



Автори: Сіренко Ю.М.(1), Крушинська Н.А.(2), Рековець О.Л.(1)
 (1) – ДУ «НЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна
 (2) – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Рубрики: Кардіологія
Розділи: Клинические исследования

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) – ведущий фактор риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Состоянием, часто сочетающимся с АГ и способствующим повышению риска у таких пациентов, является синдром obstructивного апноэ сна (СОАС). Цель работы – оценить факторы кардиометаболического риска больных с АГ и СОАС. Материалы и методы. Исследовано 185 пациентов с АГ (49,79 ± 0,80 года), среди которых 148 больных с АГ и СОАС и 37 пациентов с АГ без нарушений дыхания во время сна (группы контроля). Больным проводились следующие обследования: измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела, измерение относительного артериального давления, измерение скорости клубочковой фильтрации, измерение скорости распространения пульсовой волны. Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, однако больные группы АГ и СОАС (средний индекс массы тела – 38,08 ± 2,51 события/час) имели достоверно больший индекс массы тела – 35,23 ± 0,57 кг/м² против 30,57 ± 0,79 кг/м² в группе контроля ($p < 0,001$), большую частоту сахарного диабета типа II – 16,9% против 2,0% ($p < 0,02$), более высокие уровни глюкозы крови – 5,95 ± 1,22 ммоль/л против 5,29 ± 0,29 ммоль/л ($p < 0,001$), более высокие уровни холестерина в крови – 2,99 ± 0,29 ммоль/л против 2,29 ± 0,29 ммоль/л ($p < 0,001$), более высокие уровни триглицеридов в крови – 1,67 ± 0,27 ммоль/л против 1,03 ± 0,15 ммоль/л ($p < 0,035$), более высокие центральное систолическое АД – 133,43 ± 1,67 мм рт.ст. против 125,25 ± 3,41 мм рт.ст. ($p < 0,027$) и большую частоту распространения пульсовой волны по артериям эластичного типа – 11,19 ± 0,20 м/с против 10,10 ± 0,41 м/с ($p < 0,014$), чем больные группы контроля (ИАГ – 3,02 ± 0,25 события/час). У больных с АГ и СОАС уровень ИМ ассоциировался с повышением систолического АД, причем в связи с мужским полом ($r = 0,218$; $p = 0,01$), с уровнем холестерина в крови ($r = 0,23$; $p = 0,003$), с уровнем триглицеридов в крови ($r = 0,270$; $p = 0,003$). Выводы. Больные АГ и СОАС характеризовались достоверно большим количеством кардиометаболического риска, посредством которых реализуются неблагоприятные воздействия СОАС у больных с АГ.

артериальная гипертензия; синдром обструктивного апноэ сна; артериальная жесткость; мочевая кислота



Атеросклер гіпертензія (АГ) – провідний фактор ризику кардіальної та цереброваскулярної патології. Одним із патологічних станів, що часто співіснує з АГ та сприяє підвищенню серцево-судинного ризику таких хворих, є синдром обструктивного апноє сна (СОАС).
СОАС – це стан, при якому у пацієнта під час сну виникають численні зупинки дихання внаслідок повного перекриття (апноє) або часткового звуження (гіпноє) дихальних шляхів на рівні глотки, припинення легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях. Клінічно СОАС проявляється наявністю хрипіння, зниженням рівня кисню в крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями, надмірно денною сонливістю та підвищенням артеріального тиску (АТ), особливо в нічний час [1].
СОАС є дуже поширеним захворюванням, що, згідно з дослідженням, СОАС середнього та важкого ступеня уражає: чоловіків віком 30–49 років (10 %) 150–70 років (17 %), жінок віком 30–49 років (3 %) та 50–70 років (9 %) [32], і частота його поширеності останніми роками прогресивно зростає відповідно до старіння населення та поширення епідемії ожиріння, яке є найважливішим фактором ризику СОАС.
СОАС, особливо важкого ступеня, асоціюється з фатальними та нефатальними серцево-судинними подіями [13], у тому числі серцево-судинною смертю [7], раптовою серцевою смертю [14], інсультом [18], розвитком та прогресуванням застійної серцевої недостатності (СН) [37], дорожніми пригодами внаслідок денної сонливості і засинання за кермом, передчасною смертю від усіх причин [10, 31], а надмірна денна сонливість, хрипіння, порушення уваги та когнітивних функцій значно погіршують якість життя таких хворих [41].
Одним з факторів серцево-судинного ризику, зокрема у пацієнтів високого ризику [21], до яких належать і хворі з АГ та СОАС, є гіперурікемія. Але даних щодо зв'язку АГ, СОАС та метаболічних факторів ризику недостатньо.

Мета дослідження — оцінити фактори кардіометаболічного ризику, через які реалізуються несприятливі впливи СОАС у хворих з АГ.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 185 пацієнтів з АГ, середній вік — $49,79 \pm 0,80$ року, жінок — 36 (19,5 %), чоловіків — 149 (80,5 %). Хворих було розподілено на дві групи: 148 хворих із СОАС та 37 хворих з АГ без порушень дихання під час сну, які увійшли до групи контролю.

Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів 20-80 років, наявність есенціальної АГ I-III стадії, згода пацієнта на участь у дослідженні та відсутність критеріїв невключення. Діагноз АГ встановлювався при виявленні офісного систолічного артеріального тиску (САТ) > 140 мм рт.ст. і/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) > 90 мм рт.ст., або хворий приймав антигіпертензивну терапію.

