

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Стаценко М. Е., Талагаев С. В.

Цель. Изучить взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна с нарушениями липидного обмена и атеросклеротическим поражением каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертонией.

Материал и методы. В статье содержатся результаты наблюдений за 150 больными артериальной гипертонией, из которых 75 пациентов с артериальной гипертонией и синдромом обструктивного апноэ сна (основная группа) и 75 больных с артериальной гипертонией без синдрома обструктивного апноэ (контрольная группа). В данное исследование включены пациенты с различным диапазоном индекса массы тела — от нормальных величин ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$) до ожирения I–III степеней.

Результаты. Выявлена достоверная корреляционная зависимость между частотой эпизодов апноэ во сне и развитием различных типов гиперлипидемий, толщиной интимы/меди каротидных артерий.

Заключение. Установлено, что в основной группе достоверно чаще встречаются IIa и IIb типы гиперлипидемий и атеросклеротическое поражение сонных артерий.

Российский кардиологический журнал 2014, 6 (110): 52–56

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, индекс массы тела, гиперлипидемия, атеросклероз каротидных артерий.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Стаценко М. Е.* — д.м.н. профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, Талагаев С. В. — аспирант кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИМ — толщина интимы/меди, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ОДИ — общий десатурационный индекс, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ОШ — окружность шеи.

Рукопись получена 10.09.2013

Рецензия получена 23.09.2013

Принята к публикации 30.09.2013

THE INFLUENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME ON LIPID METABOLISM AND ATHEROSCLEROTIC LESION OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Statsenko M. E., Talagaev S. V.

Aim. To study an interrelation between obstructive sleep apnea syndrome with lipid metabolism disorders and atherosclerotic lesion of carotid arteries in patients with arterial hypertension.

Material and methods. The article presents the results on the study of 150 patients with arterial hypertension, of those 75 also had obstructive sleep apnea syndrome (main group); 75 patients without apnea constituted control group. This study included patients with variable body mass index — from normal values ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$) to 2–3 grade obesity.

Results. A reliable correlation interrelation was found for the sleep apnea episodes quantity during the night and risk of different types of hyperlipidemias, with intima-media thickness in carotid arteries.

Conclusion. It is ascertained that in the main group prevalence of dyslipidemias of IIa and IIb types is higher as atherosclerotic lesion.

Russ J Cardiol 2014, 6 (110): 52–56

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, body mass index, hyperlipidemia, atherosclerosis of carotid arteries.

SBEI HPE Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Основными факторами, ведущими к атеросклеротическому поражению артерий, являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. Исследования, проведенные в течение последних 15 лет, доказали, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) способствует развитию и является причиной эндотелиальной и сосудистой дисфункции, которая ведет к раннему началу атеросклероза и повышению риска преждевременных случаев кардиоваскулярных событий. Однако эти данные не распространяются на популяцию в целом. Последствия СОАС на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказались зависимыми от пола и возраста. Более значимые

кардиоваскулярные события встречаются у лиц мужского пола до 70 летнего возраста [1, 2], в отличие от пациентов пожилого возраста [3].

Большинство крупных исследований посвящены взаимосвязи СОАС и развитию острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Так, в некоторых работах роль СОАС в патогенезе ОНМК подтверждена взаимосвязью индекса ночной десатурации с толщиной интимы/меди (ТИМ) и обнаружением атеросклеротических бляшек в каротидных артериях [4, 5]. В других публикациях было показано, что СОАС повышает риск развития ОНМК за счет нарушения ритма сердца, изменения вязкости крови,

активации тромбоцитов, повышения уровня фибриногена крови [6].

