

На правах рукописи

ЗВАРТАУ
Надежда Эдвиновна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ,
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СИНДРОМОМ
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ ВО СНЕ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2005

Работа выполнена в ФГУ «Научно-исследовательский институт кардиологии имени В.А. Алмазова» Росздрава.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Александра Олеговна Конради.

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Хирманов,
доктор медицинских наук Елена Ивановна Баранова.

Ведущее учреждение: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

Защита состоится «_____» _____ 2005 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.054.01 при ФГУ «Научно-исследовательский институт кардиологии имени В.А. Алмазова» Росздрава (194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «_____» _____ 2005 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

А.О. Недошивин

2006-4

2251452

27661

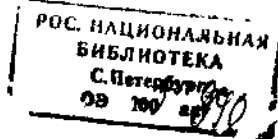
- 3 -

Актуальность проблемы. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Roux F. et al., 2000). Однако патогенетические механизмы, связывающие нарушения дыхания во время сна и сердечно-сосудистую патологию (развитие артериальной гипертензии (АГ), метаболических нарушений, усугубление проявлений ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца) изучены недостаточно. Прежде всего, имеются общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и СОАГС, такие как избыточная масса тела, средний возраст, мужской пол, курение. При этом данные литературы о взаимосвязи СОАГС и факторов риска, объединенных в понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома, крайне противоречивы. Кроме того, основным лимитирующим фактором проводимых ранее исследований является изучение изолированных компонентов метаболического синдрома у больных с СОАГС, без учета всего комплекса его проявлений.

Так, остаются неясными механизмы взаимодействия ожирения и СОАГС. С одной стороны, нарушения дыхания во время сна чаще встречаются у больных с ожирением и избыточной массой тела. С другой стороны, многочисленные исследования свидетельствуют о большей степени ожирения и скорости прибавки массы тела у больных с СОАГС (Vgontzas A.N. et al., 1994; Peppard P.E. et al., 2000; Young T. et al., 2002). Известно, что для ожирения характерно состояние лептинорезистентности. По данным некоторых исследований, наличие нарушений дыхания во сне ассоциировалось с более чем двукратным повышением уровня лептина в сыворотке крови у пациентов мужского пола с ожирением (Phillips B.G. et al., 2000), что не нашло подтверждения в других работах (Ip M. et al., 2000; Schafer H. et al., 2002).

Результаты проспективного исследования, в котором принимали участие больные с привычным храпом (клиническим маркером нарушений дыхания во время сна), показали, что его присутствие ассоциировано с более чем двукратным увеличением риска развития сахарного диабета 2 типа за 10 лет вне зависимости от наличия ожирения (Mary S.M. et al., 2002). В другом исследовании было показано, что чувствительность к инсулину у больных с ожирением в большей степени определяется степенью самого ожирения и в меньшей степени наличием СОАГС (Harsch I.A. et al., 2004).

На сегодняшний день не вызывает сомнения участие нарушений дыхания во время сна в развитии АГ (Nieto F.J. et al., 2000; Peker Y. et al., 2002; Peppard P.E. et al., 2002). Более чем у 50 % больных с обструктивным



апноэ регистрируется повышенное артериальное давление (АД) и до 70% случаев резистентной к терапии АГ можно объяснить наличием у этих больных не диагностированных нарушений дыхания во время сна. Однако недостаточно изучены механизмы, приводящие к повышению АД у пациентов с ожирением и СОАГС, особенно с учетом более высокого АД у этих больных по сравнению с больными с изолированным ожирением. Считается, что повышение АД у больных с СОАГС происходит за счет активации симпатической нервной системы (СНС) вследствие эпизодов гипоксии во сне (Somers V.K. et al., 1995), что также рассматривается в качестве основного механизма развития АГ при ожирении, хотя в последнем случае объясняется преимущественным увеличением симпатической импульсации к почкам (Vaz M. et al., 1997; Rumantir M.S. et al., 1999). Не исключается участие и других нейрогуморальных систем в повышении АД у пациентов с нарушениями дыхания во сне. В последнее время широко обсуждается участие в патогенезе развития гипертензии эндогенных натрийуретических факторов, и особенно маринобуфагенина, избирательно воздействующего на Na/K АТФ-азу почечных канальцев. Установлена тесная связь между секрецией маринобуфагенина и гипоксией, активацией СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, продемонстрированы его вазоконстрикторные свойства (Bagrov A.Y. et al., 1995; Fedorova O.V. et al., 2001), однако данные по этой проблеме у больных ожирением и СОАГС крайне немногочисленны.

