

На правах рукописи

Коростовцева Людмила Сергеевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА  
ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2013

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Научный руководитель -**

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Хирманов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России

Константинов Владимир Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Ведущая организация -**

ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Минобороны России

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.054.01 на базе ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Недошивин Александр Олегович

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

С самого начала изучения синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) внимание исследователей привлекало его частое сочетание с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность нарушений дыхания во сне в общей популяции по разным критериям составляет от 2 до 30% [Young T. et al., 2008], в то время как у пациентов с сердечно-сосудистой патологией этот показатель возрастает в 2-3 раза, достигая 60% и более [Logan A.G. et al., 2001; Peker Y. et al., 1999]. СОАС является независимым фактором риска артериальной гипертензии (АГ) и причиной резистентности к антигипертензивной терапии [Logan A.G. et al., 2001], способствует 5-кратному увеличению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска [Peker Y. et al., 1999, 2006]. Имеются данные о большой распространенности синдрома апноэ у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [Valham F. et al., 2008], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [Serizawa N. et al., 2008].

### **Степень разработанности темы исследования**

В пользу связи СОАС и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности свидетельствуют результаты крупных проспективных исследований, оценивающих влияние апноэ на прогноз. В 14-летнем проспективном исследовании, проведенном в Австралии, выявлено 6-кратное увеличение риска общей смертности при наличии апноэ средне-тяжелой степени [Marshall N.S. et al., 2008]. Аналогичные данные получены в ходе 18-летнего проспективного когортного исследования the Wisconsin Sleep Cohort Study – при тяжелой степени апноэ риск общей смертности был выше, данная ассоциация сохранялась и после введения поправки на традиционные факторы риска [Young T. et al., 2008]. В последнем исследовании авторы также проанализировали сердечно-сосудистую смертность, однако во всей когорте повышение риска выявлено не было, что, вероятно, связано с гетерогенностью обследуемой популяции. Так, после исключения из анализа подгруппы лиц, регулярно использующих СРАР-терапию (от английского continuous positive airway pressure – лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях), относительный риск смертельных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, был в 5 раз выше у больных СОАС [5,2 (1,4-19,2)].

В большинстве работ, оценивающих прогноз у пациентов с СОАС, авторы пытаются установить связь между риском развития неблагоприятных событий и показателями тяжести СОАС, чаще всего в качестве последних выступает индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ, число остановок дыхания в час сна), а также индекс десатураций (число эпизодов снижения сатурации крови кислородом более чем на 4% в час сна), в ряде случаев в анализ включается общая длительность гипоксемии (с использованием различного порогового уровня – 70, 80, 90%). В то же время неблагоприятное влияние СОАС на прогноз может быть опосредовано другими факторами. Существует гипотеза, что негативное влияние нарушений дыхания во сне на развитие ССЗ связано с АГ, а не с непосредственным влиянием апноэ [Lavie P. et al., 1995]. Данное предположение важно с той позиции, что необходимо определить

мишень для терапевтического воздействия - сами остановки дыхания во время сна или же те процессы, через которые реализуются прогностически неблагоприятные эффекты СОАС. Если считать, что основным механизмом негативного влияния СОАС является АГ, то эффективного контроля АД с помощью антигипертензивной терапии может быть достаточно для улучшения прогноза пациентов с апноэ.

С другой стороны, влияние СОАС может быть опосредовано другими процессами и заболеваниями, развитие которых более вероятно у лиц с нарушениями дыхания во сне. Одним из таких состояний является сахарный диабет 2-го типа (СД). Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и синдрома апноэ во сне является предметом дискуссии. В кросс-секционном исследовании пациентов с морбидным ожирением риск выявления СОАС был в 3-7 раз выше у лиц с нарушением углеводного обмена [Fredheim J.M. et al., 2011]. В исследовании the Wisconsin Sleep Cohort Study распространенность СД составила 14,7 против 2,8% для пациентов с СОАС средне-тяжелой степени (ИАГ $\geq$ 15 эпизодов/час сна) и для лиц без нарушений дыхания во сне (ИАГ $<$ 5 эпизодов/час сна), но при анализе результатов проспективного наблюдения и учете антропометрических и демографических показателей не выявлено связи между различными степенями тяжести СОАС и риском развития СД 2-го типа [Young T. et al., 2008]. Возможно, расхождения связаны с особенностями дизайна исследования, диагностики нарушений дыхания и СД и с отсутствием разделения апноэ на типы (центральный, обструктивный, смешанный).

С позиции возможного опосредованного влияния СОАС на прогноз интерес представляет изучение известных неблагоприятных прогностических факторов, таких как резистентность к антигипертензивной терапии, нарушение суточного профиля артериального давления (АД), нарушение липидного профиля и другие. Нарушение суточного профиля АД (недостаточное снижение АД ночью) ассоциировано с повышенным риском органного поражения и неблагоприятного прогноза [Ben Dov et al., 2007] и обладает большей прогностической ценностью по сравнению с уровнем «офисного» АД. В то же время отсутствие снижения АД ночью характерно для больных СОАС, встречаясь у 60-70% больных, даже в отсутствие АГ, а показатели степени тяжести СОАС ассоциированы со степенью ночного снижения АД [Endeshaw Y.W. et al., 2009]. Можно предположить, что неблагоприятный эффект СОАС на развитие и течение ССЗ может быть опосредован влиянием на суточный профиль АД.

### **Цель исследования**

Определить вклад наличия и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне в прогноз пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать динамику известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от динамики показателей тяжести нарушений дыхания во время сна
2. Изучить отдаленный прогноз, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных артериальной гипертензией и ожирением с наличием и отсутствием синдрома обструктивного апноэ во сне

3. Определить вклад синдрома обструктивного апноэ во время сна и показателей его тяжести и их динамики, а также вклад других факторов риска в прогноз у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением
4. Изучить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на развитие нарушений углеводного обмена у больных артериальной гипертензией и ожирением.

### **Научная новизна**

В условиях длительного проспективного наблюдения получены новые данные о влиянии синдрома обструктивного апноэ во время сна и показателей его тяжести на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Установлено, что значимый вклад в развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий вносит показатель тяжести нарушений дыхания во сне, а именно индекс апноэ-гипопноэ, и особенно его величина, соответствующая нарушениям средне-тяжелой степени ( $\geq 15$  эпизодов апноэ-гипопноэ в час сна). Показано, что наличие синдрома обструктивного апноэ во сне, а также максимальная длительность остановок дыхания являются независимыми предикторами нарушений проводимости. Пациентам с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна чаще требуется стационарное лечение вследствие возникновения или ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии.

