

2. Cambien F, Albenc-Gelas F, Herbeth B et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1998; 43: 774–80.
3. Alvarez R, Reguero JK, Batalla A et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375–9.
4. Fatini C, Abbate R, Pepe G et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000; 21: 633–8.
5. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 162–7.
6. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens* 1995; 8: 95–7.
7. Nakabayashi K, Matsushita S, Matsuo H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects cardiac weight. *Circulation* 2000; 101: 148–51.
8. Lecbin M, Quicones MA, Omran A et al. Angiotensin-I-converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808–12.
9. Mulder HJ, van Geel PP, Scholij MJ et al. PREFACE trial. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart* 2003; 89: 557–8.
10. Bloem LJ, Mamatinga AK, Takeeda R. The Serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995; 95: 948–53.
11. Danser AH, Derck FH, Heise HW et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I-D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998; 16: 1879–83.
12. Bommardeau A, Darries E, Jeannenot X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–9.
13. Staessen JA, Gaochao G, Wang JG et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 401–22.
14. Cambien F, Poirier O, Fecerf I et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–4.
15. Tiret L, Kee F, Poirier O et al. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1991–2.
16. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analysis of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484–92.
17. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708–12.
18. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997; 93: 391–400.
19. Кириченко ПЮ. Роль гемодинамических, конституционных и генетических факторов в формировании хронической недостаточности кровообращения. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2001.
20. Candy GP, Skudicky D, Mueller UK et al. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 740–4.
21. Rodriguez-Perez JC, Rodriguez-Espana F, Hernandez-Perera O. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGEN study. *Prospective Cardiac Gene*. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1536–42.
22. Katsuya T, Koike G, Yee TW et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1600–3.
23. Cong ND, Hamaguchi K, Saikawa T et al. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects. *Am J Med Sci* 1998; 316: 339–44.
24. Xiang K, Zhong T, Sun D, Li J. The Relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease, hypertension and diabetes mellitus in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Za Zhi* 1998; 15: 9–12.
25. Zedda N, Onni S, Angus A et al. Does a genetic predisposition for infarction expansion exist? Evaluation of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system. *H Cardiologia* 1997; 42: 281–5.
26. Hamon M, Amant C, Bauders C et al. Dual determination of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor genotypes as predictors of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 81: 79–81.
27. Hamon M, Fradin S, Dentzet A et al. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2003; 89: 321–5.
28. Poirier O, Georges J-L, Ricard S et al. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. *Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde*. *J Hypertens* 1998; 16: 1443–7.

## Параметры суточного мониторинга артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна

Н.Э.Звартау<sup>1</sup>, Ю.В.Свиричев<sup>1</sup>, О.П.Ротарь<sup>1</sup>, А.Л.Калинкин<sup>2</sup>, А.О.Конради<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росгосздора, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>Городская клиническая больница №83, Москва

**Резюме.** Цель работы: определение особенностей антропометрических показателей и параметров суточного мониторинга артериального давления (АД) у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАПС). **Материал и методы.** Суточное мониторирование АД и измерение антропометрических показателей проведены у 100 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией, которые по результатам полисомнографического исследования были разделены на две группы в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне. **Результаты.** У больных с СОАПС в большинстве случаев диагностируется андронидный тип ожирения. При этом при сопоставимых массе тела и индексе массы тела окружность талии и шеи у больных с СОАПС больше по сравнению с больными без нарушений дыхания во сне. Особенности артериальной гипертензии у больных с нарушениями дыхания во сне выявляются: повышение преимущественно диастолического АД как в ночные, так и дневные часы, более высокий уровень систолического и диастолического АД в ранние утренние часы, показатели нагрузки АД в ночные часы и нарушения циркадного ритма АД с отсутствием его адекватного снижения ночью. **Заключение.** Таким образом, выявленные особенности антропометрических параметров и артериальной гипертензии позволяют отнести пациентов с СОАПС к группе высокого риска развития как метаболических нарушений, так и сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, ожирение, артериальная гипертензия.