Результаты поиска генетических факторов, обуславливающих особенности метаболических нарушений и АГ при СОАГС также неоднозначны. Конкретные генетические детерминанты как развития СОАГС, так и его связи с гемодинамическими и метаболическими показателями не определены и ведется их активный поиск. В некоторых исследованиях показана большая частота встречаемости аллеля I гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных с СОАГС, при этом АД у больных с этим генотипом было наиболее высоким (Li Y. et al., 2004). Описана большая частота epsilon 4 аллеля гена Аполилопротеина E у больных с СОАГС, однако не проведено достаточного анализа ассоциаций с клиническими данными (Gottlieb D.J. et al., 2004).

Таким образом, представляется актуальной комплексная оценка метаболических и гемодинамических параметров у больных с ожирением и СОАГС, также как и поиск новых патофизиологических и молекулярно генетических механизмов, ответственных за взаимосвязь данных патологических состояний.

Цель исследования. Определить участие синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна в развитии гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных изменений у больных с ожирением и артериальной гипертензией.

Задачи исследования.

1. Выявить особенности компонентов метаболического сердечно-сосудистого синдрома у больных с ожирением, артериальной гипертензией и обструктивным апноэ/гипопноэ во время сна.

2. Оценить состояние нейрогуморальной регуляции у больных с ожирением, артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия нарушений дыхания во время сна.

3. Изучить молекулярно-генетические факторы, обуславливающие особенности метаболического профиля и нейрогуморальной регуляции у больных с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Больные с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне характеризуются более выраженными изменениями основных компонентов метаболического сердечно-сосудистого синдрома, по сравнению с сопоставимыми по полу, возрасту и массе тела пациентами без нарушений дыхания во сне.

Более выраженное повышение активности симпатической нервной системы, уровня лептина в сыворотке крови и суточной экскреции маринобуфагина с мочой у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна вносят свой вклад в развитие метаболических изменений и артериальной гипертензии.

У пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна повышение диастолического артериального давления, суточная экскреция маринобуфагина и альбуминов с мочой ассоциированы с I/D полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента.

Научная новизна. Выявлена ассоциация СОАГС с основными компонентами метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Установлено, что больные с СОАГС характеризуются большей степенью выраженности андронидное ожирения, по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне, а уровень инсулина в плазме крови и маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, мочевой кислоты) нарастают с увеличением степени тяжести СОАГС.

Показано, что полиморфизм гена Аполипопротеина Е не влияет на показатели липидного обмена у больных с ожирением, АГ и СОАГС.

Определены основные особенности АГ у пациентов с нарушениями дыхания во сне: повышение преимущественно диастолического АД, более высокий уровень систолического и диастолического АД в ранние утренние часы и показателей нагрузки АД в ночные часы, отсутствие адекватного снижения АД ночью.

Показано, что пациенты с СОАГС характеризуются более значимым повышением активности СНС, уровня лептина в сыворотке крови и суточной экскреции маринобуфагенина с мочой по сравнению с больными без нарушений дыхания во сне. Выявлена связь маринобуфагенина с повышением диастолического АД у пациентов с СОАГС.

Установлено, что у пациентов с нарушениями дыхания во сне носительство аллеля I гена АПФ ассоциировано с более выраженным повышением АД и суточной экскрецией маринобуфагенина с мочой, в то время как носительство аллеля D гена АПФ – с большей частотой выявления и выраженностью микроальбуминурии.

Практическая значимость работы. Установлено, что наличие СОАГС у больных с ожирением ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного, липидного обменов, провоспалительным состоянием, повышением преимущественно диастолического АД в течение суток, показателей нагрузки давлением в ночные часы и отсутствием адекватного снижения АД ночью. Выявленные особенности основных компонентов метаболического сердечно-сосудистого синдрома позволяют отнести больных с нарушениями дыхания во сне к группе пациентов, имеющих больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Выявленные патогенетические механизмы развития метаболических изменений и артериальной гипертензии у больных с СОАГС дают основание рекомендовать специфическую терапию нарушений дыхания во сне в комплексном лечении больных с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом и обструктивным апноэ/гипопноэ во время сна.

Апробация и внедрение результатов исследования. Материалы выполненного исследования представлены в виде докладов на Конгрессе кардиологов стран СНГ (Санкт-Петербург, 2003), заседании Санкт-Петербургского кардиологического общества имени Г.Ф. Ланга (2004), научно-практической конференции в рамках медико-социальной акции «Неделя здорового сердца и мозга» (Санкт-Петербург, 2004), XIV Европейском

конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии (Париж, 2004), XV Европейском конгрессе по проблемам артериальной гипертензии (Милан, 2005), международном конгрессе «Артериальная гипертензия: от Н.С. Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2005). По результатам диссертации опубликовано 14 печатных работ.

