurio metu ieškota sąsajų tarp OMA sunkumo ir uždegimo rodiklių, įvertinus kūno masės įtaką.

Nors pastarąjį dešimtmetį buvo plačiai kalbama apie OMA ir širdies ir kraujagyslių ligų sąsajas, tačiau tik tyrimo vykdymo laikotarpiu Europos ir Jungtinių Amerikos Valstijų rengiamose arterinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose OMA buvo pripažinta nauja, dažna ir koreguojama antrinės arterinės hipertenzijos priežastimi [1].

Mokslo literatūroje gana plačiai tyrinėtas oksidacinis stresas ir reaktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymas sergant OMA įvairiose periferinio kraujo ląstelėse, pvz.: limfocituose, monocituose. Nors gerai žinoma, kad neutrofilai aktyviai dalyvauja uždegimo procesuose ir gamina didelį kiekį ROS, tyrimų, vertinančių tiesioginį neutrofilų vaidmenį sergant OMA, atlikta nedaug, o jų duomenys prieštaringi. Šis tyrimas parodė, kad neutrofilų išskiriamas ROS kiekis buvo didesnis sergant sunkia OMA, palyginti su lengva ir vidutinio sunkumo liga, bet nesiskyrė nutukusių ir nenukusių sergančių tokio paties sunkumo OMA grupėse [2]. Tai papildė žinias apie neutrofilų įtaką sisteminiam uždegimui sergant OMA, o kartu padeda įvertinti nutukimo vaidmenį.

Nėra vienareikšmio atsakymo apie kraujagyslių endotelio funkciją ir įvairių kraujagyslių endotelio pažeidimo žymenų pokyčius sergant OMA. Pagal mokslo literatūroje kylančias diskusijas taip gali būti dėl negalėjimo atskirti, kuriuos procesus nulemia OMA, o kuriuos – gretutinės būklės. Tyrimo metu ypatingas dėmesys kreiptas į tiriamųjų atranką, įvertinant žinomus galimai įtaką darančius veiksnius. Nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp KMI ir E-selektino bei tirpiųjų kraujagyslių adhezijos molekulių -1 koncentracijų sergančiųjų OMA grupėje, o atmetus galimą KMI įtaką, nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tik tarp tirpiųjų kraujagyslių adhezijos molekulių -1 koncentracijų ir deguonies desaturacijos indekso. Šiame moksliniame darbe pateikiami rezul-

tatai papildo iki šiol nustatytus duomenis ir suteikia išsamesnių mokslinių žinių apie metabolinius ir uždegimo pokyčius sergant OMA. Be to, buvo suformuluotos praktinės rekomendacijos. Rekomenduota, kad net ir nenukę pacientai, kuriems nustatyta OMA, būtų tiriami, įvertinant visus MS komponentus. Taip pat visiems nutukusiems asmenims esant ar nesant MS reikėtų įvertinti OMA riziką. Jei ji yra, pacientai turėtų būti siunčiami tirti ir gydyti. Ankstyva diagnostika ir tinkamas laiku pradėtas gydymas padėtų išvengti širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijų, kartu užkirstų kelią nelaimingiems atsitikimams, kuriuos patiria OMA sergantys asmenys.

Tyrimo tema buvo parengta literatūros apžvalga, publikuoti du moksliniai straipsniai tarptautiniuose žurnaluose, turinčiuose citavimo indeksą [2, 3]. Be to, tyrimo duomenys buvo pristatyti mokslinėse konferencijose Lietuvoje bei užsienyje.

Darbo autorė yra dėkinga visiems Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkams ir pedagogams už galimybę atlikti šį darbą bei vertingas pastabas, Miego laboratorijos bendrosios praktikos slaugytojoms už pagalbą vykdant šį tyrimą, Kardiologijos klinikos gydytojams Raimondai Verseckaitėi ir Tomui Lapinskui, vadovaujamiems prof. habil. dr. Renaldo Jurkevičiaus už endotelio funkcijos tyrimus, Laboratorinės medicinos klinikos vadovei prof. dr. Astrai Vitkauskienei ir darbuotojoms gyd. Rasai Steponavičiūtei ir laborantei Laurai Jasiūnaitei už pagalbą atliekant ELISA tyrimus.

DISTINCTIVE CHARACTERISTICS OF METABOLISM AND INFLAMMATION IN MEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

GUODA PILKAUSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: obstructive sleep apnea, obesity, metabolic syndrome.

Summary. The aim, design and main results of the doctoral dissertation defended by Guoda Pilkauskaitė at the open session of the Medical Research Council of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences on the 28th of August, 2014 are presented in this article.

Literatūros šaltiniai (iš viso 3) redakcijoje.