**The values of 24-monitoring of blood pressure in patients with obesity, arterial hypertension, and the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome**

N.E. Zvartau, Yu.V. Sviryaev, O.P. Rotar, A.L. Kalinkin, A.O. Konradi

**Summary.** Objective: to determine anthropometric indices and the parameters of 24-hour blood pressure (BP) monitoring in patients with obesity, arterial hypertension and the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Materials and methods. 24-hour BP monitoring and measurements of anthropometric indices were made in 100 obese patients with arterial hypertension, who were

divided into two groups by the presence of sleep related breathing disorders, as shown by the results of a polysomnographic study. Results. In patients with OSAS, android obesity is diagnosed in most cases. Moreover, with the comparable body mass and body mass index, the circumference of the waist and neck was greater in patients with OSAS than in those without sleep related breathing disorders. The specific features of arterial hypertension in patients with sleep respiration failure are an elevation of predominantly systolic BP both during night and daylight hours; the higher level of systolic and diastolic BP during early morning hours, BP loads during night hours, and impaired circadian rhythm in the absence of its adequate nocturnal decrease. Conclusion. Thus, the detected features of anthropometric indices and arterial hypertension permit patients with OSAS to be assigned to a group at high risk for both metabolic disturbances and cardiovascular diseases and their complications.

**Key words:** obstructive sleep apnea/hypopnea, obesity, arterial hypertension.

**С**индром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В некоторых исследованиях отмечена большая частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсультов, сахарного диабета типа 2 у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, а адекватное лечение СОАГС сопровождалось снижением заболеваемости и смертности от ССЗ [1–3].

Однако возникают трудности в оценке самостоятельного вклада нарушений дыхания во время сна в развитие сердечно-сосудистой патологии. Это, в частности, связано с тем, что у большинства пациентов с СОАГС наблюдается сопутствующее ожирение и артериальная гипертензия, которые в настоящее время рассматриваются как самостоятельные факторы риска ССЗ. В то же время существующие на сегодняшний день данные позволяют предположить наличие самостоятельного влияния нарушений дыхания во время сна как на развитие и прогрессирование ожирения, так и на повышение уровня артериального давления (АД).

С одной стороны, нарушения дыхания во сне присутствуют примерно у 40% пациентов с избыточной массой тела и у 70% пациентов с СОАГС наблюдается сопутствующее ожирение [4]. В некоторых исследованиях была установлена связь между повышением массы тела и развитием нарушений дыхания во сне [5]. Более того, при проспективном наблюдении 690 жителей Висконсина повышение массы тела на 10% приводило к увеличению риска возникновения СОАГС в 6 раз [6]. В этом же исследовании снижение массы тела на 10% ассоциировалось с уменьшением индекса апноэ/гипопноэ на 26%. Такие же результаты были получены и другими авторами [7–8]. С другой стороны, у пациентов с СОАГС до момента постановки диагноза можно проследить недавнюю прибавку массы тела [9–10]. Пациентам с нарушением дыхания во время сна требуется больше усилий для снижения массы тела, они больше предрасположены к дальнейшей прибавке массы тела по сравнению с больными без СОАГС [9]. Исследования с использованием СИПАП-терапии показали, что лечение СОАГС в течение года приводит к уменьшению как массы тела, так и процента висцерального жира [11].

На сегодняшний день не вызывает сомнения участие нарушений дыхания во время сна в развитии артериальной гипертензии [12–13]. Более чем у 50% больных с обструктивным апноэ регистрируется повышенное АД и до 70% случаев резистентной к терапии артериальной гипертензии можно объяснить наличием у этих больных не диагностированных нарушений дыхания во

время сна. Результаты Sleep Heart Health Study продемонстрировали, что нарушения дыхания во сне независимо ассоциированы с более высоким уровнем АД [12]. Более того, распространенность артериальной гипертензии (определяемой по уровню АД более 140/90 мм рт. ст. или использованию антигипертензивных препаратов) увеличивается пропорционально повышению тяжести СОАГС. При этом взаимосвязь артериальной гипертензии и СОАГС сохраняется при устранении влияния таких сопутствующих факторов, как возраст и индекс массы тела. E.Bixler и соавт. в 2000 г. при обследовании 1714 пациентов показали, что нарушения дыхания во сне ассоциируются с развитием артериальной гипертензии даже у молодых пациентов с нормальной массой тела [14].

С учетом наличия тесной взаимосвязи СОАГС, ожирения и артериальной гипертензии представляется целесообразным определение особенностей антропометрических и гемодинамических показателей у пациентов с нарушением дыхания во сне, так как это помогло бы объяснить большую частоту развития ССЗ и их осложнений у этой категории пациентов. Это и послужило предпосылкой к проведению настоящего исследования.