Показано, что наличие синдрома обструктивного апноэ во сне является независимым предиктором развития нарушений углеводного обмена у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением с течением времени (за 7-10 лет) отмечается увеличение индекса апноэ-гипопноэ и индекса массы тела. Повышение индекса апноэ-гипопноэ не ассоциировано с наблюдающимся изменением массы тела, не приводит к нарастанию степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне и не влияет на прогноз.

Установлено, что помимо традиционных факторов риска, нарушение суточного профиля преимущественно систолического артериального давления является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне. Среди показателей тяжести апноэ наибольшее значение имеет величина индекса апноэ-гипопноэ, а также максимальная длительность остановок дыхания (для развития нарушений проводимости сердца).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

С учетом характерного для пациентов с нарушениями дыхания во время сна и прогностически неблагоприятного нарушения суточного профиля преимущественно систолического артериального давления необходимо ежегодно контролировать эффективность антигипертензивной терапии по данным суточного мониторирования артериального давления. При этом всем пациентам должно быть рекомендовано проведение патогенетической терапии (неинвазивной вентиляции легких, применение внутриротовых приспособлений и прочее).

При ведении больных артериальной гипертензией и ожирением необходимо учитывать наличие нарушений дыхания во сне, так как при их выявлении своевременное назначение патогенетической терапии может способствовать

снижению частоты госпитализаций пациентов вследствие ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии, что, вероятно, позволит снизить расходы на стационарное лечение.

С учетом высокой частоты развития нарушений ритма и проводимости у пациентов с апноэ, преимущественно бессимптомных, целесообразно проведение суточного мониторирования электрокардиограммы при выявлении нарушений дыхания во сне, независимо от наличия или отсутствия указаний на нарушения ритма и проводимости в анамнезе.

При верификации диагноза синдрома обструктивного апноэ во время сна повторные полисомнографические исследования целесообразны только в целях контроля эффективности специфической терапии (CPAP-терапии, использование внутририотовых приспособлений и прочее).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

У больных артериальной гипертензией с ожирением наличие синдрома обструктивного апноэ во время сна ассоциировано с более частым развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, с более высокой частотой возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости и нарушений углеводного обмена, а также госпитализаций, связанных с ухудшением течения и развитием сердечно-сосудистой патологии.

Дополнительными независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и нарушениями дыхания во время сна, наряду с известными факторами риска (отягощенная наследственность, уровень глюкозы натощак, курение, показатели липидного обмена), выступают индекс апноэ-гипопноэ, недостаточное снижение артериального давления в ночное время и продолжительность временного периода до развития нарушений углеводного обмена, а для развития нарушений проводимости значение имеет и максимальная длительность остановок дыхания во время сна.

### **Методология и методы исследования**

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные результаты изложены в докладах и сообщениях на российских и международных конференциях (14-17 июня 2013 года на 23-й Европейской конференции по проблемам гипертензии и защиты сердечно-сосудистой системы; 23-25 мая 2013 года на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии»; 26-28 апреля 2012 года на 14-м Конгрессе Международного общества Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, ISHNE 2011 в Москве; 26-27 апреля 2010 года на симпозиуме в рамках совместной работы ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России и Института Питания Человека в Потсдаме, Германия).

По результатам исследования опубликовано 14 работ, из них 11 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Внедрение результатов работы**

Материалы научного исследования используются в учебном процессе и в клинической работе в ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России и на кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследования, обсуждения результатов и выводов. Список литературы содержит 350 источников, из них 35 отечественных и 315 зарубежных источников. В работе содержится 10 рисунков и 20 таблиц.

### **Основное содержание работы**

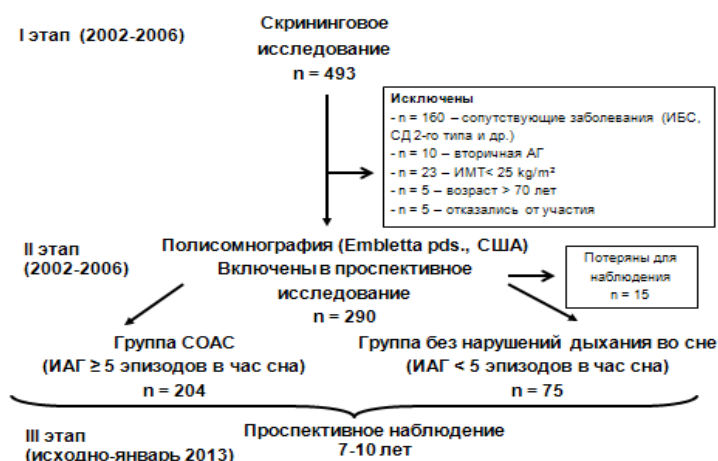
#### **Материалы и методы**

За период времени с 2002 по 2006 год в лаборатории нарушений сна научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России было обследовано 493 пациента с подозрением на нарушения дыхания во время сна.

В проспективное исследование были включены пациенты, соответствовавшие *критериям включения*: наличие АГ [диагноз устанавливался при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. или приема антигипертензивных препаратов] в течение не менее 1 года до отбора; возраст от 18 до 70 лет; указание на остановки дыхания во сне и/или громкий храп; наличие избыточной массы тела (индекс массы тела, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *К критериям исключения* были отнесены: наличие значимой сердечно-сосудистой патологии (ИБС – стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) и выше, перенесенный в анамнезе ИМ; ХСН II ФК и выше, известные клинически значимые нарушения ритма сердца, пороки клапанов сердца, кардиомиопатии различного генеза); проведение СРАР-терапии на момент отбора; наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая может повлиять на прогноз (заболевания печени, почек, онкологические заболевания); наличие СД 2-го типа, наличие явных факторов, предрасполагающих к возникновению вторичного синдрома апноэ [врожденные: выраженные аномалии строения лицевого черепа; приобретенные: ЛОР-патология, требующая хирургического или иного вмешательства; заболевания, сопровождающиеся гипертрофией лимфоидной ткани глотки; эндокринные заболевания - акромегалия и клинически выраженный гипотиреоз; неврологические заболевания - перенесенные нарушения мозгового кровообращения, миастении, миотонические дистрофии и другие]; выраженные когнитивные нарушения, препятствующие участию в исследовании. В случае подписания пациентом информированного согласия

составлялся индивидуальный график визитов, предусматривавший телефонные контакты 1 раз в полгода и ежегодные повторные визиты к врачу. При необходимости назначались дополнительные, внеплановые, визиты.