Критерії невключення у дослідження: вік молодше 20 та старше 80 років; діагностована симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; груба патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна СН $\geq$ ІІА ступеня; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені $<$ 3 місяців тому; цукровий діабет (ЦД) у стані декомпенсації; постійна або персистуюча форма фібриляції передсердь (під час пароксизму);

стадії, гостре порушення мозкової кровообігу, збої інформікації, перенесені < 5 місяців тому, дукровит діабет (цдд) у стані декомпенсації, ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

Обстеження пацієнтів та діагностика АГ здійснювались відповідно до Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012 [11].

Хворим проводились загальноклінічні обстеження, вимірювання маси тіла та зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Вимірювання офісних САТ і ДАТ виконували тричі з інтервалом 1–2 хв в положенні пацієнта сидячи, після 10 хвилин перебування у спокої. До протоколу вносили середні значення.

Добове моніторування АТ виконували за допомогою приладу ДВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Визначали середньодобові (24гСАТ, 24гДАТ), середньоденні (24гСАТдень, 24гДАТдень) та середньонічні (24гСАТніч, 24гДАТніч) рівні САТ і ДАТ. Вимірювання АТ виконувалося з частотою кожні 15 хвилин у денний час та кожні 30 хвилин – у нічний час [29].

Діагностика СОАС здійснювалась за допомогою портативного монітора Somnocheck micro (Weinmann, Німеччина). Частота респіраторних подій позначалась як індекс апное-гіпноное (ІАГ) або індекс респіраторних розладів. Апное визначали як припинення повітряного потоку мінімум на 10 секунд, гіпноное – як зниження амплітуди дихального сигналу щонайменше на 50 % мінімум на 10 секунд, що супроводжувалося зниженням

розподілі. Лінійне збільшення як приліплення повітряного потоку (мінімум на 10 секунд), різниця між зменшенням амплітуди дихального сигналу щонайменше на 30 % мінімум на 10 секунд, що супроводжувалося зменшенням сатурації кисню (SpO_2) мінімум на 4 % або ознаками фізіологічного пробудження. Діагноз СОАС встановлювали при кількості обструктивних подій (лінійне, гіпночне + пробудження, змужевлені респіраторні події) більше ніж 15 подій/годину або більше ніж 5 подій/годину у пацієнтів зі скаргами на нічні пробудження, денну сонливість, сон, який не осягає, втому, безсоння, порушення дихання, які призводили до пробудження, задухи, гучного хрипіння, переривання дихання під час сну, що описувалися пацієнтом або родичами. Тяжкість СОАС визначалася як легка при $IAG \geq 5$ та < 15 подій/годину, середня – при $IAG \geq 15$ та < 30 подій/годину і тяжка – при $IAG \geq 30$ подій/годину [9, 12]. У сумнівних випадках діагноз верифікували полісомнографією. Оцінювання денної сонливості здійснювалось методом опитування за шкалою сонливості Епворта (Epworth Sleepiness Scale – ESS), що включала 8 запитань, за якими пацієнти визначали вірогідність заснути в різних побутових ситуаціях. Вірогідність наявності СОАС визначали як відсутність СОАС – $8,0 \pm 3,5$ бала, СОАС легкого ступеня – $11,0 \pm 4,2$ бала, СОАС середнього ступеня тяжкості – $13,0 \pm 4,7$ бала, СОАС важкого ступеня – $16,2 \pm 3,3$ бала [11].

Дослідження пружно-еластичних властивостей артерій та центрального АТ (ЦАТ) здійснювалось методом апіанаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Medical Pty Ltd., Австралія), з'єданого з персональним комп'ютером. Програмне забезпечення апарата за допомогою трансферної функції здійснювало контрольний аналіз пульсової хвилі із визначенням центрального ЦАТ (ЦСАТ), ДАТ (ЦДАТ), центрального пульсового АТ (ЦПАТ), індексу аугментації (Aix) та стандартизованого за частотою серцевих скорочень (CHC) 75 ударів/хв індексу аугментації (Aix)75, суб-ендокардального індексу жорсткості стінок (SEVR) та тривалості викиду (ED). Усі показники та їх референтні значення для кожного пацієнта прилад визначає автоматично на основі рівня АТ, вимірюного на плечовій артерії, та форми пульсової хвилі в висхідній аорті.

Визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) по артеріях еластичного (ШППХел) та м'язового (ШППХм) типів здійснювалось за стандартним протоколом методом швидкісного аналізу пульсової хвилі шляхом розташування датчика на правій спільній сонній і правій стегнової артеріях та на правій спільній сонній і правій променевої артеріях. Відстань між артеріями вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки [44].

розташування датчика на правій спільній сонині і правій стегонній артеріїх та на правій спільній сонині і правій променевої артеріїх. Відстань між артеріями вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки [44].

Біохімічні дослідження крови виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі A25 (BioSystems, Іспанія).