#### Материал и методы

В исследование включены 100 больных с избыточной массой тела и/или ожирением и артериальной гипертензией в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст  $51,8 \pm 6,5$  года). Среди обследованных было 67 мужчин и 33 женщины. В исследовании приняли участие пациенты, находившиеся на лечении в НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова за период с 2002 по 2005 г. и соответствующие критериям включения: индекс массы тела от 25  $\text{кг}/\text{м}^2$ , стабильное повышение АД более 140/90 мм рт. ст. в течение не менее 1 года, возможность отмены антигипертензивной терапии на срок до 7 дней, отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, которая могла бы оказать влияние на исследуемые параметры (ИБС, гемодинамически значимые нарушения ритма, сердечная недостаточность, клапанные поражения, кардиомиопатия и др.), отсутствие факторов, предрасполагающих к возникновению синдрома апноэ во сне [врожденные: аномалии строения лицевого черепа (макро- и ретрогнатия), ЛОР-патология, макроглоссия; приобретенные: изменения лицевого черепа при ревматоидном артрите; ЛОР-патология (гипертрофия миндалин, мягкого неба, язычка, паралич голосовой складки, искривление носовой перегородки, полипы, инфекционный, аллергический или вазомоторный ринит); заболевания, сопровождающиеся гипертрофией

**Таблица 1.** Характеристика основной и контрольной групп больных, включенных в исследование

Показатель	Больные с СОАГС (n=52)	Больные без СОАГС (n=48)	p
Индекс апноэ/гипопноэ	38,9±23,7	2,8±1,5	<0,001
Возраст, лет	54,1±7,4	53,6±7,4	>0,05
Рост, см	171,8±7,8	170,7±9,6	>0,05
Масса тела, кг	106,5±18,4	104,2±19,5	>0,05
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	35,1±5,9	34,3±6,7	>0,05
Длительность артериальной гипертонии, годы	11,5±8,0	12,1±8,6	>0,05
САД, измеренное "офисным" способом, мм рт. ст.	159,9±7,4	158,3±8,6	>0,05
ДАД, измеренное "офисным" способом, мм рт. ст.	98,2±7,2	95,9±8,4	=0,08

лимфоидной ткани глотки (лимфома Ходжкина и ВИЧ-инфекция); эндокринные заболевания (акромегалия и гипотиреоз); неврологические заболевания (острые нарушения мозгового кровообращения, миастении, миотонические дистрофии, метаболические миопатии, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена–Барре, амилоидоз, дифтерийная, алкогольная и диабетическая полинейропатия), отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (хронические заболевания печени, почек, сахарный диабет и др.).

У всех больных измеряли антропометрические показатели. Определяли рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела к росту в метрах, возведенных в квадрат. Определяли окружность талии и окружность бедер и их соотношение (ОТ/ОБ). При повышении этого показателя более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин ожирение расценивали как андронидное (абдоминальное), в остальных случаях – как гиноидное (глютеофemorальное). Также измеряли окружность шеи (ОШ).

Измерение АД проводили в положении сидя после 10-минутного отдыха троекратно с интервалом в 2 мин, вычисляли среднее из двух последних измерений.

Полисомнографическое исследование проводили при помощи портативной диагностической системы (ПДС) Эмблетта (Австралия).

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью портативного прибора "SpaceLabs 90027" ("SpaceLabs medical", США) в соответствии с рекомендациями IV Международной конференции по амбулаторному мониторингованию АД (J.Staessen и соавт., 1995), а также с "Методическими рекомендациями 96/234", утвержденными МЗ РФ 06.12.1996 (В.М.Горбунов, 1997).

По результатам полисомнографического исследования в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ/гипоапноэ во сне (СОАГС) было сформировано две исследуемые группы (табл. 1).

В основную группу вошли больные с синдромом обструктивного апноэ/гипоапноэ во сне (52 пациента, из них 39 мужчин и 13 женщин, индекс апноэ/гипоапноэ  $38,9 \pm 23,7$  эпизода за 1 ч сна). Контрольную группу составили больные без нарушений дыхания во время сна (48 пациентов, из них 28 мужчин и 20 женщин, индекс апноэ/гипоапноэ  $2,8 \pm 1,5$  эпизода за 1 ч сна).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, ИМТ, длительности артериальной гипертензии и показателям "офисных" измерений систолического АД. В группе больных с СОАГС отмечено несколько большее число мужчин, что совпадает с данными литературы о встречаемости этой патологии преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 45–65 лет [15], а также тенденция к более высоким значениям диастолического АД, измеренного "офисным" способом ( $p=0,08$ ).