Из обследованных больных 279 пациентов, соответствовавших критериям включения/исключения, были включены в проспективное исследование, и по результатам полисомнографического исследования 75 больных были отнесены в группу без нарушений дыхания во время сна (с ИАГ менее 5 эпизодов в час сна), а 204 больных - в группу СОАС (ИАГ  $\geq 5$  эпизодов в час сна) (Рисунок 1).



**Рисунок 1 – Схема отбора больных в исследование**

В ходе телефонных контактов проводился сбор анамнеза за прошедшее с момента включения/предыдущего визита или контакта время: развитие сердечно-сосудистых событий, возникновение новых заболеваний, изменение вредных привычек, терапии. На визитах к врачу проводились сбор анамнеза, регистрация первичной и вторичных конечных точек, объективный осмотр. В случае неявки пациентов на последний визит и невозможности связаться с пациентом/его родственниками по телефону в течение последнего года наблюдения (2012 год - начало 2013 года) при оценке выживаемости использовались последние известные данные, полученные в ходе предшествующих контактов. Период наблюдения был рассчитан как время от включения в исследование до даты последнего контакта/последних полученных сведений о пациенте. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения в течение первого года исследования, были исключены из анализа.

**Конечные точки.** В качестве первичной конечной точки оценивались фатальные (внезапная смерть, ИМ и инсульты, приведшие к смертельному исходу) и нефатальные сердечно-сосудистые события (ИМ и нестабильной стенокардии, ОНМК, появление стабильной стенокардии напряжения при верификации ишемии миокарда в пробе с физической нагрузкой или при необходимости выполнения процедур реваскуляризации миокарда), подтвержденные медицинской документацией диагноза. Выживаемость оценивалась до момента возникновения первого события, в случае нефатальных событий наблюдение за пациентами продолжалось до конца исследования. В случае смертельных исходов информация была получена от родственников и из свидетельств о смерти и вскрытии.

В качестве вторичных конечных точек при проспективном наблюдении оценивались следующие показатели: число госпитализаций (связанных с появлением



или ухудшением течения ССЗ, с проведением операций реваскуляризации); появление клинически значимых нарушений ритма, проводимости; появление нарушений углеводного обмена; уровень АД, суточный профиль АД, объем антигипертензивной терапии, антропометрические и биохимические показатели.

Анкетирование проводилось с помощью специально разработанного вопросника, включавшего вопросы по факторам риска и образу жизни, наследственности, сопутствующей патологии и терапии, по храпу, нарушениям сна, шкалу дневной сонливости.

Частота сердечных сокращений оценивалась по частоте пульса, посчитанной за 30 секунд и умноженной на 2. Измерение АД проводилось в положении сидя после 10-минутного отдыха, три раза с интервалом в 1 минуту (в соответствии с национальными рекомендациями 2001, 2004 и 2008 гг.); рассчитывалось среднее АД по двум последним измерениям.

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, веса, окружностей талии (ОТ), бедер (ОБ), окружности шеи стандартными методами, расчет ИМТ, ОТ/ОБ. ИМТ рассчитан по формуле А. Quetelet: масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>).

Полисомнографическое исследование проводили с помощью портативной системы Embletta (Embletta pds., Medcare, Исландия), оценивали ИАГ, индекс десатураций, среднюю и максимальную длительность остановок дыхания (в секундах), средний и минимальный уровни сатурации крови кислородом (в %).

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) проводилось с помощью портативного электрокардиографа с непрерывной регистрацией 12-канальной ЭКГ в течение 24 часов («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось с использованием приборов SpaceLabs («SpaceLabs Medical», США), TONOPORT IV (GE Healthcare, USA) на фоне терапии после достижения целевого уровня АД по данным «офисных» измерений. Суточный профиль оценивался по показателю суточного индекса, рассчитанного для САД и ДАД по формуле:  $100 \times (\text{АД}_{\text{среднедневное}} - \text{АД}_{\text{средненочное}}) / \text{АД}_{\text{среднедневное}}$ .

Электрокардиографическое исследование проводилось в положении лежа после 5 минут отдыха. Эхокардиографическое исследование исходно проводилось на аппарате ACUSON ASPEN (Siemens, Germany, 2003), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двумерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях.

Лабораторное определение уровня глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выполнено в клинической лаборатории ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздрава России на аппарате Hitachi-902 с использованием реактивов фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария). Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с национальными стандартами диагностики и лечения СД («Национальные стандарты по лечению больных сахарным диабетом» 2002 г., «Алгоритмы специализированной помощи больным СД» МЗ и СР РФ 2009 г.).

**Статистический анализ.** Количественные переменные представлены как средние со стандартными отклонениями или медианы с межквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) в зависимости от типа распределения данных (тип определяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Для номинальных переменных применяли частотный анализ (хи-квадрат  $\chi^2$  и точный тест

Фишера, тест Мак-Немара для оценки связанных выборок), для количественных - тесты непараметрической статистики (тест Манна-Уитни при сравнении двух групп, тест Крускала-Уоллиса при сравнении более 2 групп, тест Вилкоксона для оценки связанных выборок) и однофакторный анализ ANOVA с поправкой Шеффе. При оценке динамики показателей с течением времени рассчитывалась разница между исходной величиной и показателем при повторном обследовании.

Оценка конечных точек во времени проводилась с помощью оценки таблиц выживаемости, построения кривых дожития (анализ Каплана-Мейера) с использованием Log-Rank критерия для оценки различия между группами. Влияние предустановленных факторов неблагоприятного прогноза (достижения первичной конечной точки, развития СД 2-го типа) и мера риска оценивались с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Временем отсчета считался момент постановки диагноза «синдром обструктивного апноэ во время сна».