Ехокардіографію виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом [24]. Визначалися: розмір аорти, лівого передсердя (ЛП), кіньово-діастолічний розмір (КДР) і кіньово-сistolічний розмір (КСР) лівої шлуночка (ЛШ), кіньово-сistolічний (КСО) і кіньово-діастолічний (КДО) об'єм ЛШ та фракція викиду (ФВ) ЛШ.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховувався за формулою:

$$\text{ІММЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{площа поверхні тіла.}$$

Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії ЛПШ вважали: ТММЛПШ для чоловіків $> 115 \text{ г/м}^2$ для жінок — $> 95 \text{ г/м}^2$ [27]

Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії ЛШ вважали: ІММЛШ для чоловіків $> 115 \text{ г/м}^2$, для жінок — $> 95 \text{ г/м}^2$ [27]. Також хворим за показаннями виконувались інші лабораторні й інструментальні дослідження для виключення симптоматичної АГ.

Також хворим за показаннями виконували інші лабораторні та інструментальні дослідження для виключення симптоматичної АГ. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Достовірною вважали відмінність при коефіцієнті достовірності $p < 0,05$. Достовірність результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стюдента для середніх величин. Також виконували парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатовисновковий регресивний аналіз.

Результати

Характеристики пацієнтів наведено в табл. 1

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів груп порівняння (M ± m)

Показник, одиниці	Група контролю (n = 37)	Група АГ та СОАС (n = 148)
Вік, роки	46,76 ± 2,10	50,55 ± 0,84
Наявність цукрового діабету	2 (5,4 %)	25 (16,9 %)*
Наявність ішемічної хвороби серця	6 (16,2 %)	37 (25,0 %)
Стадія АГ:		
— I стадія	11 (29,7 %)	8 (5,4 %)*
— II стадія	24 (64,9 %)	119 (80,4 %)
— III стадія	2 (5,4 %)	21 (14,2 %)
Зріст, м	1,75 ± 0,01	1,74 ± 0,01
Маса тіла, кг	93,43 ± 2,54	107,20 ± 1,79**
ІМТ, кг/м²	30,57 ± 0,79	35,23 ± 0,57**
ІАГ, подій/годину	3,02 ± 0,25	38,08 ± 2,51**
Мінімальна SpO ₂ , %	84,76 ± 0,71	73,99 ± 1,07**
Середня SpO ₂ , %	94,66 ± 0,21	91,64 ± 0,34**
Індекс десатурацій, подій/годину	2,73 ± 0,41	34,02 ± 2,63**
Максимальна пауза, с	19,41 ± 1,48	45,50 ± 2,38**
Хропінія, %	12,95 ± 3,79	31,64 ± 2,21**
Оцінка за ESS, бали	6,81 ± 0,64	9,76 ± 0,46*
Питання № 1 ESS, бали	1,00 ± 0,20	1,34 ± 0,10
Питання № 2 ESS, бали	1,72 ± 0,16	2,04 ± 0,08
Питання № 3 ESS, бали	0,47 ± 0,10	0,88 ± 0,09*
Питання № 4 ESS, бали	0,97 ± 0,16	1,34 ± 0,10
Питання № 5 ESS, бали	1,88 ± 0,19	2,16 ± 0,08
Питання № 6 ESS, бали	0,12 ± 0,06	0,35 ± 0,07
Питання № 7 ESS, бали	0,97 ± 0,19	1,38 ± 0,09
Питання № 8 ESS, бали	0,12 ± 0,06	0,49 ± 0,08*

Примітки: * — достовірність різниці на рівні $p < 0,05$; ** — достовірність різниці на рівні $p < 0,001$.

Пацієнти обох груп були співставними за віком, зростом, але хворі із СОАС мали достовірно більшу масу тіла ($p < 0,001$) та, відповідно, ІМТ ($p < 0,001$). Обидві групи пацієнтів не відрізнялись за кількістю хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), але у групі СОАС достовірно вищою була частота цукрового діабету II типу ($p < 0,02$).

Хворі з АГ та СОАС мали достовірно вищий ІАГ, що відповідає СОАС тяжкого ступеня, достовірно нижчі рівні сатурації крові під час сну, достовірно вищий індекс десатурацій, максимальну тривалість пауз у диханні та відсоток часу хропінія під час сну ($p < 0,001$ для всіх). Як і очікувалось, хворі групи СОАС мали достовірно вищий рівень денної сонливості, оцінений суб'єктивно за допомогою ESS ($p = 0,003$), хоча слід зауважити, що у групі СОАС рівень денної сонливості загальною невисокий. Достовірно відрізнялись відповіді на питання № 3 (можливість заснути при знаходженні у громадському місці без активності) ($p = 0,039$) та № 8 (можливість заснути у машині під час зупинки у пробі протягом декількох хвилин) ($p = 0,022$).

При проведенні регресійного аналізу у хворих групи контролю незалежного зв'язку ІАГ з жодним із показників виявлено не було. У хворих групи СОАС спостерігався незалежний зв'язок ІАГ лише з індексом десатурацій, що є цілком закономірним ($\beta = 0,978$; $p < 0,001$).

Денна сонливість у хворих з АГ та СОАС асоціювалась зі структурною перебудовою і гіршою перфузією міокарда та більшою жорсткістю артерій: з оцінкою за шкалою сонливості Епворта незалежно корелювали тривалість хропінія ($\beta = -0,008$; $p = 0,021$), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) ($\beta = 0,023$; $p = 0,026$), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) ($\beta = -0,037$; $p = 0,039$) та показники контурного аналізу пульсової хвилі ED ($\beta = -0,020$; $p < 0,001$) і SEVR ($\beta = -0,224$; $p = 0,012$) (рис. 1).