В литературе встречается немного работ по влиянию СОАС на асимптомное поражение сонных артерий, т.е. без очаговой неврологической симптоматики. Эти исследования включали небольшие по количеству группы пациентов (несколько десятков человек), проводились на больных с ожирением [7–10]. Тем самым ожирение выступало в роли ключевого коморбидного состояния, которое, с одной стороны, независимо от СОАС утяжеляло развитие атеросклероза каротидных артерий и, с другой стороны, являлось одним из основных факторов риска развития СОАС. В результате снижается независимый вклад СОАС в поражение экстракраниальных артерий. В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение исследования по влиянию СОАС на развитие асимптомного поражения сонных артерий у пациентов с АГ, имеющих различный диапазон индекса массы тела (ИМТ): нормальный, повышенный ИМТ, ожирение.

Цель исследования — изучение особенностей липидного обмена и асимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ и СОАС.

Материал и методы

Обследовано 150 мужчин с АГ в возрасте 30–50 лет. Все больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю (основная группа, $n=75$) включены пациенты с АГ и СОАС, во 2-ю (группа сравнения, $n=75$) — пациенты с АГ без СОАС. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, уровню офисного АД и ИМТ.

До проведения исследования пациентам предлагалось ответить на вопросы анкеты, разработанной Stradling J.R. в 1991 году. Анкета включает в себя вопросы, на основании которых можно предположить наличие нарушений дыхания во сне. Всем больным, включенным в исследование, проводили объективный осмотр и измеряли антропометрические показатели. Определяли рост, массу тела, рассчитывали ИМТ (индекс Кетле) по известной формуле. На основании классификации ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997г) показатели от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ расценивались как нормальная масса тела (МТ), от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ — как избыточная МТ (предожирение), от 30,0 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ — ожирение I степени, от 35,0 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ — ожирение II степени, более 40 $\text{кг}/\text{м}^2$ — ожирение III степени.

Для диагностики нарушений дыхания во сне проводили кардиореспираторное мониторирование при помощи портативной диагностической системы Somnolab 2 (PG) фирмы Weinmann (Германия). Данная система регистрирует следующие параметры: рото-носовой воздушный поток, храп, насыщение крови

кислородом, частоту сердечных сокращений (ЧСС), дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки, электрокардиограмму (ЭКГ), положение тела, движение нижних конечностей. Гипопноэ определяли как снижение амплитуды рото-носового потока на 50% и более, апноэ — как полное прекращение воздушного потока на уровне ротоглотки в течение 10 сек. и более. ИАГ вычисляли по формуле (количество апноэ+количество гипопноэ) /длительность сна в часах. Общий десатурационный индекс (ОДИ) рассчитывался как отношение всех эпизодов десатурации к продолжительности сна в часах.

Для диагностики поражения периферических артериальных сосудов проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) общей сонной артерии и ее ветвей на аппарате Philips En Visor (США) с частотой датчика 2,7–3,5 МГц. Увеличение ТИМ более 0,9 мм, локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии расценивали как признак атеросклеротического поражения каротидной артерии [11].

Исследование крови на липидный спектр проводилось фотокалориметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (США).

Классифицировали типы гиперлипидемий с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ (1970г)

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$), достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. Корреляционный анализ осуществляли путем расчета коэффициентов Пирсона и Кендала. Корреляционные связи оценивали как сильные при значении $r \geq 0,7$, средней силы — $0,4 < r \leq 0,69$, слабые — $0,3 \leq r < 0,4$. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

СОАС выявлен у 75 пациентов, из них легкое течение — у 34 (45,3%), средней тяжести — 31 (41,3%), тяжелое течение — у 10 (13,4%) человек. Пациенты с АГ и СОАС (75 человек) составили основную группу, остальные 75 человек с АГ без СОАС — группу сравнения.