Взаимосвязи между переменными оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для оценки зависимостей между переменными применялась парная и множественная регрессия (с пошаговым исключением переменных) – линейная для количественных переменных и логистическая – для номинальных факторов (наличие госпитализаций, развитие нарушений ритма или проводимости). В модель множественной регрессии включались переменные, для которых уровень значимости при включении по отдельности был равен 0,10 и менее. Различия считались значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  (для двустороннего критерия). Анализ данных проводился с использованием пакета программ SPSS (версия 16.0).

## Результаты собственных исследований

**Характеристика групп.** Обследованные группы были сопоставимы по половозрастному составу, по уровню офисного АД, долям курильщиков, лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ, по уровню физических нагрузок (согласно самооценке), употреблению алкоголя, длительности АГ, по основным биохимическим параметрам. Однако пациенты с СОАС, несмотря на критерий включения, предусматривавший отбор пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, отличались большими показателями веса ( $p < 0,001$ ), ИМТ ( $p < 0,001$ ), ОТ ( $p < 0,001$ ) и соотношения ОТ/ОБ ( $p = 0,046$ ), окружности шеи ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с нарушениями дыхания во время сна чаще регистрировалась ГЛЖ ( $\chi^2 = 15,32$ ,  $p < 0,001$ ) по данным ЭхоКГ и ЭКГ. Согласно данным СМАД, у пациентов с СОАС были выше показатели как САД, так и ДАД в ночное время, показатели «нагрузки давлением» по ДАД в ночное время, были выше суточные индексы по САД и ДАД и чаще встречался суточный профиль «non-dipper»: по САД – у 45 и 73% в группе без нарушений дыхания во сне и в группе СОАС соответственно ( $\chi^2 = 19,4$ ;  $p = 0,0001$ ), по ДАД – 21 и 50% ( $\chi^2 = 18,5$ ;  $p = 0,0001$ ).

Анализе терапии на момент отбора показал, что пациентам с СОАС для достижения целевого уровня АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) чаще назначалась комбинированная антигипертензивная терапия ( $\chi^2 = 27,9$ ,  $p < 0,001$ ) и в среднем пациенты с СОАС принимали на 1 антигипертензивный препарат больше, чем пациенты без нарушений дыхания во время сна, что свидетельствует о большей резистентности пациентов к терапии. В группе лиц с СОАС чаще назначались все классы антигипертензивных препаратов, за исключением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), частота назначения которых была сопоставимой (48 и 162 в группе СОАС и без нарушений дыхания во время сна

соответственно,  $\chi^2=3,75$ ,  $p=0,066$ ). Больные без нарушений дыхания во сне чаще получали монотерапию (41 и 56 соответственно,  $\chi^2=18,11$ ,  $p<0,001$ ), хотя частота назначения двух-, трех- и четырехкомпонентной терапии в группах не различалась. К концу наблюдения значимых изменений в приеме антигипертензивных препаратов основных классов не выявлено. В среднем число принимаемых пациентами препаратов осталось неизменным ( $p=0,072$ ).

**Динамика параметров в ходе наблюдения.** В анализ динамики параметров дыхания во сне включались пациенты, у которых повторное полисомнографическое исследование выполнено не ранее, чем через 5 лет после включения в проспективное наблюдение. Изменение ИАГ при проспективном наблюдении (в среднем через 111,0 месяцев) было значимым и составило  $-5,1 \pm 1,9$  эпизода в час сна, то есть отмечено преимущественно нарастание числа эпизодов апноэ со временем: 18,0 (8,4; 39,0) и 23,5 (9,4; 50,3) эпизодов в час сна при исходном и повторном исследованиях соответственно (тест Уилкоксона для парных выборок,  $p=0,018$ ). Однако значимых различий по переходу от категории «без нарушений дыхания во время сна» к категории «с наличием СОАС» не выявлено: из 16 пациентов без нарушений дыхания во время сна исходно у шестерых СОАС был выявлен при повторном исследовании к концу наблюдения, а из 64 пациентов с СОАС при исходном исследовании лишь у одного больного выявлено снижение ИАГ до нормальных величин в динамике ( $p=0,063$ ). Частотный анализ не выявил значимых различий переходов степеней тяжести СОАС в динамике ( $p=0,27$ ).

Значительные изменения коснулись лишь трех показателей тяжести СОАС: ИАГ ( $p=0,018$ ), средней сатурации крови кислородом ( $p=0,009$ ) и минимальной сатурации крови кислородом ( $p=0,009$ ). Увеличение минимального уровня сатурации зарегистрировано в группе больных СОАС [-2,1 (-5,1; 0,1) и 0,0 (-0,8; 1,6)% в группе больных СОАС и без нарушений дыхания во время сна соответственно;  $p=0,044$ ], в то же время изменение уровня средней сатурации крови кислородом было сопоставимо в обеих группах [0,7 (-0,4; 2,0) и 0,9 (0,0; 2,1)% в группе больных СОАС и без нарушений дыхания во время сна соответственно;  $p=0,74$ ].

В общей когорте пациентов отмечено увеличение массы тела со 102,0 (89,5; 114,5) до 107,5 (95,5; 120,0) кг ( $p=0,004$ ). Также зарегистрировано значительное нарастание ИМТ с 35,0 (31,9; 39,7) до 35,8 (31,8; 41,1) кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,008$ , тест Уилкоксона для связанных выборок) и незначительное увеличение ОТ с 116,0 (109,5; 125,0) до 118,0 (108,0; 127,5) см ( $p=0,36$ , тест Уилкоксона для связанных выборок). Однако различий между группами больных СОАС и без нарушений дыхания во время сна по динамике антропометрических показателей выявлено не было.

Различия по биохимическим показателям в динамике между группами коснулись лишь уровня глюкозы в плазме крови натощак ( $p<0,05$ ): у больных СОАС отмечено увеличение уровня гликемии, а у лиц без нарушений дыхания во время сна зарегистрировано незначительное его снижение (в среднем менее чем на 1 ммоль/л).

При рассмотрении взаимосвязи исходных показателей и их динамики выявлена ассоциация между величиной исходного ИМТ и изменением ИАГ ( $\rho=0,24$ ;  $p=0,032$ ), хотя сила связи была небольшой. Величина ИАГ при исходном обследовании, напротив, не была ассоциирована с изменением ИМТ ( $\rho=-0,12$ ;  $p=0,31$ ). При проведении линейного регрессионного анализа связь между изменениями ИМТ и ИАГ выявлена не была ( $R^2=0,04$ ,  $p=0,68$ ).