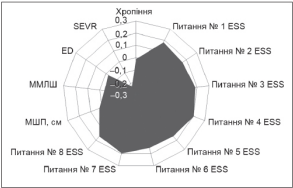


Рис. 1. Фактори, що незалежно корелювали з рівнем денної сонливості у хворих з АГ та СОАС ($p < 0,05$ для всіх)

У хворих групи АГ та СОАС тяжкість нічної гіпоксемії асоціювалась зі збільшенням аугментації аортальної пульсової хвилі та підвищенням центрального АТ: з індексом десатурацій незалежно корелювали A_{ix} ($\beta = 4,167$; $p = 0,009$), A_{ix75} ($\beta = -3,929$; $p = 0,006$) та центральний ДАТ ($\beta = 0,151$; $p = 0,004$), тоді як у хворих групи контролю такої кореляції не спостерігалось. Нами було проведено аналіз частоти виявлення СОАС у хворих з АГ різних стадій, результати наведено у табл. 2.

Таким чином, з підвищенням стадії АГ збільшувалась частота виявлення СОАС, досягаючи більше 90 % у хворих з АГ III стадії, хоча ІАГ був достовірно більшим у хворих з АГ II стадії порівняно із хворими з АГ I стадії ($p = 0,006$). Достовірно вищим у хворих з АГ II стадії виявився також індекс десатурацій ($p = 0,022$) порівняно з АГ I стадії та рівень денної сонливості ($p = 0,049$) порівняно з АГ I стадії. Час хропінія та максимальна тривалість пауз у диханні під час сну достовірно не відрізнялись.

Дані лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих груп порівняння наведені у табл. 3.

Таблиця 2. Частота виявлення СОАС залежно від стадії АГ (M ± m)

Показник, одиниці	Стадія АГ		
	АГ I (n = 19)	АГ II (n = 143)	АГ III (n = 23)
Нормальна сомнограма	11 (57,9 %)	24 (15,4 %)**	2 (6,9 %)**
СОАС легкого ступеня	3 (15,8 %)	27 (17,3 %)*	11 (37,9 %)*
СОАС середнього ступеня	2 (10,5 %)	37 (23,7 %)	4 (13,8 %)
СОАС тяжкого ступеня	3 (15,8 %)	55 (35,3 %)*	6 (20,7 %)
СОАС сумарно	8 (42,1 %)	119 (83,2 %)**	21 (91,3 %)**
ІАГ, подій/годину	14,32 ± 5,42	34,65 ± 2,65*	22,67 ± 4,80
Мінімальна SpO ₂ , %	83,05 ± 2,39	75,15 ± 1,05*	76,70 ± 2,61
Середня SpO ₂ , %	94,30 ± 0,38	91,83 ± 0,35*	93,13 ± 0,65*
Індекс десатурацій, подій/годину	13,76 ± 5,68	30,99 ± 2,71*	11,94 ± 4,93
Максимальна пауза, с	35,22 ± 8,03	42,90 ± 2,36	32,53 ± 4,10
Хропінія, %	17,80 ± 5,72	30,40 ± 2,31	26,35 ± 4,75
Оцінка за ESS, бали	7,00 ± 1,12	9,63 ± 0,47*	8,13 ± 0,82

Примітки: * — достовірність на рівні $p < 0,05$ порівняно із АГ I стадії; ** — достовірність на рівні $p < 0,001$ порівняно з АГ I стадії; * — достовірність на рівні $p < 0,05$ порівняно з АГ II стадії.

Таблиця 3. Результати додаткових методів дослідження пацієнтів груп порівняння

Показник, одиниці	Група контролю (n = 37)	Група АГ та СОАС (n = 148)
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 0,14	5,95 ± 0,12*
ХС, ммоль/л	5,66 ± 0,28	5,21 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	2,29 ± 0,68	3,09 ± 1,30
Сечова кислота, ммоль/л	329,79 ± 17,70	367,16 ± 8,45*
Креатинін (ммоль/л)	81,71 ± 2,44	86,77 ± 1,52
ШКФрозр. (мл/хв/1,73 м²)	94,32 ± 3,22	86,62 ± 1,71*
САТ, мм рт.ст.	138,35 ± 3,66	145,64 ± 1,67
ДАТ, мм рт.ст.	89,05 ± 2,11	93,58 ± 1,18
24гСАТ, мм рт.ст.	131,55 ± 2,24	140,95 ± 1,64*
24гДАТ, мм рт.ст.	79,46 ± 1,61	84,65 ± 1,11*
24гСАТдень, мм рт.ст.	136,15 ± 2,22	144,63 ± 1,62*
24гДАТдень, мм рт.ст.	83,42 ± 1,50	88,52 ± 1,11*
24гСАТніч, мм рт.ст.	121,02 ± 2,31	132,62 ± 1,74*
24гДАТніч, мм рт.ст.	70,96 ± 1,82	77,04 ± 1,22*
Ао, см	3,41 ± 0,06	3,49 ± 0,04
ЛП, см	3,91 ± 0,09	4,07 ± 0,04
КСР, см	3,31 ± 0,06	3,46 ± 0,04
КДР, см	5,05 ± 0,07	5,21 ± 0,04
КСО, мл	45,87 ± 2,20	51,87 ± 1,48
КДО, мл	124,10 ± 4,13	132,36 ± 2,39
МШП, см	1,17 ± 0,03	1,28 ± 0,02*
ЗСЛШ, см	1,08 ± 0,02	1,18 ± 0,16*
ФВ, %	63,01 ± 1,05	61,26 ± 0,51
ММЛШ, г	226,95 ± 11,12	262,49 ± 6,44*
ІММЛШ, г/м²	104,64 ± 4,56	115,79 ± 2,39*
ЧСС, уд/хв	69,05 ± 1,91	69,17 ± 0,94

Примітки: * — достовірність різниці на рівні $p < 0,05$; ** — достовірність різниці на рівні $p < 0,001$; ХС — холестерин; ТГ — тригліцериди; ШКФрозр. — розрахунок швидкості клубочкової фільтрації; Ао — аорта; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка.