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГУ «Научно-исследовательский институт кардиологии имени В.А. Алмазова» Росздрава, лечебный процесс городской поликлиники № 56 Фрунзенского района г. Санкт-Петербурга.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов. Работа содержит 13 таблиц и 8 рисунков. Указатель литературы включает 302 источника, из них 13 – отечественных и 289 – иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для работы явились результаты обследования 80 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и АГ, в том числе 55 мужчин (68,7%) и 25 женщин (31,3%) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $51,8 \pm 6,5$ лет). В исследование не включались пациенты с другой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, врожденными и приобретенными факторами, предрасполагающими к возникновению апноэ во время сна и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Антигипертензивную терапию отменяли за 10-14 дней до исследования.

Для диагностики СОАГС выполнялось полисомнографическое исследование при помощи портативной диагностической системы (ПДС) Эмблетта (производство Австралии). Анализ результатов проводился при помощи программы «Sonmologica for Embletta». При этом оценивалось наличие эпизодов апноэ, гипопноэ и рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ (ИА/Г) – сумма событий гипопноэ и апноэ, регистрируемых за час сна. Диагноз обструктивного апноэ/гипопноэ устанавливался при значениях ИА/Г более 5 за час сна. При ИА/Г от 5 до 15/час – диагностировалась легкая степень, при ИА/Г 15-30/час – средняя степень и при ИА/Г более 30/час – тяжелая степень СОАГС.

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной

формуле, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) и их соотношения, определение окружности шеи (ОШ).

Проводилось амбулаторное мониторирование АД с помощью прибора SpaceLabs 90207 (США). Измерения осуществлялись осциллометрическим методом каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут в ночное время.

Определялась концентрация общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, мочевого кислоты и С-реактивного белка в сыворотке крови с помощью реактивов фирмы «Roche» (Швейцария) на биохимическом анализаторе (производство Hitachi Medical Systems, США).

Уровень фибриногена в плазме крови определяли по методу Клауса, используемого для определения гемостатически активного фибриногена.

Уровень инсулина в плазме крови натощак определяли иммуноферментным анализом на микрочастицах (МИФА) – AxSym Insulin.

Концентрация альбумина в суточной моче определялась турбидиметрическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител против человеческого альбумина (производство фирмы Sigma-Aldrich). Детекцию результатов оценивали на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО, Россия).

Состояние нейровегетативной регуляции оценивалось по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в покое и в положении пассивного ортостаза (70°) на поворотном столе по стандартной методике. Использовался аппаратный комплекс Кардио-8, «АПРИ» (Санкт-Петербург).

Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммунорадиометрическим методом с использованием кита Active Human Leptin IRMA DSL-23100i (производство фирмы Diagnostic Systems Laboratories, Inc., США).

Суточную экскрецию маринобуфагенина с мочой определяли по ранее описанному методу (Fedorova O.V. et al., 2002), основанному на конкуренции между иммобилизованным антигеном (МБГ-РНКаза) и маринобуфагенином пробы за ограниченное количество мест связывания на поликлональных кроличьих антителах против маринобуфагенина. Вторичные антитела (1:2,000) (Sigma Chemicals) были помечены европием (Wallac Oy Labeling Kit, Turku, производство Финляндии).

Из генетических факторов определялся I/D полиморфизм гена АПФ и e2,e3,e4 полиморфизм гена Аполипопротеина Е с помощью полимеразной

цепной реакции. ДНК выделяли из лейкоцитов крови фенолхлороформным методом. Амплификация ДНК производилась на термоциклере MJ Research, Inc. При определении I/D полиморфизма гена АПФ использовались праймеры, фланкирующие полиморфный участок в 16-м интроне и праймер, специфичный для I аллеля. Для идентификации полиморфизма гена Аполипопротеина Е использовался рестрикционный анализ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета «Statistica» версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика основной и контрольной группы. По результатам полисомнографического исследования в зависимости от наличия СОАГС было сформировано две исследуемые группы – пациенты с СОАГС (40 человек, из них 30 мужчин и 10 женщин) и пациенты без нарушений дыхания во сне (40 человек, из них 25 мужчин и 15 женщин). Исследуемые группы не различались по возрасту, массе тела, ИМТ. Однако при оценке характера распределения жира у пациентов с нарушениями дыхания во сне в 100% случаев был диагностирован андронидный тип ожирения, при этом ОТ и ОШ были выше, по сравнению с пациентами контрольной группы с таким же типом ожирения ($118,9 \pm 6,4$ и $110,4 \pm 7,6$ см, $p = 0,0002$; $46,3 \pm 6,2$ и $41,4 \pm 4,2$ см, $p = 0,04$, соответственно).