### Результаты исследования

#### Антропометрические показатели

ОТ и ОШ у больных с СОАГС были больше по сравнению с контрольной группой ( $118,9 \pm 6,4$  и  $107,9 \pm 12,6$  см,  $p=0,001$ ;  $45,2 \pm 4,3$  и  $40,1 \pm 2,9$  см,  $p=0,002$  соответственно), хотя различий по массе тела и ИМТ между группами выявлено не было. Среди больных с СОАГС абдоминальный (андронидный, центральный) тип ожирения, определяемый по соотношению ОТ/ОБ, был диагностирован у 100% пациентов. В контрольной группе число пациентов с различным типом ожирения было практически одинаковым: у 57,5% (23 пациента, из них 18 мужчин и 5 женщин) был диагностирован абдоминальный тип ожирения, а у 42,5% (17 пациентов, из них 10 мужчин и 7 женщин) – глютеофemorальный (гиноидный, периферический).



# ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг  
В упаковке 14 или 28 таблеток

**NB! Не метаболизируется в печени**

**NB! Не проникает в жировую ткань**

**NB! Продолжительность действия 24-30 часов**

**NB! Фармакоэкономические преимущества при использовании**



**МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА**

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004

**Препарат выбора  
для лечения гипертензии  
и сердечной недостаточности**



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

*Centrum Farmaceut*

Представительство «Гедеон Рихтер» А.О. в Москве  
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7  
Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49  
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Анализ пациентов с абдоминальным типом ожирения выявил более высокие значения ОТ и ОШ у больных с нарушением дыхания во сне по сравнению с контрольной группой (118,9±6,4 и 110,4±7,6 см,  $p=0,0002$ ; 46,3±6,2 и 41,4±4,2 см,  $p=0,04$  соответственно). В свою очередь у пациентов контрольной группы с абдоминальным типом ожирения ОТ была выше по сравнению с пациентами с глотеофеморальным типом ожирения (110,4±7,6 и 96,2±8,0 см соответственно,  $p=0,02$ ; табл. 2).

При выделении подгрупп по степени тяжести СОАГС различий в антропометрических показателях выявлено не было, также не было обнаружено различий у мужчин и женщин.

При корреляционном анализе в общей группе установлена связь ОТ и ОШ с массой тела ( $r=0,623$ ,  $p<0,00001$  и  $r=0,502$ ,  $p<0,0001$  соответственно), ИМТ ( $r=0,546$ ,  $p<0,00001$  и  $r=0,479$ ,  $p<0,00001$  соответственно) и индексом апноэ/гипопноэ ( $r=0,517$ ,  $p<0,00001$  и  $r=0,513$ ,  $p=0,009$  соответственно).

В группе пациентов с нарушениями дыхания во сне ОТ и ОШ коррелировали с индексом апноэ/гипопноэ ( $r=0,617$ ,  $p<0,00001$  и  $r=0,532$ ,  $p=0,0007$  соответственно), массой тела ( $r=0,589$ ,  $p=0,0001$  и  $r=0,507$ ,  $p=0,001$  соответственно) и ИМТ ( $r=0,409$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,455$ ,  $p=0,01$  соответственно). Также была установлена связь между ОТ и ОШ у этих больных ( $r=0,688$ ,  $p<0,0001$ ).

У пациентов контрольной группы установлена связь ОТ с массой тела и ИМТ ( $r=0,765$ ,  $p<0,00001$  и  $r=0,505$ ,  $p=0,04$  соответственно), а ОШ – с массой тела ( $r=0,360$ ,  $p=0,05$ ). При этом обращала на себя внимание тенденция к ассоциации этих показателей и с индексом апноэ/гипопноэ ( $r=0,325$ ,  $p=0,07$  и  $r=0,356$ ,  $p=0,06$  соответственно).

При проведении множественного регрессионного анализа с использованием индекса апноэ/гипопноэ, массы тела и ИМТ в качестве независимых переменных было установлено, что ОТ и ОШ у больных СОАГС в основном определялись массой тела ( $\beta=0,589$ ,  $p=0,01$  и

$\beta=0,502$ ,  $p=0,001$  соответственно) и индексом апноэ/гипопноэ ( $\beta=0,231$ ,  $p=0,001$  и  $\beta=0,292$ ,  $p=0,02$  соответственно;  $R^2=0,6$ ,  $p<0,001$ ), в то время как у больных контрольной группы как с абдоминальным, так и гиноидным типом ожирения наибольшее влияние на ОТ оказывала масса тела ( $\beta=0,742$ ,  $p=0,001$  и  $\beta=0,886$ ,  $p=0,02$  соответственно).