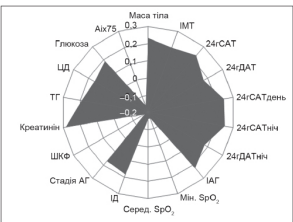
Хворі обох груп мали співставні показники офісних САТ і ДАТ, але хворі із СОАС мали достовірно вищі середньодобові (для 24гСАТ — на 9,40 ± 3,32 мм рт.ст., $p = 0,005$, та для 24гДАТ — на 5,19 ± 1,95 мм рт.ст., $p = 0,024$), а також середньоденні (для 24гСАТдень — на 8,48 ± 3,27 мм рт.ст., $p = 0,010$, та для 24гДАТдень — на 5,10 ± 2,23 мм рт.ст., $p = 0,015$) та середньонічні (для 24гСАТніч — на 11,60 ± 3,48 мм рт.ст., $p = 0,001$, та для 24гДАТніч — на 6,08 ± 2,48 мм рт.ст., $p = 0,015$) САТ і ДАТ.

У хворих групи СОАС достовірно вищими були рівні глюкози крові натще (на 0,51 ± 0,25 ммоль/л; $p = 0,045$) та сечової кислоти (СК) (на 37,36 ± 18,76 ммоль/л; $p = 0,048$).

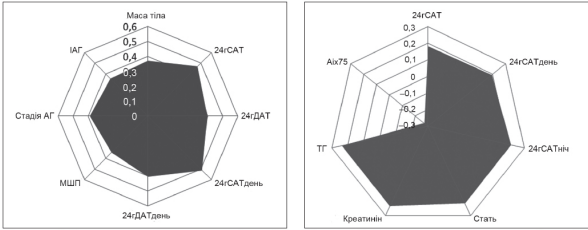
Серед пацієнтів групи контролю гіперурикемію (рівень СК > 360 ммоль/л) було виявлено у 13 (35,1 %) хворих, серед хворих з АГ та СОАС — у 66 (44,6 %). Різниця у частоті реестрації гіперурикемії між групами недостовірна ($p > 0,2$), але загальною частотою її виявлення дуже висока як у хворих із СОАС, так і у групі АГ без порушень дихання під час сну.

У всій вибірці хворих рівень СК асоціювався з більшою масою тіла, вищим рівнем тригліцеридів (ТГ) плазми крові, вищими рівнями САТ як у денний, так і в нічний час, та ДАТ у нічний час, більшою кількістю епізодів апное-гіпноє під час сну та гіршою сатурацією крові в нічний час, ніжною ШКФ, вищими рівнями глюкози крові натще, більшою частотою ЦД та артеріальною жорсткістю.

Фактори, з якими корелював рівень СК у хворих груп порівняння, наведені на рис. 2–4.

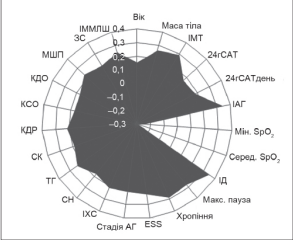


Рисунки 2, 3, 4. Фактори, з якими корелював рівень СК у різних групах порівняння (p < 0,05 для всіх)



Рисунки 3, 4. Фактори, з якими корелював рівень СК у хворих групи АГ та СОАС (p < 0,05 для всіх)