Исследуемые группы не различались по длительности АГ, по уровню систолического и диастолического АД, измеренных «офисным» способом. Однако при суточном мониторинговании АД показатели как систолического, так и диастолического АД у больных с нарушением дыхания во сне были выше, по сравнению с пациентами без обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (табл.).

Показатели углеводного и липидного обмена. У больных с СОАГС уровень инсулина в плазме крови натощак был выше по сравнению с контрольной группой ($25,8 \pm 6,3$ и $15,7 \pm 6,9$ мкЕд/мл, соответственно; $p = 0,001$), и обращала на себя внимание тенденция к более высокому уровню глюкозы ($6,4 \pm 0,4$ и $6,3 \pm 0,8$ ммоль/л, соответственно; $p = 0,07$). При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что уровень инсулина в плазме крови тем выше, чем больше тяжесть СОАГС ($KW = 10,2$, $p = 0,002$).

Таблица

**Параметры суточного мониторинга артериального давления
в зависимости от наличия или отсутствия СОАГС**

Показатели	Больные с СОАГС (n=40)	Больные без СОАГС (n=40)
АДс, «офисное», мм рт. ст.	159,9±7,4	158,3±8,6
АДд, «офисное», мм рт. ст.	98,2±7,2	95,9±8,4
АДс, среднесуточное, мм рт. ст.	154,6±14,1**	144,9±10,4
АДд, среднесуточное, мм рт. ст.	96,7±6,8***	88,1±4,9
АДс, среднедневное, мм рт. ст.	157,3±14,7	151,6±10,7
АДд, среднедневное, мм рт. ст.	97,8±6,9*	94,0±4,8
АДс, средненочное, мм рт. ст.	159,9±14,6**	138,1±10,9
АДд, средненочное, мм рт. ст.	95,6±6,9***	82,1±5,7
Индекс ночного снижения АДс, %	6,6±3,3*	8,9±3,4
Индекс ночного снижения АДд, %	6,3±1,8**	12,7±3,9
Индекс «нагрузки» АДс за сутки, %	63,2±17,2	59,1±14,5
Индекс «нагрузки» АДс за день, %	59,1±8,5	62,2±16,8
Индекс «нагрузки» АДс за ночь, %	65,0±4,5	60,6±23,0
Индекс «нагрузки» АДд за сутки, %	63,5±15,1	51,1±18,3
Индекс «нагрузки» АДд за день, %	61,3±6,8*	49,2±16,5
Индекс «нагрузки» АДд за ночь, %	68,9±4,5**	48,6±27,2

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

В группе больных с нарушением дыхания во время сна уровень глюкозы возрастал с увеличением массы тела ($r=0,759$, $p < 0,0001$) и ОТ ($r=0,734$, $p=0,0001$), а уровень инсулина был связан с индексом апноэ/типноэ ($r=0,813$, $p < 0,00001$), ОТ ($r=0,359$, $p=0,01$). У больных контрольной группы с андронидным ожирением уровни глюкозы и инсулина коррелировали с ОТ ($r=0,697$, $p < 0,01$; $r=0,495$, $p < 0,01$, соответственно). У больных контрольной группы с гиноидным типом ожирения уровень инсулина был связан с ИМТ ($r=0,652$, $p < 0,05$).

В настоящем исследовании не было выявлено различий в средних значениях показателей липидного обмена у больных СОАГС и пациентов без нарушений дыхания во время сна с андронидным и гиноидным типом ожирения. Однако, у больных с СОАГС, по сравнению с контрольной группой, чаще встречалось повышение уровня триглицеридов более 1,8 ммоль/л ($\chi^2=3,81$, $p=0,05$), а именно у 25 (62,5%) пациентов с нарушениями дыхания во сне и у 11 (27,5%) пациентов контрольной группы. Повыш-

шение уровня холестерина ЛПНП более 3,36 ммоль/л было выявлено у 13 (32,5%) пациентов основной и 10 (25,0%) пациентов контрольной группы, а понижение уровня холестерина ЛПВП ниже 1,55 ммоль/л у 36 (90,0%) и 26 (65,0%) пациентов.