Как видно из таблицы 1, обе группы пациентов сопоставимы по среднему значению ИМТ. Основная и контрольная группы сравнимы по количеству пациентов с нормальным ИМТ. В данное исследование не включены мужчины с дефицитом массы тела (ИМТ менее 18,5 $\text{кг}/\text{м}^2$). В группе сравнения достоверно чаще встречались больные с предожирением, т.е. с ИМТ 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$). В первой группе

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Основная группа (n=75)	Группа сравнения (n=75)
Возраст, лет	41,9±0,8	41,2±0,7
Длительность АГ, лет	6,1±0,3	5,9±0,3
Офисное САД, мм рт.ст.	149,7±1,5	146,8±1,4
Офисное ДАД, мм рт.ст.	93,3±1,4	91,0±1,4
ИАГ, соб/ч	18,4±1,5*	3,9±0,1
ИМТ, кг/м ²	27,5±0,6	26,3±0,4
Количество пациентов с ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	24 (32%)	22 (29,3%)
Количество пациентов с ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²	29 (38,7%)*	43 (57,3%)
Количество пациентов с ожирением, ИМТ>30,0 кг/м ²	22 (29,3%)*	10 (13,4%)
Из них с ожирением:		
I степени	17 (77,3%)*	9 (90%)
II степени	3 (13,6%)	1 (10%)
III степени	2 (9,1%)	0
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,1*	4,8±0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,70±0,11*	2,83±0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,04	1,28±0,03
Триглицериды, ммоль/л	2,51±0,11*	1,63±0,05

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p<0,05$).

Сокращения: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты встречаемости типов гиперлипидемий в основной и контрольной группах в зависимости от степени тяжести СОАС

Показатели	Основная группа n=75	Группа сравнения n=75	Легкое течение n=34	Средней тяжести n=31	Тяжелое течение n=10
II а тип	11 (14,7%)*	3 (4%)	4 (11,8%)	7 (22,6%)*	0
II б тип	32 (42,7%)*	11 (14,7%)	3 (8,8%)*	20 (64,5%)*	10 (100%)
IV тип	8 (10,7%)	4 (5,3%)	6 (17,6%)	2 (6,5%)	0

Примечание: * — достоверность различий между основной группой и группой сравнения, при $p<0,05$, * — достоверность различий между легким течением и средней тяжестью, при $p<0,05$, * — достоверность различий между средней тяжестью и тяжелым течением, при $p<0,05$.

преобладали пациенты с ожирением I степени ($p<0,05$). По количеству больных, имеющих ожирение II–III степени, в обеих группах пациентов статистически значимых различий не обнаружено. У пациентов основной группы средние значения общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ) достоверно превышают аналогичные показатели группы сравнения ($p<0,001$). Выявлена достоверная положительная корреляция между значениями ИАГ и уровнем ХС ЛПНП ($r=0,56$, $p<0,001$) и ТГ ($r=0,42$, $p<0,001$).

В группе больных с нарушениями дыхания во сне значимо чаще определялись гиперлипидемии IIa ($p<0,01$) и IIb ($p<0,001$) типов (табл. 2). При сравнении показателей, характеризующих нарушения липидного обмена, в подгруппе с СОАС средней тяжести достоверно преобладают пациенты с IIb типом гиперлипидемии по сравнению с легким течением СОАС ($p<0,001$), различия по IIa и IV типу недостоверны. У пациентов с АГ и тяжелым течением

СОАС достоверно чаще встречается IIb ($p<0,001$) тип гиперлипидемии по сравнению с СОАС средней тяжести. Выявлена положительная корреляция между ИАГ и риском развития IIb типа гиперлипидемии ($t=0,54$, $p<0,001$).

У пациентов с АГ без СОАС атеросклеротическое поражение каротидных артерий выявлено у 7 (9,3%), при сочетании АГ и СОАС атеросклероз сонных артерий отмечен у 27 (36%) пациентов. В группе больных с нарушениями дыхания во сне достоверно чаще определялось атеросклеротическое поражение сонных артерий (рис. 1). В подгруппе с АГ и СОАС средней тяжести статистически достоверно преобладают пациенты с атеросклеротическим поражением сонных артерий по сравнению с АГ и легким течением СОАС (рис. 2). У пациентов с АГ и тяжелым течением СОАС не было выявлено достоверных различий по встречаемости атеросклероза сонных артерий по сравнению с больными, имеющими АГ и СОАС средней тяжести. Учитывая малочисленность пациентов с АГ и тяжелым