У пацієнтів групи контролю рівень СК асоціювався з більшою масою тіла ($r = 0,369$; $p = 0,032$), вищими середньодобовими (для 24гСАТ — $r = 0,469$, $p = 0,005$; для 24гДТ — $r = 0,399$, $p = 0,020$) і середньоденними рівнями АТ (для 24гСАТдень — $r = 0,513$, $p = 0,002$; для 24гДТдень — $r = 0,404$, $p = 0,018$), а також зі структурною перебудовою міокарда, а саме: більшою товщиною МШП ($r = 0,343$; $p = 0,047$), вищою стадією АГ ($r = 0,388$; $p = 0,024$) та більшим ІАГ ($r = 0,354$; $p = 0,040$). У хворих з АГ та СОАС рівень СК асоціювався з вищими показниками систолічного АТ: 24гСАТ ($r = 0,182$; $p = 0,048$), 24гСАТдень ($r = 0,194$; $p = 0,035$), 24гСАТніч ($r = 0,215$; $p = 0,022$), причому у зв'язку з чоловічою статтю ($r = 0,218$; $p = 0,013$), а також з гіршими показниками функції нирок, вираженими рівнем креатиніну плазми крові ($r = 0,237$; $p = 0,007$), вищим рівнем ТТ ($r = 0,237$; $p = 0,007$) та артеріальною жорсткістю, вираженою Аіх75 ($r = -0,270$; $p = 0,003$). Також у хворих групи СОАС достовірно більшою була товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) (на $0,10 \pm 0,03$ см; $p = 0,003$), МШП (на $0,11 \pm 0,04$ см; $p = 0,006$), ММЛШ (на $35,54 \pm 13,83$ г; $p = 0,011$) та, відповідно, ІММЛШ (на $11,15 \pm 5,24$ г/м²; $p = 0,035$). Слід зауважити, що ознаки гіпертрофії лівого шлуночка було виявлено у пацієнтів обох груп, що є закономірним, оскільки всі пацієнти мали діагностовану АГ. Рівень глюкози крові у всій вибірці асоціювався зі старшим віком ($r = 0,153$; $p = 0,039$), більшою масою тіла ($r = 0,262$; $p < 0,001$) та ІМТ ($r = 0,295$; $p < 0,001$), що цілком закономірно, вищими рівнями систолічного АТ (для 24гСАТ — $r = 0,167$, $p = 0,030$; для 24гСАТдень — $r = 0,182$; $p = 0,018$), більшим ІАГ ($r = 0,347$; $p < 0,001$), гіршими показниками нічної сатурації крові (для мін. SpO₂ — $r = -0,252$, $p = 0,001$; для серед. SpO₂ — $r = -0,293$, $p < 0,001$; для індексу десатурації (ІД) — $r = 0,347$, $p < 0,001$), більшою тривалістю хронічної ($r = 0,290$; $p < 0,001$) та пауз в диханні під час сну ($r = 0,276$; $p = 0,001$), вищим ступенем денної сонливості ($r = 0,222$; $p = 0,003$), вищою стадією АГ ($r = 0,203$; $p = 0,006$), наявністю СН ($r = 0,176$; $p = 0,017$) та ІХС ($r = 0,214$; $p = 0,004$), більшими розмірами порожнини серця та більшим ІММЛШ ($r = 0,248$; $p = 0,001$) (рис. 5).



Рисунки 3, 4. Фактори, з якими корелював рівень СК у хворих групи АГ та СОАС (p < 0,05 для всіх)

У групі хворих з АГ та СОАС вищий рівень глюкози асоціювався з більшою масою тіла ($r = 0,297$; $p = 0,001$) та ІМТ ($r = 0,339$; $p < 0,001$), вищим ІАГ ($r = 0,276$; $p = 0,002$), гіршими показниками сатурації крові під час сну (для мін. SpO₂ — $r = -0,204$, $p = 0,021$; для середньої SpO₂ — $r = -0,276$, $p = 0,002$; для індексу десатурації — $r = 0,320$, $p < 0,001$), більшою тривалістю хронічної ($r = 0,290$; $p = 0,002$) та вищим рівнем денної сонливості ($r = 0,310$; $p < 0,001$), наявністю ІХС ($r = 0,191$; $p = 0,031$), структурним ремоделюванням лівого шлуночка з більшою товщиною його стінок, більшим розміром порожнини та більшою масою ЛШ ($r = 0,219$; $p = 0,014$). У той же час у групі контролю рівень глюкози асоціювався лише зі структурною перебудовою міокарда ЛШ: з рівнем глюкози корелювали КДР ($r = 0,377$; $p = 0,028$), товщина МШП ($r = 0,502$; $p = 0,002$), ЗСЛШ ($r = 0,444$; $p = 0,009$) та ІММЛШ ($r = 0,467$; $p = 0,005$).

Нами було проведено оцінку пружно-еластичних властивостей артерій, результати наведено в табл. 4.

Таблиця 4. Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі хворих груп порівняння (M ± m)

Показник, одиниці	Група контролю (n = 37)	Група АГ та СОАС (n = 148)
ШППХел, м/с	10,10 ± 0,41	11,19 ± 0,20*
ШППХм, м/с	8,73 ± 0,30	9,19 ± 0,13
АуТ, мм рт.ст.	7,16 ± 1,07	8,51 ± 0,57
ЦСАТ, мм рт.ст.	125,22 ± 3,41	133,43 ± 1,67*
ЦДАТ, мм рт.ст.	90,22 ± 2,17	94,14 ± 1,26
ЦПАТ, мм рт.ст.	35,00 ± 2,10	38,79 ± 1,10
Аіх, %	18,45 ± 2,13	20,29 ± 1,07
Аіх75, %	15,19 ± 1,75	17,43 ± 0,99
ЕД, %	35,22 ± 0,74	35,19 ± 0,41
SEVR, %	163,39 ± 5,22	159,13 ± 2,93

Примітки: * — достовірність на рівні $p < 0,05$; АуТ — тиск аугментатії.

Таким чином, хворі з АГ та СОАС мали достовірно більшу ШППХел (на $1,09 \pm 0,44$ м/с; $p = 0,014$), ніж хворі групи контролю, ШППХм достовірно не відрізнявся. Для визначення факторів, з якими незалежно корелювала ШППХел у хворих груп порівняння, нами було проведено регресійний аналіз, у результаті якого було виявлено незалежний зв'язок ШППХел лише з віком хворих у групі СОАС ($\beta = 0,347$; $p = 0,003$), у хворих групи контролю достовірний зв'язок не спостерігався з жодним із показників. Було виявлено, що хворі з АГ та СОАС мали достовірно вищий ЦСАТ порівняно з пацієнтами групи контролю (на $8,22 \pm 3,68$ мм рт.ст.; $p = 0,027$) при тому, що офісні САТ та ДАТ були порівнюваними у пацієнтів обох груп. Достовірно та незалежно з рівнем ЦСАТ у хворих групи СОАС були пов'язані офісні САТ ($\beta = 0,175$; $p < 0,001$) і ДАТ ($\beta = 0,493$; $p < 0,001$), розмір лівого передсердя ($\beta = 0,014$; $p = 0,016$), ММЛШ ($\beta = -0,036$; $p = 0,029$), ЦДАТ ($\beta = 0,124$; $p = 0,020$), ЦПАТ ($\beta = 0,523$; $p < 0,001$) та тиск аугментатії ($\beta = 0,087$; $p = 0,022$). У хворих без СОАС незалежний зв'язок ЦСАТ спостерігався лише з ЦДАТ ($\beta = 0,645$; $p < 0,001$) і ЦПАТ ($\beta = 0,592$; $p < 0,001$).