Маркеры воспалительного процесса и микроальбуминурия. У больных с СОАГС уровень С-реактивного белка, фибриногена и мочевой кислоты был выше по сравнению с контрольной группой ($13,0 \pm 7,1$ и $7,0 \pm 6,5$ мг/л, $p=0,02$; $3,1 \pm 0,9$ и $2,7 \pm 0,8$ г/л, $p=0,04$; $0,465 \pm 0,1$ и $0,355 \pm 0,2$ ммоль/л, $p=0,05$, соответственно). При этом изменения этих показателей у пациентов с нарушением дыхания во сне ассоциировались с индексом апноэ/гипопноэ ($r=0,705$, $p=0,02$; $r=0,389$, $p=0,02$; $r=0,616$, $p=0,02$, соответственно). У больных с СОАГС микроальбуминурия выявлялась чаще по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,23$, $p=0,04$) и была диагностирована у 30 (75%) пациентов с СОАГС и у 17 (42,5%) пациентов без нарушений дыхания во сне, хотя различий в средних значениях между группами получено не было ($109,5 \pm 68,9$ и $67,9 \pm 26,5$ мг/сутки, соответственно; $p=0,1$).

Результаты оценки состояния нейрогуморальной регуляции. По данным вариабельности сердечного ритма в покое, у пациентов с СОАГС значения низкочастотного компонента спектра и симпатовагального индекса, в большей степени отражающих активность симпатической нервной системы, были выше, по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне ($317,8 \pm 34,8$ и $251,3 \pm 23,0$ мс², $p=0,0001$; $2,5 \pm 0,8$ и $1,9 \pm 0,5$, $p=0,01$, соответственно). При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что значение низкочастотного компонента спектра возрастает с увеличением тяжести обструктивного апноэ/гипопноэ во сне ($KW=13,17$, $p=0,001$).

При проведении пассивной ортостатической пробы ни в одной из групп прироста в значении симпатовагального индекса не отмечалось, наоборот, наблюдалась тенденция к его уменьшению.

При оценке связи с другими компонентами метаболического синдрома, у пациентов с СОАГС установлена ассоциация низкочастотного компонента спектра с уровнем инсулина в плазме крови, уровнем С-реактивного белка ($r=0,422$, $p=0,001$; $r=0,388$, $p=0,02$, соответственно), а также параметрами суточного мониторирования АД: среднесуточным и средненочным систолическим АД ($r=0,301$, $p=0,05$; $r=0,387$, $p=0,01$, соответственно) и среднесуточным, среднедневным и средненочным диастолическим АД ($r=0,432$, $p=0,001$; $r=0,322$, $p=0,03$; $r=0,403$, $p=0,001$, соответственно). Симпатовагальный индекс у больных с СОАГС коррелировал с

индексом апноэ/гипопноэ и показателями как систолического, так и диастолического АД в утренние часы ($r=0,590$, $p<0,001$; $r=0,538$, $p<0,001$; $r=0,613$, $p<0,001$, соответственно).

Уровень лептина в сыворотке крови был выше у больных с СОАГС по сравнению с контрольной группой ($36,6\pm 9,4$ и $23,3\pm 7,7$ нг/мл, соответственно; $p=0,01$). При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что уровень лептина в сыворотке крови повышается с увеличением тяжести обструктивного апноэ/гипопноэ во сне ($KW=13,17$, $p=0,001$). При разделении на подгруппы по степени ожирения различий в уровне лептина у пациентов с СОАГС получено не было ($KW=5,7$, $p=0,08$).

При корреляционном анализе у пациентов с СОАГС установлена связь уровня лептина с индексом апноэ/гипопноэ ($r=0,475$, $p<0,0001$), с ИМТ ($r=0,462$, $p=0,0002$), с уровнем инсулина в плазме крови ($r=0,304$, $p=0,05$), уровнем С-реактивного белка ($r=0,613$, $p=0,003$), с показателями среднесуточного и среднедневного систолического АД ($r=0,425$, $p=0,02$; $r=0,366$, $p=0,05$, соответственно). Также обращала на себя внимание связь уровня лептина со значением низкочастотного компонента спектра при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма в покое у больных с нарушением дыхания во сне ($r=0,506$, $p=0,001$).

У пациентов с СОАГС суточная экскреция маринобуфагенина с мочой была выше, по сравнению с пациентами контрольной группы ($0,845\pm 0,3$ и $0,336\pm 0,1$ нмоль/сутки, соответственно; $p<0,00001$). При этом суточная экскреция маринобуфагенина с мочой повышалась с увеличением тяжести СОАГС ($KW=21,7$, $p<0,00001$) и максимальные значения уровня маринобуфагенина наблюдались именно у пациентов с тяжелыми нарушениями дыхания во сне.