С течением времени отмечается значительное увеличение показателей АД (и САД, и ДАД) за сутки, днем и ночью, однако значимого изменения суточного

профиля ни САД, ни ДАД не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ), в том числе и при сравнении групп лиц с СОАС и без нарушений дыхания во время сна. Частотный анализ также не выявил значимых изменений в категориях суточного профиля («dipper» и «non-dipper»);  $p = 1,00$  для суточного профиля САД и  $p = 0,82$  для суточного профиля ДАД).

**Оценка выживаемости.** Выбывание из исследования по разным причинам (смена места жительства, отказ от дальнейшего участия, в основной группе начало СРАР-терапии у 5 пациентов) не различалось в группе контроля и в основной группе и происходило равномерно на всех этапах наблюдения, наибольшее снижение числа участников наблюдалось после 7-го года наблюдения, что преимущественно связано с более поздним включением лиц в исследование (в 2004-2006 гг.). В течение пяти лет под наблюдением находились 61 и 177 пациентов в группе контроля и в группе СОАС, что составило 81,3 и 86,8% соответственно ( $\chi^2 = 0,58$ ;  $p = 0,49$ ). Семь лет под наблюдением находились 59 пациентов в контрольной группе и 146 больных в группе СОАС, что составило 78,6 и 71,6% соответственно ( $\chi^2 = 0,18$ ;  $p = 0,19$ ), а десять лет - 29 лиц (38,7%) из контрольной группы и 64 (31,4%) пациента с СОАС ( $\chi^2 = 1,01$ ;  $p = 0,32$ ).

По истечении первого года наблюдения не удалось связаться с 11 пациентами в группе без нарушений дыхания во сне и с 12 - в группе СОАС. Они не отличались от общей когорты обследуемых по основным клинико-демографическим и лабораторным показателям ( $p > 0,05$ ).

Всего за время наблюдения зарегистрировано 17 смертельных исходов, из них 13 - вследствие сердечно-сосудистых событий. Смерть вследствие других причин наступила у одного пациента (рак прямой кишки) в группе без нарушений дыхания во сне и у троих пациентов с СОАС (осложнения острого панкреатита, рак желудка и рак молочной железы) ( $p = 0,90$ ). Среди лиц без СОАС зарегистрировано три смертельных исхода вследствие сердечно-сосудистых событий (обширный ИМ, ОНМК и «внезапная сердечно-сосудистая смерть»). В группе пациентов с СОАС причины сердечно-сосудистой смертности распределились следующим образом: 2 случая – ИМ, в том числе в одном случае осложнившийся развитием кардиогенного шока; 1 случай – возникновение и быстрое прогрессирование сердечной недостаточности; 6 случаев – внезапная сердечная смерть; 1 случай – ОНМК.

У пациентов, умерших вследствие сердечно-сосудистых причин, исходно отмечались большие антропометрические параметры - ОБ ( $134,9 \pm 10,4$  и  $113,5 \pm 14,2$  см у умерших и выживших соответственно,  $p < 0,001$ ) и отношение ОТ/ОБ ( $1,07 \pm 0,13$  и  $0,97 \pm 0,09$  соответственно;  $p = 0,046$ ). Остальные клинико-демографические и лабораторные параметры умерших и выживших пациентов не различались.

Расчет частоты достижения первичной конечной точки проведен как для всей группы пациентов, так и для подгрупп с одинаковым сроком наблюдения – 3, 5 и 7 лет. Первичную конечную точку к концу наблюдения достигли 7 пациентов из группы без нарушений дыхания во время сна и 33 больных СОАС ( $p = 0,18$ ,  $\chi^2 = 2,09$ ), то есть к концу наблюдения число конечных точек в обеих группах было сопоставимо, и значимые различия в частоте развития сердечно-сосудистых событий наблюдались на этапе 5-летнего наблюдения ( $p = 0,022$ ), небольшое, но значимое различие наблюдалось и к концу 3-летнего наблюдения ( $p = 0,049$ ).

При оценке таблиц выживаемости обращало на себя внимание, что в группе пациентов с СОАС наибольшее число событий зарегистрировано в первые 3-5 лет (максимум приходится на 24-й и 48-60-й месяцы), в то время как в группе лиц без нарушений дыхания во время сна подобной закономерности выявлено не было. Число сердечно-сосудистых событий за 5 лет наблюдения составило 2 в группе лиц без

нарушений дыхания во время сна и 25 в группе пациентов с СОАС [ $\chi^2=5,70$ ;  $p=0,020$ ; отношение шансов (ОШ)=5,10 (95% доверительный интервал, ДИ 1,18-22,08)], за 7 лет - 5 и 30 событий соответственно [ $\chi^2=3,23$ ;  $p=0,072$ ; ОШ=2,41 (95% ДИ 0,90-6,47)]. При построении кривых дожития за первые пять лет наблюдения оказалось, что средняя продолжительность выживаемости у пациентов с СОАС значительно меньше, чем у больных без нарушений дыхания во время сна [56,0 (95% ДИ 54,2-57,7) против 59,2 (95% ДИ 57,9-60,6) месяца соответственно, Log-Rank=4,92,  $p=0,027$ ]. При анализе выживаемости за первые 3 года наблюдения различия между группами носили пограничный характер и не достигали статистической значимости [34,4 (95% ДИ 33,6-35,3) против 35,7 (95% ДИ 35,1-36,3) месяца, Log-Rank=3,82,  $p=0,051$ ].

При оценке достижения первичной конечной точки за десять лет наблюдения установлено, что хотя период до развития оцениваемых событий в группе пациентов с СОАС меньше, чем у лиц без апноэ [110,9 (95% ДИ 106,0-115,9) против 116,1 (95% ДИ 111,4-120,8) месяца соответственно], различия между исследуемыми группами исчезают (Log Rank=2,21;  $p=0,13$ ). При этом схождение кривых дожития наблюдается уже спустя 7 лет наблюдения (Log Rank=2,86;  $p=0,091$ ) [продолжительность выживаемости 78,0 (95% ДИ 75,1-80,9) против 81,9 (95% ДИ 79,2-84,5) месяца соответственно]. При оценке выживаемости в подгруппах пациентов с разной степенью тяжести СОАС различий выявлено не было (Wilcoxon test=3,35,  $p=0,34$ ).