Для оценки влияния антропометрических показателей на степень тяжести СОАГС был проведен множественный регрессионный анализ с использованием массы тела, ИМТ, ОТ и ОШ в качестве независимых переменных. В результате было установлено, что именно ОШ ( $R^2=0,447$ ,  $F=6,59$ ,  $p=0,002$ ), а не ОТ ( $\beta=0,208$ ,  $p=0,1$ ), масса тела ( $\beta=0,105$ ,  $p=0,6$ ) и ИМТ ( $\beta=0,050$ ,  $p=0,8$ ) является предиктором значения индекса апноэ/гипопноэ у больных с СОАГС ( $\beta=0,489$ ,  $p=0,03$ ).

### Суточное мониторирование АД

Исследуемые группы не различались по длительности артериальной гипертензии (11,5±8,0 и 12,1±8,6 года соответственно;  $p>0,05$ ) и уровню "офисного" АД, хотя и наблюдалась тенденция к более высоким значениям диастолического АД (ДАД) у больных с СОАГС ( $p=0,08$ ). При суточном мониторировании АД показатели как систолического (САД) АД, так и ДАД у больных с нарушением дыхания во сне были выше по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Индекс "нагрузки" САД в дневные часы превышал 50% у 49 (95,0%) пациентов основной группы и у 29 (60,0%) пациентов контрольной группы, в ночные часы у 39 (97,5%) и 20 (50,0%) пациентов соответственно. Индекс нагрузки ДАД в дневные часы превышал 50% у 48 (92,5%) пациентов с СОАГС и у 30 (62,5%) пациентов контрольной группы, а в ночные часы – у 52 (100%) и 23 (47,5%) пациентов соответственно. Значения индексов "нагрузки" как САД так и ДАД, превышающие 50%, одновременно были выявлены у 50 (97,5%) пациентов основной группы и 27 (57,5%) пациентов контрольной

**Таблица 2. Антропометрические показатели у больных с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от наличия СОАГС**

Показатель	Пациенты с СОАГС (n=52)	Пациенты контрольной группы	
		андроидное ожирение (n=30)	гиноидное ожирение (n=18)
Масса тела, кг	106,5±18,4	105,9±19,3	104,7±19,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,1±5,9	34,9±6,3	34,2±7,0
ОТ, см	118,9±6,4**	110,4±7,6††	96,2±8,0
ОБ, см	100,1±4,3	101,4±5,2	103,2±5,9
ОТ/ОБ	1,6±0,1*	1,1±0,2†	0,8±0,3
ОШ, см	45,2±4,3*	41,4±4,2	40,1±4,6

Примечание. \* –  $p<0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* –  $p<0,01$  по сравнению с контрольной группой; † –  $p<0,05$ ; †† –  $p<0,01$  при сравнении пациентов контрольной группы с андроидным и гиноидным типом ожирения.

**Таблица 3. Параметры суточного мониторирования АД в основной и контрольной группах**

Показатель	Больные с СОАГС (n=52)	Контрольная группа (n=48)
САД, "офисное", мм рт. ст.	159,9±7,4	158,3±8,6
ДАД, "офисное", мм рт. ст.	98,2±7,2	95,9±8,4
САД, среднесуточное, мм рт. ст.	154,6±14,1**	144,9±10,4
ДАД, среднесуточное, мм рт. ст.	96,7±6,8***	88,1±4,9
САД, среднедневное, мм рт. ст.	157,3±14,7	151,6±10,7
ДАД, среднедневное, мм рт. ст.	97,8±6,9*	94,0±4,8
САД, среднечасовое, мм рт. ст.	159,9±14,6**	138,1±10,9
ДАД, среднечасовое, мм рт. ст.	95,6±6,9***	82,1±5,7
Индекс ночного снижения САД, %	6,6±3,3*	8,9±3,4
Индекс ночного снижения ДАД, %	6,3±1,8**	12,7±3,9
Индекс "нагрузки" САД за сутки, %	63,2±17,2	59,1±14,5
Индекс "нагрузки" САД за день, %	59,1±8,5	62,2±16,8
Индекс "нагрузки" САД за ночь, %	65,0±4,5	60,6±23,0
Индекс "нагрузки" ДАД за сутки, %	63,5±15,1	51,1±18,3
Индекс "нагрузки" ДАД за день, %	61,3±6,8*	49,2±16,5
Индекс "нагрузки" ДАД за ночь, %	68,9±4,5**	48,6±27,2

Примечание. \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

группы в дневные часы и у 52 (100%) и у 14 (30%) пациентов в ночные часы соответственно.