течением СОАС ($n=10$), больные АГ и СОАС средней и тяжелой степени были объединены в одну группу. У пациентов с АГ и СОАС средней тяжести и тяжелым течением достоверно чаще наблюдается атеросклероз сонных артерий по сравнению с больными АГ и первой подгруппой (рис. 2). Не было выявлено значимой корреляции между значениями ИАГ и ТИМ сонных артерий ($r=0,20$, $p>0,05$), но обнаружена положительная достоверная корреляционная связь между ИАГ и наличием атеросклероза сонных артерий ($t=0,25$, $p<0,05$).

В настоящее время окружность шеи (ОШ) 43 см и более у мужчин рассматривается как критерий высокого риска развития СОАС [3]. В нашем исследовании выявлена достоверная положительная корреляционная связь между ОШ и ТИМ ($r=0,36$, $p<0,05$). Увеличение ОШ отражает центральный характер распределения жира в организме. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от размеров ОШ: в 1-й ($n=25$) — ОШ составила 43 см и более, во 2-й ($n=50$) — размеры шеи менее 43 см. В первой подгруппе атеросклероз каротидных артерий выявлен у 24 (96%), во второй подгруппе — у 26 (52%) лиц. У пациентов с АГ и СОАС при ОШ=43 см и более достоверно чаще встречался атеросклероз каротидных артерий по сравнению с больными АГ и СОАС второй подгруппы.

Среди различных механизмов, объясняющих ночную гипертензию у пациентов с СОАС, интермиттирующая гипоксия, возможно, играет наибольшую роль [12]. Активация симпатического отдела нервной системы в течение сна ведет к повышению частоты и продолжительности эпизодов апноэ. Пиковые значения АД совпадают с периодами снижения сатурации и ассоциируются с периферической вазоконстрикцией и дальнейшим повреждением сосудистой стенки. Согласно проведенным исследованиям, у пациентов с нарушениями дыхания во сне наблюдается более выраженная вариабельность АД по сравнению с контрольными группами, что является независимым предиктором кардиоваскулярных событий [13]. Нарушение целостности сосудистой стенки является важной промежуточной ступенью в развитии атеросклероза и может проходить длительный этап по времени, прежде чем произойдет клиническая манифестация сосудистой патологии. Традиционные факторы риска — такие, как курение, пожилой возраст, сидячий образ жизни и ожирение содействуют развитию эндотелиальной дисфункции. СОАС не может быть выделен как традиционный фактор развития сердечно-сосудистой патологии, но он определенно может быть классифицирован как важное коморбидное состояние. В проведенное нами исследование были включены пациенты с различным диапазоном ИМТ и отсутствовали больные пожилого возраста, что повышает значимость независимого вклада СОАС в развитие нарушения

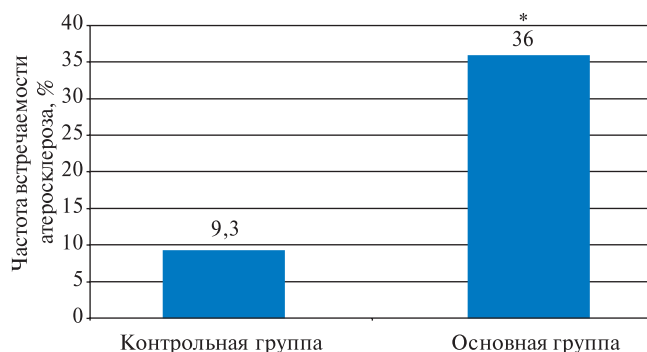


Рис. 1. Частота встречаемости атеросклероза сонных артерий в основной и контрольной группах.

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами при $p<0,001$.