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса отдельно проанализированы известные факторы риска неблагоприятного прогноза, исходные данные о которых были доступны для анализируемой когорты больных [возраст, пол, отягощенная наследственность, курение (на момент включения в исследование и в анамнезе), наличие ГЛЖ, ИМТ, офисный уровень АД, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, уровень ТГ, уровень глюкозы, уровень физической активности, длительность АГ, показатель, отражающий динамику ИМТ и АД], и переменные, характеризующие степень тяжести СОАС и динамику ИАГ со временем. По данным множественной регрессии выявлены независимые предикторы неблагоприятного прогноза (значимость модели на последнем шаге регрессионного анализа:  $p=0,001$ ;  $\chi^2=20,15$ ): уровень ХС ЛПНП ( $p=0,020$ ), уровень глюкозы натощак ( $p<0,001$ ), величина ИАГ ( $p=0,019$ ) и наличие отягощенной наследственности ( $p=0,029$ ).

При включении в модель категориальной переменной, характеризующей СОАС по степеням тяжести (легкая, средняя, тяжелая), выявлено, что наибольший вклад вносят нарушения тяжелой степени [ОШ=9,88 (95% ДИ 1,21-80,92);  $p=0,033$ ], в то время как для нарушений средней [ОШ=4,02 (95% ДИ 0,39-41,86);  $p=0,24$ ] и легкой степени тяжести [ОШ=2,43 (95% ДИ 0,23-26,07);  $p=0,46$ ] вклад было незначимым. Значимость модели на последнем шаге регрессионного анализа:  $\chi^2=24,70$ ;  $p=0,001$ . В отличие от ИАГ, индекс десатурации не влиял на показатели выживаемости ( $p=0,09$ ); также не оказывали влияние средний и минимальный уровни сатурации крови кислородом ( $p=0,24$  и  $p=0,09$  соответственно) и средняя длительность апноэ.

Дополнительно была построена модель с включением ИАГ и показателя суточного профиля САД в виде бинарной переменной, характеризующей наличие недостаточного снижения САД в ночное время. По результатам пошагового регрессионного анализа (общая значимость модели на последнем шаге:  $\chi^2=21,38$ ;  $p=0,019$ ) наличие нарушенного суточного профиля АД осталось в ряду прогностически значимых факторов ( $p=0,007$ ). При этом значимость ИАГ уменьшилась ( $p=0,063$ ), что может свидетельствовать о том, что влияние СОАС на прогноз опосредовано, в частности, нарушением суточного профиля АД.

Учитывая высокую частоту развития нарушений углеводного обмена, в модель был дополнительно включен показатель «период времени до развития СД 2-го типа» в качестве независимой ковариаты, который оказался в ряду значимых предикторов (0,96 (0,94-0,98),  $p < 0,001$ ; значимость модели -  $\chi^2 = 48,86$ ,  $p < 0,001$ ).

*Госпитализации в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии.* В качестве суррогатной вторичной конечной точки оценивалась частота госпитализаций, связанных с ухудшением течения ССЗ и возникновением сердечно-сосудистых событий. В группе пациентов с СОАС 55 (27,0%) пациентам потребовались госпитализации в ходе наблюдения, в то время как в группе контроля 8 (10,7%) пациентов были госпитализированы хотя бы один раз [ $p = 0,006$ ,  $\chi^2 = 8,28$ , ОШ=3,09 (95% ДИ 1,39-6,85)]. У большинства пациентов госпитализации были связаны с развитием ССЗ, при этом ряд пациентов проходили стационарное лечение неоднократно. Две госпитализации и более потребовались 24 (32%) пациентам с СОАС и лишь одному (1,3%) пациенту из контрольной группы ( $p = 0,007$ ,  $\chi^2 = 7,32$ ).

Для выявления независимых предикторов госпитализаций была проведена множественная пошаговая логистическая регрессия, в модель были включены переменные с уровнем значимости при индивидуальном включении в анализ  $\leq 0,10$ : пол, возраст, наличие ГЛЖ, наличие отягощенной наследственности, наличие СОАС. Было установлено два независимых предиктора: наличие СОАС [ИАГ  $\geq 5$  эпизодов в час сна, ОШ=2,69 (95% ДИ 1,20-6,02);  $p = 0,017$ ] и отягощенная наследственность [ОШ=1,95 (95% ДИ 1,09-3,48);  $p = 0,025$ ]. Для остальных показателей, включенных в модель, уровень значимости составил более 0,10.

*Нарушения ритма и проводимости сердца.* В качестве вторичных конечных точек регистрировалось возникновение клинически значимых нарушений ритма и проводимости, в том числе ФП, пароксизмов желудочковой тахикардии, атриовентрикулярных (АВ) и синоатриальных блокад, клинически значимых пауз ( $> 2000$  мсек) по данным ХМ ЭКГ. Риск развития указанных событий был в 4 раза выше у пациентов с СОАС (28 событий,  $\chi^2 = 5,13$ ;  $p = 0,029$ ) по сравнению с лицами без нарушений дыхания во сне (3 события): ОШ=3,77 (95% ДИ 1,11-12,78).

С целью определения факторов, влияющих на возникновение нарушений ритма и проводимости, был проведен регрессионный анализ с включением по отдельности в качестве зависимой переменной «возникновение любой формы ФП/ТП» и «возникновение нарушений проведения» (нарушения синоатриального и АВ проведения рассматривались вместе).

При оценке факторов, влияющих на возникновение ФП/ТП, в качестве независимых факторов в модель были включены следующие переменные: возраст на момент начала исследования, пол, курение, употребление алкоголя, наличие ГЛЖ, длительность АГ, прием блокаторов РААС, а также ИАГ, индекс десатураций, средний уровень сатурации крови кислородом. По результатам регрессионного анализа лишь длительность АГ [ОШ=1,10 (95% ДИ 1,04-1,16);  $p = 0,001$ ] была выбрана в качестве независимого предиктора развития ФП/ТП.