При этом индекс "нагрузки" ДАД как в дневные, так и в ночные часы был выше у больных с СОАГС по сравнению с контрольной группой.

Нарушение суточного профиля АД было выявлено у 50 (97,5%) больных с СОАГС и 23 (47,5%) пациентов контрольной группы. Так, при анализе индекса ночного снижения (ИНС) АД 48 (92,5%) пациентов основной и 23 (47,5%) пациентов контрольной группы были отнесены к группе с недостаточным ночным снижением АД (ИНС<10%; "non-dippers"), в группе СОАГС было 3 (5,7%) больных с отрицательным значением ИНС ("night-pickers").

Также у 45 (87,5%) пациентов основной группы и 31 (65,0%) пациента контрольной группы выявлена повышенная вариабельность АД, т.е. величина среднего квадратичного отклонения (СКО) превысила днем для САД 15 мм рт. ст. и для ДАД 13 мм рт. ст., а СКО ночью – 14 и 11 мм рт. ст. соответственно. При этом у пациентов с СОАГС значительно чаще выявлялась повышенная вариабельность ДАД в течение дня и ночи ( $\chi^2=13,872$ ,  $p=0,0002$ ), а именно у 44 (85,0%) пациентов с СОАГС и 5 (10,4%) пациентов контрольной группы.

Показатели "офисных" измерений АД и параметры суточного мониторинга АД значимо не различались у мужчин и женщин, у больных контрольной группы с различным типом ожирения (андроидным и гиноидным).

При корреляционном анализе у больных с СОАГС выявлена связь между индексом апноэ/гипопноэ и средним ДАД за сутки ( $r=0,365$ ,  $p=0,01$ ), за день ( $r=0,333$ ,  $p=0,04$ ) и за ночь ( $r=0,862$ ,  $p=0,0001$ ).

При проведении множественного регрессионного анализа с использованием возраста, массы тела, ИМТ, ОТ и индекса апноэ/гипопноэ в качестве независимых переменных было установлено, что уровень ДАД в ночные часы по данным суточного мониторинга АД у больных с СОАГС в основном определялся значением индекса апноэ/гипопноэ ( $\beta=0,350$ ,  $p=0,002$ ), и не зависел от возраста ( $\beta=0,111$ ,  $p=0,5$ ), массы тела ( $\beta=0,062$ ,  $p=0,8$ ), ИМТ ( $\beta=0,087$ ,  $p=0,6$ ) и ОТ ( $\beta=0,187$ ,  $p=0,2$ ) этих пациентов ( $R^2=0,425$ ,  $F=11,09$ ,  $p=0,004$ ).

По данным некоторых исследований [16,17], максимальные значения АД у больных СОАГС регистрируются в ранние утренние часы, поэтому отдельно были проанализированы показания АД с 6 до 10 часов утра. У больных с нарушениями дыхания во время сна уровень как САД, так и ДАД в этот период был выше по сравнению с контрольной группой ( $163,4\pm 7,1$ ,  $152,1\pm 6,9$  и  $99,4\pm 7,0$ ,  $92,9\pm 2,8$  соответственно), и была выявлена положительная корреляция этих показателей с индексом апноэ/гипопноэ ( $r=0,899$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,829$ ,  $p<0,001$  соответственно).

По данным R.Grunstein и соавт., предикторами уровня САД и ДАД в утренние часы наряду с индексом апноэ/гипопноэ также являются возраст и ОТ [16]. Поэтому при проведении множественного регрессионного анализа в качестве независимых переменных были использованы индекс апноэ/гипопноэ, возраст, масса тела и ОТ этих больных. Однако результаты показали, что именно индекс апноэ/гипопноэ является предиктором как величины САД в утренние часы у больных с СОАГС ( $\beta=0,844$ ,  $p=0,0001$ ), так и величины ДАД ( $\beta=0,825$ ,  $p=0,0001$ ).