На підставі виявлення достовірно вищих показників ШППХел та ЦСАТ можна зробити висновки про роль СОАС у підвищенні артеріальної жорсткості у хворих з АГ. Наявність незалежного зв'язку ЦСАТ із ММЛШ та розміром ЛП у хворих з АГ та СОАС може свідчити про значення саме ЦАТ в ураженні серця як органа-мішені у таких пацієнтів.

Обговорення

Таким чином, було виявлено, що хворі з АГ та СОАС характеризувались більшою кількістю серцево-судинних (достовірно вищі середньодобові САТ і ДАТ та центральний САТ, гіпертрофія лівого шлуночка, підвищена артеріальна жорсткість) та метаболічних факторів ризику (достовірно більша маса тіла, достовірно вищі рівні глюкози та сечової кислоти). Між наявністю гіперурикемії та СОАС існує двосторонній взаємозв'язок. З одного боку, підвищені рівні СК асоціюються з наявністю СОАС, з іншого — СОАС характеризується порушенням обміну пуринів і підвищенням рівнів СК.

У нашому дослідженні було виявлено достовірно вищі рівні сечової кислоти сироватки крові у хворих з АГ та СОАС порівняно з пацієнтами без порушень дихання уві сні ($p = 0,048$). Подібні результати було виявлено в популяційному дослідженні Camila Hirotsu та співавт., що проводилося в Сан-Паулу та включало 1042 учасників [19]. Було показано, що хворі із СОАС мали вищі рівні СК ($5,7 \pm 0,1$ мг/дл проти $4,9 \pm 0,1$ мг/дл; $p < 0,0001$) порівняно з контролем незалежно від статі, а також після контролю за іншими факторами. Була виявлена достовірна асоціація між гіперурикемією та наявністю СОАС ($\chi^2 = 40,6$; $p < 0,0001$). Було показано, що підвищення рівня сечової кислоти на 1 мг/дл збільшує ризик СОАС на 16 % (95% довірчий інтервал = $1,01-1,33$). З іншого боку, мінімальна SpO₂ є незалежним предиктором, що пояснює 10% варіабельність рівня СК в комплексі з іншими факторами, такими як чоловіча стать, креатинін, тригліцериди, ІМТ $> 26,8$ кг/м², САТ та рівні калію плазми крові. Також Н. Sahebajani [38] було показано підвищення екскреції СК у хворих із СОАС, що нормалізувалась після лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапія).

Одним із механізмів, завдяки яким СОАС сприяє підвищенню серцево-судинної смертності, є оксидативний стрес [47]. Провідну роль в оксидативному стресі відіграє ксантиноксидаза — ензим, наслідок активації якого утворюється СК. Таким чином, продукція СК супроводжується підвищенням синтезу реактивних кисневих часточок (РКЧ), які відіграють визначальну роль в утворенні оксидативного пошкодження тканин [33]. Множинні цикли де/реоксигенації при СОАС супроводжуються підвищенням продукції РКЧ, які змінюють напрямки клітинних метаболічних процесів — зменшення утворення аденозинтрифосфату (АТФ), що призводить до деградації АТФ до аденозиндифосфату й аденозинмонофосфату [39], вивільнення проміжних продуктів пуринового обміну (аденозин, інозин, гіпоксантин, ксантин). Завершується цей процес гіперпродукцією СК — кінцевого продукту катаболізму пуринів.

У дослідженні М. Bombelli та ін. було показано, що підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові на 1 мг/дл призводило до підвищення ризику виникнення АГ на 34 % за показниками домашніх вимірювань АТ ($p = 0,02$) та на 29 % ($p = 0,01$) — при амбулаторних вимірюваннях. Результати метааналізу Р.С. Grayson і співавт. вказують на роль гіперурикемії у розвитку АГ: ризик виникнення АГ підвищувався на 41 % за наявності гіперурикемії, а підвищення рівня сечової кислоти на 1 мг/дл асоціювалося з підвищенням ризику АГ на 13 % [15].

За результатами популяційного дослідження в США було показано, що навіть безсимптомна гіперурикемія є предиктором серцево-судинної та загальної смертності на 22 % ($p = 0,03$) і 12 % ($p = 0,04$) відповідно [4]. Позитивну асоціацію гіперурикемії з ожирінням, порушенням толерантності до вуглеводів, АГ, анемією ІХС та смертністю було показано у великому Фінському когортному популяційному дослідженні (вік — 40–69 років) [35]. Більше того, ряд досліджень показали, що підвищений рівень СК асоціювався не лише з наявністю серцево-судинних захворювань, але й з гіршим прогнозом стабільної ІХС [3], гострого інфаркту міокарда [11, 25], хронічної СН [22], інсульту [23] та метаболічного синдрому [6], тобто тих станів, що часто поєднуються із СОАС та АГ.