При оценке роли факторов, потенциально влияющих на возникновение нарушений проводимости, в анализ были включены: возраст на момент начала исследования, пол, курение, употребление алкоголя, наличие ГЛЖ, длительность АГ, прием бета-блокаторов и блокаторов РААС, а также ИАГ (либо индекс десатураций), средний уровень сатурации крови кислородом, средняя и максимальная длительность остановок дыхания во время сна. По результатам множественной пошаговой логистической регрессии, ИАГ был выбран в качестве независимого предиктора

нарушений проводимости [ОШ=1,03 (95% ДИ 1,01-1,04);  $p=0,007$ ], наряду с приемом бета-блокаторов [ОШ=0,29 (0,08-0,98);  $p=0,047$ ]. Однако при включении в модель показателя максимальной длительности апноэ оказалось, что значимым является лишь последний ( $p=0,002$ ), а значение ИАГ нивелируется ( $p=0,32$ ).

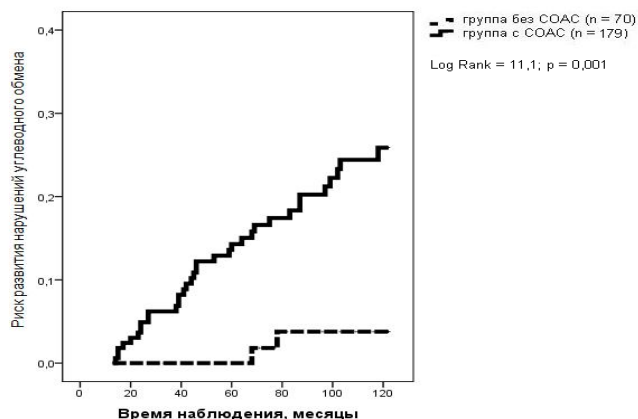
*Нарушения углеводного обмена.* За время наблюдения нарушение толерантности к глюкозе впервые было выявлено у 26 пациентов из группы СОАС и у 4 из контрольной группы [ $\chi^2=3,34$ ;  $p=0,08$ ; ОШ=2,67 (95% ДИ 0,90-7,94)], в дальнейшем у шестерых из них развился СД 2-го типа. К концу наблюдения диагноз «сахарный диабет 2-го типа» впервые был установлен у 37 пациентов с СОАС и лишь у одного из контрольной группы [ $\chi^2=12,97$ ;  $p<0,001$ ; ОШ=16,17 (95% ДИ 2,18-120,13)]. Значимые различия сохранялись и после исключения пациентов ( $n=4$ ) с исходным нарушением толерантности к глюкозе [33 пациента в группе СОАС против одного больного в группе без нарушений дыхания во время сна,  $\chi^2=11,60$ ;  $p=0,001$ , ОШ=14,67 (95% ДИ 1,97-109,32)]. Таким образом, риск развития нарушений углеводного обмена различной степени выраженности у пациентов с СОАС был в 5 раз выше, по сравнению с лицами без нарушений дыхания во время сна [52 пациента в группе СОАС против 5 больных в группе без нарушений дыхания во время сна,  $\chi^2=12,46$ ;  $p<0,001$ ; ОШ=4,95 (95% ДИ 1,89-12,94)]. Среднее время до развития любых нарушений углеводного обмена - 85,5 (24,0; 120,0) месяца.

При оценке основных клиничко-демографических показателей пациентов с диагностированным в ходе проспективного наблюдения нарушением углеводного обмена и без него установлено, что пациенты с нарушением метаболизма глюкозы были несколько старше ( $51,4 \pm 8,8$  и  $48,2 \pm 9,9$  года соответственно;  $p=0,037$ ); у них были больше масса тела (ИМТ  $37,2 \pm 7,2$  и  $33,7 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p=0,001$ ) и ОТ ( $120,6 \pm 15,7$  и  $113,4 \pm 19,0$  см соответственно;  $p=0,022$ ). В то же время у них были меньше уровни ОХС ( $5,13 \pm 1,03$  и  $5,39 \pm 1,11$  ммоль/л соответственно;  $p=0,003$ ) и ХС ЛПНП ( $3,13 \pm 0,89$  и  $3,69 \pm 0,97$  ммоль/л соответственно;  $p=0,014$ ). Также у лиц с нарушениями углеводного обмена были выше показатели тяжести СОАС: ИАГ - 23 (12; 42) и 14,2 (4,0; 39,7) эпизодов в час сна соответственно ( $p=0,025$ ) и индекс десатураций - 20,3 (11,3; 33,9) и 12,2 (3,8; 39,3) эпизодов в час сна соответственно ( $p=0,024$ ). По остальным показателям различий выявлено не было.

Были построены кривые дожития (в качестве конечной точки было взято время развития любых нарушений углеводного обмена) для групп пациентов с СОАС и без нарушений дыхания во время сна (критерий Уилкоксона 10,29;  $p=0,001$ ). Анализ Каплана-Мейера показал, что продолжительность выживаемости до развития нарушений углеводного обмена была значительно меньше в группе пациентов с СОАС: 96,2 (95% ДИ 89,9-102,4) против 114,9 (95% ДИ 108,7-121,2) месяца, Log Rank 11,69;  $p=0,001$ . При исключении из анализа пациентов (21 больной в группе СОАС и 3 пациента в контрольной группе) с диагностированными нарушениями углеводного обмена в течение первого года наблюдения, различия оставались значимыми: длительность выживаемости составила 106,5 (95% ДИ 101,6-111,4) месяца в группе СОАС и 120,2 (95% ДИ 117,7-122,6) месяца в контрольной группе (Log Rank=11,1;  $p=0,001$ ) (Рисунок 2). При анализе кривых дожития для пациентов с различной степенью тяжести СОАС наиболее выраженные различия касались группы лиц со средней степенью тяжести СОАС (критерий Уилкоксона 13,61;  $p=0,003$ ).

По данным регрессионного анализа Кокса наличие СОАС ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития СД 2-го типа независимо от других факторов риска (включая возраст, пол, курение, наличие отягощенной

наследственности, физической активности, ИМТ, ОТ, исходный уровень гликемии натощак, прием бета-блокаторов, диуретиков):  $p=0,019$ ; ОШ=3,13 (95% ДИ 1,22-8,07). Значимость модели -  $\chi^2=50,85$ ,  $p<0,001$ .