При корреляционном анализе в группе пациентов с нарушением дыхания во сне установлена связь суточной экскреции маринобуфагенина с мочой с индексом апноэ/гипопноэ ($r=0,701$, $p=0,00002$), со значением низкочастотного компонента спектра и симпатовагального индекса в покое ($r=0,493$, $p=0,007$; $r=0,410$, $p=0,03$, соответственно). Также у пациентов с СОАГС установлена связь маринобуфагенина с уровнем лептина в сыворотке крови ($r=0,442$, $p=0,03$), уровнем инсулина в плазме крови ($r=0,365$, $p=0,04$) и параметрами суточного мониторирования АД: среднесуточным систолическим АД ($r=0,411$, $p=0,05$), среднесуточным, среднедневным и средненочным диастолическим АД ($r=0,706$, $p=0,008$; $r=0,480$, $p=0,03$; $r=0,600$, $p=0,01$, соответственно).

Вклад генетических факторов в развитие метаболических изменений и артериальной гипертензии у пациентов с СОАГС. I/D полиморфизм гена АПФ был определен у 37 пациентов в группе СОАГС и 35 пациентов контрольной группы. Гомозиготами по аллелю D (генотип DD) были 5 (13,5%) больных с СОАГС и 7 (20,0%) больных контрольной группы (20,0%); гетерозиготами (генотип ID) – 13 (35,1%) и 20 (57,1%) пациентов, соответственно; гомозиготами по аллелю I (генотип II) – 19 (51,4%) и 8 (22,9%) пациентов, соответственно. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вейнберга.

Достоверных различий по встречаемости аллелей I и D между исследуемыми группами получено не было, также как и в подгруппах по степени тяжести СОАГС. Метаболические показатели и уровень АД значительно не различались у больных с нарушением дыхания во сне с различным I/D полиморфизмом гена АПФ. Однако суточная экскреция маринобуфагенина с мочой была выше у пациентов с СОАГС и I аллелем в генотипе, особенно у пациентов с генотипом II (рис.)

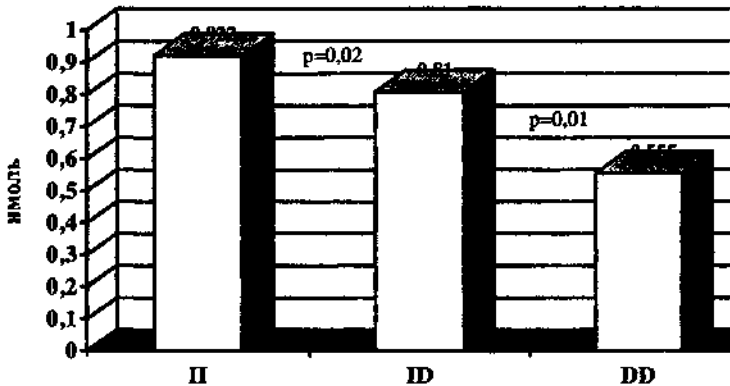


Рис. Суточная экскреция маринобуфагенина с мочой у пациентов с СОАГС в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ

При сравнении исследуемых показателей у пациентов с СОАГС и контрольной группы с одинаковым генотипом гена АПФ было установлено, что уровень АД различается только в подгруппах с наличием аллеля I в генотипе. Так, пациенты с СОАГС и генотипом II характеризовались более высоким уровнем среднесуточного систолического (165,1±8,2 и 152,4±5,2 мм рт. ст., соответственно, p=0,01) и диастолического АД (96,5±7,6 и

88,8±3,9 мм рт. ст., соответственно; $p=0,02$), средненочного диастолического АД (93,7±7,9 и 82,4±4,9 мм рт. ст., соответственно; $p=0,03$), а также более низкими значениями индекса ночного снижения диастолического АД (5,6±3,5 и 13,4±3,9 %, соответственно; $p=0,01$), по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне с таким же генотипом. У больных с СОАГС с генотипом ID наблюдались более высокий уровень среднесуточного и среднедневного диастолического АД (94,2 и 82,3 мм рт. ст., $p=0,001$; 96,3 и 90,2 мм рт. ст., $p=0,003$, соответственно), а также более высокие показатели нагрузки диастолическим АД за сутки и за ночь (64,1±3,3 и 48,4±6,9 %, $p=0,001$; 72,4±6,9 и 45,3±7,9 %, $p=0,002$, соответственно), по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне с таким же генотипом. У пациентов с СОАГС и генотипом DD частота выявления микроальбуминурии была выше по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне с таким же генотипом ($\chi^2=7,65$, $p=0,005$).