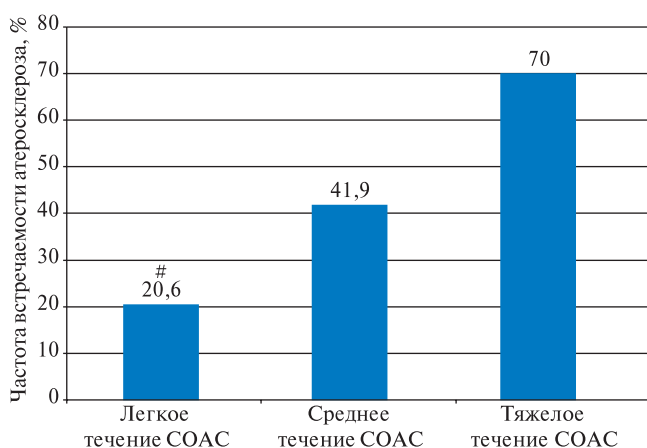


Рис. 2. Встречаемость атеросклероза сонных артерий в зависимости от степени тяжести СОАС.

Примечание: # — достоверность различия между легким течением и средней тяжестью при $p<0,05$.

целостности сосудистой стенки. По данным доступной нам литературы, исследования по влиянию СОАС на липидный обмен проводились на пациентах с ожирением [14, 15]. Таким образом, для понимания механизмов влияния СОАС на метаболизм липидов независимо от ожирения необходимы дальнейшие исследования. Можно предположить, что ОШ = 43 см и более у мужчин является независимым фактором развития атеросклеротического поражения сонных артерий.

Заключение

У пациентов с АГ и СОАС по сравнению с больными АГ без СОАС достоверно чаще встречаются IIa и IIb типы гиперлипидемий, которые являются наиболее атерогенными. Среди больных АГ и СОАС выявлена достоверная положительная корреляционная связь между значениями ИАГ и показателями ХСЛПНП, ТГ, а также вероятностью развития IIb типа гиперлипидемии.

В группе больных АГ и СОАС по сравнению с пациентами с АГ без СОАС достоверно чаще опре-

делялось атеросклеротическое поражение сонных артерий, а также обнаруживалась статистически значимая положительная корреляционная связь между ИАГ и вероятностью развития атеросклероза каротидных артерий.

У мужчин с АГ и СОАС атеросклероз каротидных артерий встречается достоверно чаще при объёме шеи 43 см и более, у этих пациентов обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между ОШ и ТИМ.

Литература

1. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625–30.
2. Statsenko ME, Talagayev SV, Plokhov V.N. Features of structurally functional parameters of heart and daily monitoring of arterial pressure and patients of an arterial hypertension with obstructive sleep apnea syndrome. *Bulletin VSMU* 2013; 1: 33–37. Russian (Стаценко М.Е., Талагаев С.В., Плохов В.Н. Особенности структурно-функциональных параметров сердца и суточного мониторингирования артериального давления у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник ВолГМУ* 2013; 1: 33–37).
3. National clinical recommendations. Diagnostics and treatment of an arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7 (6), application 2. Russian (Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) Приложение 2).
4. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 161–5.
5. Suzuki T, Nakano H., Maekawa J., et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129–33.
6. Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, et al. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circ J* 2007; 71: 1293–8.
7. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514–20.
8. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25: 69–74.
9. Statsenko ME, Talagayev SV. Features of anthropometrical indications of distribution of fat at patients with an arterial hypertension and a syndrome obstructive obstructive sleep apnea syndrome. *Basic researches* 2012; 12: 364–368. Russian (Стаценко М.Е., Талагаев С.В. Особенности антропометрических показателей и распределения жира в организме больных артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна. 2012 12; 364–368).
10. Baguet J, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common an underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J. Hypertens* 2005; 23: 521–7.
11. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208: 490–5.
12. Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G, et al. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 1063–73.
13. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
14. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1069–73.
15. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–127.