У больных с нарушениями дыхания во время сна выявлена связь между индексом апноэ/гипопноэ и повышением вариабельности САД в течение дня и ночи ( $r=0,600$ ,  $p=0,005$  и  $r=0,397$ ,  $p=0,03$  соответственно) и ДАД в течение ночи ( $r=0,383$ ,  $p=0,04$ ). У больных контрольной группы вариабельность САД в течение дня

была связана только с возрастом пациентов ( $r=0,629$ ,  $p=0,02$ ).

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии преимущественно абдоминального типа ожирения у больных с СОАГС, причем как у мужчин, так и у женщин. Это согласуется с некоторыми данными литературы, свидетельствующими об ассоциации индекса апноэ/гипопноэ преимущественно с ОТ, ОШ и количеством висцерального и подкожного жира в области живота [16, 18, 19] и в то же время не противоречит результатам популяционных исследований о большей массе тела и ИМТ этих больных и зависимости индекса апноэ/гипопноэ именно от этих показателей [15, 20], так как, с одной стороны, в этих исследованиях не производилась оценка характера распределения жира, а с другой – ОТ и ОШ, по нашим данным, зависят не только от тяжести СОАГС, но и от массы тела пациентов.

Особого внимания заслуживает выявленная в настоящем исследовании связь индекса апноэ/гипопноэ с ОШ у пациентов с нарушениями дыхания во сне, так как предикторная роль этого показателя широко дискутируется в литературе. Считается, что повышенное отложение жира в области шеи способствует сдавлению верхних дыхательных путей и развитию апноэ во время сна, и в то же время снижение массы тела ассоциировано с уменьшением способности верхних дыхательных путей к коллапсу [8]. При магнитно-резонансной томографии было показано, что у больных с СОАГС даже при нормальной массе тела отмечается повышенное количество жировой ткани около верхних дыхательных путей по сравнению с больными ожирением без нарушений дыхания [21]. В то же время в других исследованиях индекс апноэ/гипопноэ коррелировал с ИМТ и количеством висцерального жира, а связи с количеством парафарингеальной клетчатки и толщиной подкожной жировой клетчатки в области шеи получено не было [22]. Такая противоречивость результатов, возможно, связана, с одной стороны, с особенностями выборок в исследованиях, а с другой стороны, с наличием тесной корреляции между ОШ и ОТ, установленной в настоящем исследовании и в свою очередь их зависимости как от массы тела, так и от степени тяжести апноэ. Преимущественное увеличение как ОТ, так и ОШ отражает центральный характер распределения жира. При этом полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение количества подкожной жировой клетчатки в области шеи является важным звеном патогенеза нарушений дыхания во время сна у больных с ожирением.

В то время как наличие туловищного ожирения повышает риск развития нарушений дыхания во время сна, обструктивное апноэ также способствует увеличению массы тела и развитию ожирения. Результаты настоящего исследования показали, что больные с СОАГС, при сопоставимой массе тела и ИМТ, характеризовались более высокими показателями ОТ и ОШ по сравнению с подгруппой больных без нарушения дыхания во сне с таким же типом ожирения. Индекс апноэ/гипопноэ совместно с массой тела являлся независимым предиктором ОТ и ОШ, а ОШ в свою очередь – независимым предиктором индекса апноэ/гипопноэ у этих пациентов. В то же время в контрольной группе (независимо от типа ожирения) эти показатели в основном определялись массой тела пациентов.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что нарушения дыхания во сне ассоциированы с наличием и большей выраженностью абдоминального ожирения. Так как именно центральный характер

распределения жира связывают с развитием метаболического сердечно-сосудистого синдрома [23–26], то больных с СОАГС можно отнести к группе высокого риска развития метаболических нарушений.

По результатам настоящего исследования больные с СОАГС характеризовались более высокими показателями АД по данным суточного мониторирования АД, при этом как в ночные, так и в дневные часы, что согласуется с результатами других исследований [27–30]. При этом обращала на себя внимание ассоциация индекса апноэ/гипопноэ именно с показателями ДАД, более того, тяжесть СОАГС определяла его величину в ночные часы. Известно, что повышение ДАД увеличивает риск развития инсульта и ИБС [31]. В дополнение к этому отсутствие адекватного снижения ДАД ночью, выявленное в настоящем исследовании, возможно, имеет ту же прогностическую значимость у этих больных, что и у пациентов с артериальной гипертензией, следовательно, теоретически может повышать относительный риск развития инсульта на 40%, а ИБС – примерно на 15% [31, 32]. Возможно, этим объясняется большая частота встречаемости этих состояний по данным популяционных исследований у пациентов с нарушениями дыхания во сне.