e2, e3, e4 полиморфизм гена Аполипопротеина E был определен у 37 пациентов в группе СОАГС и 35 пациентов контрольной группы. Гомозиготами по аллелю e3 (генотип e3e3) были 27 (73,0%) пациентов с СОАГС и 26 (74,3%) пациентов контрольной группы; гомозиготами по аллелю e2 (генотип e2e2) – 1 (2,7%) и 1 (2,8%), соответственно; генотип e3e4 имели 7 (18,9%) и 5 (14,3%) больных, соответственно; генотип e2e3 имели 1 (2,7%) и 3 (8,6%) больных, соответственно; генотип e2e4 был определен у 1 (2,7%) больного в группе СОАГС. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вейнберга.

Поскольку наличие аллеля e4 в генотипе связывают с увеличением риска ишемической болезни сердца, мы разделили пациентов на подгруппы в зависимости от наличия в генотипе этого аллеля. Однако ни большей частоты e4 аллеля гена аполипопротеина E у пациентов с нарушениями дыхания во сне, ни различий в средних значениях показателей или встречаемости различных нарушений липидного обмена у пациентов с СОАГС и контрольной группы в зависимости от наличия или отсутствия e4 аллеля в генотипе установлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Для больных с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне характерно отложение жира по андроидному типу с увеличением окружности талии и шеи.

2. Особенности артериальной гипертензии у больных с нарушениями дыхания во сне являются повышение преимущественно диастолического артериального давления, как в ночные, так и дневные часы, более высокий уровень систолического и диастолического артериального давления в ранние утренние часы и нарушения циркадного ритма артериального давления с отсутствием его адекватного снижения ночью.

3. Уровень глюкозы и инсулина натощак выше у больных с обструктивным апноэ/гипопноэ по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне, при этом уровень инсулина тем выше, чем больше тяжесть апноэ.

4. При синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ во сне наблюдается гипертриглицеридемия, увеличение количества ЛПНП и уменьшение количества ЛПВП. Изменения показателей липидного обмена у больных с ожирением, артериальной гипертензией и обструктивным апноэ/гипопноэ во сне не зависят от генотипа гена Аполипопротеина Е.

5. Больные с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ характеризуются более значимым повышением маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фибриноген и мочевая кислота, по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне. Выраженность повышения этих показателей тем больше, чем выше степень тяжести апноэ. У больных с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне чаще выявляется микроальбуминурия, особенно при DD генотипе гена ангиотензинпревращающего фермента.

6. У пациентов с нарушениями дыхания во сне наблюдается более значимое повышение активности симпатической нервной системы по сравнению с больными без обструктивного апноэ/гипопноэ. Повышение активности симпатической нервной системы у этих больных ассоциировано с индексом апноэ/гипопноэ, гемодинамическими параметрами, уровнем инсулина, С-реактивного белка и суточной экскрецией маринобуфагенина с мочой.

7. Уровень лептина в сыворотке крови у больных с обструктивным апноэ/гипопноэ во сне выше по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне, при этом его значение увеличивается с повышением тяжести апноэ. Уровень лептина в сыворотке крови у больных с обструктивным апноэ/гипопноэ ассоциирован со среднесуточным и среднедневным систолическим артериальным давлением, повышением активности симпатической нервной системы, уровнем инсулина и С-реактивного белка.

8. Больные с нарушениями дыхания во сне характеризуются более высокой суточной экскрецией маринобуфагенина с мочой, выраженность

которой тесно связана с индексом апноэ/гипопноэ, что сопровождается повышением преимущественно диастолического артериального давления и активацией симпатической нервной системы.

9. Носительство аллеля I гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с нарушениями дыхания во сне ассоциировано с более высоким уровнем систолического и диастолического артериального давления как по данным «офисных» измерений, так и по данным суточного мониторирования артериального давления, а также более высокой суточной экскрецией маринобуфагенина с мочой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с артериальной гипертензией и ожирением даже при отсутствии жалоб на дневную сонливость, склонность к дальнейшей прибавке массы тела, абдоминальный тип ожирения, повышение преимущественно диастолического АД и нарушение циркадного ритма АД с отсутствием его адекватного снижения в ночные часы, позволяют заподозрить наличие сопутствующих нарушений дыхания во сне. Таким пациентам необходимо проведение полисомнографического исследования с целью диагностики синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, так как его наличие ассоциировано с более значимым повышением артериального давления, нарушениями углеводного и липидного обмена, провоспалительным состоянием. При выявлении нарушений дыхания во сне целесообразно рекомендовать назначение специфического патогенетического лечения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, что приведет к снижению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у этой категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ротарь О.П., Свириев Ю.В., Конради А.О., Виллевалде С.В., Емельянов И.В., Звартау Н.Э., Меркулова Н.К., Шаварова Е.К., Сухина М.В., Новик Е.В., Калинин А.Л. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. – 2004. – Т. II, №1. – С.91-95.