**Рисунок 2 – Риск развития нарушений углеводного обмена у пациентов с синдромом апноэ во сне и без нарушений дыхания во время сна**

## Заключение

### Выводы

1. Синдром обструктивного апноэ во время сна у больных артериальной гипертензией и ожирением приводит к четырехкратному увеличению риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости, а также к трехкратному повышению частоты госпитализаций.
2. У больных артериальной гипертензией с ожирением отмечено ухудшение выживаемости в течение первых 5 лет при наличии синдрома обструктивного апноэ во время сна. Различия в прогнозе нивелируются при дальнейшем наблюдении свыше 7 лет.
3. У больных артериальной гипертензией и ожирением за 7-10 лет наблюдения отмечается увеличение индекса апноэ-гипопноэ, однако оно не столь значимо, чтобы изменить степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне, и не сопровождается увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории лиц.
4. Независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна являются индекс апноэ-гипопноэ и характерное для данной когорты отсутствие адекватного снижения артериального давления в ночные часы. С развитием нарушений проводимости также ассоциирована максимальная длительность остановок дыхания во время сна.
5. У пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ во время сна отмечается увеличение риска развития нарушений углеводного обмена в 3 раза, а продолжительность периода времени до развития нарушений углеводного обмена оказывает негативное влияние на прогноз.



## Практические рекомендации

Лицам с артериальной гипертензией, ожирением с нарушениями дыхания во время сна необходимо проводить тщательный мониторинг факторов риска, особенно в первые 5 лет после установления диагноза «синдром обструктивного апноэ во время сна». При выявлении нарушений дыхания во сне необходимо контролировать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и показатели углеводного обмена (согласно данным настоящего исследования, не реже одного раза в год), так как уровень глюкозы крови натощак является одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза в данной когорте больных, а также учитывая высокий риск развития нарушений углеводного обмена у пациентов с апноэ во сне.

Учитывая выявленную неблагоприятную прогностическую роль нарушения суточного профиля систолического артериального давления, пациентам с артериальной гипертензией и ожирением с диагностированным синдромом апноэ во сне необходимо ежегодно проводить суточное мониторирование артериального давления с коррекцией выявляемых нарушений суточного профиля, прежде всего систолического артериального давления.

Как исходно, так и ежегодно в динамике у больных артериальной гипертензией и ожирением с нарушениями дыхания во сне целесообразно выполнять суточное мониторирование электрокардиограммы независимо от наличия или отсутствия указаний на нарушения ритма и проводимости в анамнезе. Величина индекса апноэ-гипопноэ и максимальная длительность остановок дыхания во сне являются независимыми факторами риска развития нарушений проводимости, и приоритетным направлением лечения таких пациентов является устранение дыхательных расстройств.

При верификации диагноза синдрома обструктивного апноэ во время сна повторные полисомнографические исследования целесообразны только в целях контроля эффективности специфической терапии (CPAP-терапии, использование внутриротовых приспособлений и прочее).

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Преимущества применения антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне / Ю. В. Свиряев, Н. Э. Звартау, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2013. - Т. 19. № 2. - С. 156-163.
2. Возможности неинвазивной вентиляции легких в преодолении резистентности к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне / Ю. В. Свиряев, Н. Э. Звартау, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18. № 2. - С. 102-107.
3. Первичный альдостеронизм и резистентная артериальная гипертензия / Н. Э. Звартау, **Л. С. Коростовцева**, И. В. Емельянов [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18. № 6. - С. 514-521.
4. Механизмы развития резистентности к антигипертензивной терапии при синдроме обструктивного апноэ во время сна / Н. Э. Звартау, Ю. В. Свиряев, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18. № 3. – С. 184-190.
5. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра / И. В. Емельянов,

- Н. Г. Авдони́на, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18. № 2. - С. 96-101.
6. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения / Ю. В. Сви́ряев, **Л. С. Коростовцева**, Н. Э. Звартау [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2011. - Т. 17. № 1. - С. 10-16.
  7. Нарушения циркадного ритма артериального давления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и их влияние на прогноз / **Л. С. Коростовцева**, Ю. В. Сви́ряев, Н. Э. Звартау [и др.] // Российские медицинские вести. - 2011. - Т. 16. № 4. - С. 11-18.
  8. Prevalence of metabolic syndrome components in a population of bank employees from St. Petersburg, Russia. / A. O. Konradi, O. P. Rotar, **L. S. Korostovtseva** [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2011. - Vol. 9. № 5. – P. 337-343.
  9. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia / **L. S. Korostovtseva**, Y. V. Sviryaev, N. E. Zvartau [et al.] // Medical Science Monitor. - 2011. - Vol. 17. № 3. – P. 8.
  10. Смертельный квартет или квинтет? / Ю. В. Сви́ряев, **Л. С. Коростовцева**, Н. Э. Звартау [и др.] // Клиницист. - 2011. - № 4. - С. 88-91.
  11. Причины резистентности к терапии пациентов с артериальной гипертензией / И. В. Емельянов, Н. Г. Авдони́на, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2010. - № 5. - С. 8.
  12. Использование СРАР-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне / Ю. В. Сви́ряев, Н. Э. Звартау, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2008. - Т. 14. № 3. - С. 264-269.
  13. Синдром обструктивного апноэ во сне как медико-социальная проблема / Ю. В. Сви́ряев, **Л. С. Коростовцева**, Н. Э. Звартау [и др.] // Артериальная гипертензия. Приложение. - 2008. - Т. 14. № 1. - С. 127.
  14. Лечение артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне - рилменидин против бисопролола / Ю. В. Сви́ряев, К. Т. Киталаева, **Л. С. Коростовцева** [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2007. - Т. 13. № 4. - С. 280-286.

### Список сокращений

<p>АГ – артериальная гипертензия  АД – артериальное давление  АКШ – аорто-коронарное шунтирование  ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  ДАД – диастолическое артериальное давление  ДИ – доверительный интервал  ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ  ИБС – ишемическая болезнь сердца  ИМТ – индекс массы тела  ОБ – окружность бедер  ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  ОТ – окружность талии  ОХС – общий холестерин  ОШ – отношение шансов  РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система</p>	<p>САД – систолическое артериальное давление  СМАД – суточное мониторирование АД  СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна  ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  ТГ - триглицериды  ФК – функциональный класс  ХМ ЭКГ – холтеровский монитор электрокардиограммы  ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  ХСН – хроническая сердечная недостаточность  ЧСС – частота сердечных сокращений  ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование</p>
---	---