Установлено, что изменение суточного профиля АД ассоциировано с поражением органов-мишеней в общем и с развитием гипертрофии левого желудочка в частности. Гипертрофия левого желудочка является одним из независимых предикторов развития ССЗ и осложнений у больных артериальной гипертензией [33]. По результатам нашего исследования, больные с СОАГС в большинстве случаев характеризовались отсутствием адекватного снижения АД ночью, среди них также были больные с повышением АД в ночные часы. Кроме того, у всех больных с СОАГС показатели "нагрузки давлением", т.е. доля изменений АД выше пороговых значений превышала 50%. В исследовании E.Grossman и соавт. было показано, что развитие гипертрофии левого желудочка наблюдается у всех больных артериальной гипертензией при индексе "нагрузки давлением" более 50%, а степень ночного снижения АД находилась в обратной зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка. И хотя данные о наличии гипертрофии левого желудочка у больных с СОАГС крайне немногочисленны, в одном из исследований было продемонстрировано, что у больных с нарушением дыхания даже при нормальных значениях АД чаще выявляется гипертрофия левого желудочка [34]. В настоящем исследовании больные с нарушениями дыхания во сне характеризовались повышенной вариабельностью как САД, так и ДАД, а вариабельность АД является важным фактором риска и ассоциирована с поражением органов-мишеней [32, 35].

Таким образом, у больных с СОАГС в большинстве случаев диагностируется андронидный тип ожирения. При этом при сопоставимой массе тела и ИМТ ОТ и ОШ у больных с СОАГС больше, чем у больных без нарушений дыхания во сне. Особенности артериальной гипертензии у больных с нарушениями дыхания во сне являются повышение преимущественно ДАД как в ночные, так и дневные часы, более высокий уровень САД и ДАД в ранние утренние часы, показатели нагрузки АД в ночные часы и нарушения циркадного ритма АД с отсутствием его адекватного снижения ночью. Выявленные особенности антропометрических параметров и артериальной гипертензии позволяют отнести пациентов с СОАГС к группе высокого риска развития как метаболических нарушений, так и ССЗ и их осложнений.

#### Литература

1. Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–65.
2. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ et al. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–14.
3. Milleron O, Pilliere R et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–34.
4. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154 (15): 1705–11.
5. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 1; 165 (9): 1217–39.
6. Peppard PE, Young T et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–21.
7. Smith PL, Gold AR, Meyers DA et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103: 850–5.
8. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494–8.
9. Phillips BG, Hisei TM, Kato M et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17: 1297–300.
10. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol* 2000; 279: H234–H237.
11. Chin K, Shimizu K, Nakamura T et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706–12.
12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shabar E et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–36.
13. Peppard JC, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 284: 3015–21.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Papanicolaou DA et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; Mar; 85 (3): 1151–8.
15. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged men. *Thorax* 1993; 46: 85–90.
16. Grunstein RR, Wilcox I, Yang T et al. Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1993; 17: 533–40.
17. Wilcox I, Collins FL, Grunstein RR et al. Relationship between chemosensitivity, obesity and blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Blood Press* 1994 Mar; 3 (1–2): 47–54.
18. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnoea. *Chest* 1993 May; 103 (5): 1336–42.
19. Strobl KP, Norak RD, Singer W et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994; 17: 614–8.
20. Obayon MM, Guilleminault C, Pairet T et al. An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the Sleep-EVA system. *Sleep* 1997 Dec; 20 (12): 1086–92.
21. Mortimore II, Marshall I et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (1): 280–3.
22. Schaefer H, Paulleit D, Sudhop T et al. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002 Sep; 122 (3): 774–8.
23. Larsson B, Svansudd K et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: a 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401–4.
24. Poullet MC, Despres JP et al. Visceral obesity in man: association with central obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1992; 17: 826–34.
25. Kissebah AH, Krakover GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761–811.
26. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 291–320.
27. Hoffstein V, Rubinstein I, Mateika S et al. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 1988; 2: 992–4.
28. Carlson J, Davies R et al. and Working Group on OSA and Hypertension. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation. What is the relationship? *Blood Pressure* 1993; 2: 166–82.
29. Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746–52.
30. Larie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *British Medical Journal* 2000; 320 (7233): 479–82.
31. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in the epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
32. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–36.
33. Lery D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990 Dec 13; 323 (24): 1706–7.
34. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941–6.
35. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–7.