2. Меркулова Н.К., Ротарь О.П., Свириев Ю.В., Сухина М.В., Новик Е.В., Емельянов И.В., Виллевалде С.В., Звартау Н.Э., Конради А.О., Калинин А.Л. Экскреция с мочой метанефринов у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. – 2004. – Т. II, №1. – С. 176.

3. Ротарь О.П., Свирияев Ю.В., Сухина М.В., Новик Е.В., Емельянов И.В., Виллевальде С.В., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. – 2004. – Т. II, №1. – С. 176.

4. Ротарь О.П., Свирияев Ю.В., Сухина М.В., Новик Е.В., Емельянов И.В., Виллевальде С.В., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Показатели суточного мониторирования артериального давления и эхокардиографии у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Кардиоваскулярная терапия и профилактика/Материалы Российского конгресса кардиологов. – 2004. – Т.3, №4. – С.423.

5. Свирияев Ю.В., Меркулова Н.К., Ротарь О.П., Сухина М.В., Новик Е.В., Емельянов И.В., Виллевальде С.В., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Сравнительный анализ некоторых параметров метаболизма у больных артериальной гипертензией с наличием синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Кардиоваскулярная терапия и профилактика/Материалы Российского конгресса кардиологов. – 2004. – Т.3, №4. – С.441.

6. Sviryaev Y.V., Zvartau N.E., Conrady A.O., Emelyanov I.V., Rotar O.P., Merkulova N.K., Kalinkin A.L. Prevalence of obstructive sleep apnea and hypopnea in adult population of St.Petersburg // J.Hypertension. – 2004. – Vol. 22, Suppl. J. – Abstr. 615.

7. Zvartau N.E., Sviryaev Yu.V., Rotari O.P., Suhina M., Kalinkin A.L., Conrady A.O. Dyslipidemia, insulin and homocysteine in hypertensive patients with obstructive sleep apnea // Fifteenth European Meeting on Hypertension/Abstract Book. – 2005. – P. S103.

8. Zvartau N., Sviryaev Yu., Rotari O., Suhina M., Kalinkin A., Conrady A. Obesity and leptin level in hypertensive patients with and without obstructive sleep apnea // Fifteenth European Meeting on Hypertension/Abstract Book. – 2005. – С. S415.

9. Rotari O., Zvartau N., Sviryaev Yu., Merkulova N., Suhina M., Kalinkin A., Conrady A. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with obstructive sleep apnea // Fifteenth European Meeting on Hypertension/Abstract Book. – 2005. – P. S377.

10. Звартау Н.Э., Ротарь О.П., Свирияев Ю.В., Сухина М.А., Иванова Т.Г., Калинин А.Л., Конради А.О. Анализ антропометрических показателей и уровня лептина у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 2.

11. Ротарь О.П., Свирияев Ю.В., Звартау Н.Э., Сухина М.А., Меркулова Н. К., Калинин А.Л., Конради А.О. Поражение органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 7.

12 Zvartau N.E., Konrady A.O., Bagrov A.Y., Sviryaev Y.V., Rotari O.P. Marinobufagenin levels in hypertensive patients with obstructive sleep apnea and different angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion genotype // Proceedings of the 4th World Congress of Cellular and Molecular Biology. – 2005. – P. 108-109.

13. Sviryaev Yu., Zvartau N., Rotari O., Suhina M., Kalinkin A., Conrady A. Blood pressure level, metabolic parameters and pnea/hypopnea index in patients with different ACE genotype // Sleep Medicine. – 2005. – V. 6, Suppl. 2. – P. S150.

14. Свирияев Ю.В., Ротарь О.П., Звартау Н.Э., Конради А.О., Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна и метаболический сердечно-сосудистый синдром – есть ли связь? // Ученые записки. – 2005. – Т.12, №3. – С 66-71.

0

1

2

3

№ 2 3 7 4 5

РНБ Русский фонд

2006-4

27661

Лицензия ИД №00597 от 15.12.99 г.

Подписано в печать 22.11.2005. Усл. печ. л. 1,25

Формат 60x84 1/16. Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ № 638/05.

197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6/8.

Издательство СПбГМУ