У нашому дослідженні також було виявлено асоціацію між рівнями СК та показниками АТ, причому як у пацієнтів з АГ та СОАС, так і в загальній вибірці хворих. Таким чином, підвищення рівнів СК у хворих із СОАС можна вважати одним із факторів, що робить негативний внесок у розвиток АГ і підвищення серцево-судинного ризику таких хворих. А вимірювання СК є важливим при веденні пацієнтів із АГ, СОАС та їх ускладненнями. З іншого боку, СОАС порушує обмін глюкози, сприяє інсулінорезистентності та асоціюється з розвитком ЦД II типу.

Декілька перехресних досліджень показали, що СОАС асоціюється з розвитком інсулінорезистентності незалежно від ожиріння [34, 40], і ризик корелює з тяжкістю нічної гіпокемії [5]. Ожиріння є ключовим посередником впливу СОАС на ЦД II типу. Показано, що СОАС — фактор ризику та тяжкості ЦД II типу незалежно від віку та ожиріння. Це значимо, оскільки ожиріння є фактором ризику як для СОАС, так і для ЦД II типу.

Тривалі когортні дослідження показали знач-не зростання ризику виникнення цукрового діабету у хворих із СОАС, особливо середнього та тяжкого ступенів [8, 28]. Дані метааналізу підтверджують, що ризик ЦД за наявності СОАС середнього та тяжкого ступенів зростає на 63 % [45]. Також було встановлено, що СОАС, особливо середнього та тяжкого ступенів, асоціюється з гіршим метаболічним контролем у пацієнтів із ЦД II типу [43].

Стосовно впливу СОАС на прогноз у пацієнтів з ЦД було показано, що тяжкість СОАС, виражена індексом апное-гіпнопею, достовірно асоціюється з ризиком інсульту (у 2,5 раза) у пацієнтів з ЦД II типу [36]. Також СОАС незалежно сприяє прогресуванню хронічної хвороби нирок у хворих з ЦД II. Проведений метааналіз продемонстрував достовірну асоціацію між тяжкістю СОАС та підвищенням ризику діабетичної хвороби нирок з відношенням ризиків 1,73 [26].

З іншого боку, рандомізовані placebo-контрольовані дослідження показали, що CPAP-терапія мала сприятливий вплив на обмін глюкози в популяції з ожирінням та без нього у пацієнтів з предіабетом [30, 46] та покращувала індекс інсулінорезистентності порівняно з placebo у пацієнтів з ЦД II типу [20]. Ефект CPAP-терапії підвищувався зі збільшенням прихильності до лікування і був більш вираженим при СОАС середнього та тяжкого ступенів, ожирінні та у випадках погано конт-рольованого діабету [17, 46].

Важливо зазначити: наведені дані вказують на те, що сприятливий вплив CPAP на обмін глюкози більш виражений в популяції з предіабетом, ніж із встановленим ЦД II типу. Досліджені з цього приводу недостатньо для остаточних висновків, але, можливо, за рахунок того, що хворі з ЦД II типу старші та мають супутні захворювання. Ці спостереження вказують на необхідність ранньої діагностики та лікування СОАС в популяції з ризиком або встановленим ЦД II типу, оптимізації прихильності до лікування [16].

Таким чином, хворі з АГ та СОАС характеризуються значною кількістю кардіометаболічних факторів ризику. Саме тому рання діагностика та лікування СОАС у хворих з АГ є вкрай важливими для зниження серцево-судинного ризику таких хворих.

Висновки

1. Хворі з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну мали достовірно вищі рівні глюкози крові натще ($5,95 \pm 0,12$ ммоль/л проти $5,44 \pm 0,14$ ммоль/л; $p = 0,045$) та достовірну більшу частоту цукрового діабету (16,9 % проти 5,4 %; $p < 0,02$) порівняно з пацієнтами без порушень дихання уві сні.

2. Хворі з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну мали достовірно вищі рівні сечової кислоти крові ($367,16 \pm 8,45$ ммоль/л проти $329,79 \pm 17,7$ ммоль/л; $p = 0,048$) порівняно з пацієнтами без порушень дихання уві сні, при цьому частота гіперурикемії є дуже високою в обох групах хворих (44,6 та 35,1 % відповідно).

3. У хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну концентрація сечової кислоти асоціювалась з чоловічою статтю ($r = 0,218$; $p = 0,013$), рівнем креатиніну ($r = 0,237$; $p = 0,007$), тригліцеридів ($r = 0,237$; $p = 0,007$) крові та показниками систолічного АТ.

4. Встановлено, що наявність синдрому обструктивного апное сну у хворих з артеріальною гіпертензією сприяла збільшенню жорсткості артерій еластичного типу та підвищенню центрального систолічного артеріального тиску, що підтверджувалося виявленням незалежного кореляційного зв'язку індексу десатурації з індексом аугментації ($\beta = 4,167$; $p = 0,009$), стандартизованим за частотою серцевих скорочень індексом аугментації ($\beta = 3,929$; $p = 0,006$) та центральним діастолічним артеріальним тиском ($\beta = 0,151$; $p = 0,004$).

5. При веденні хворих з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну необхідне дослідження рівнів глюкози та сечової кислоти крові з корекцією їх порушень.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс] // Режим доступу до ресурсу: https://www.moz.gov.ua/portal/dn.20120524_384.html.

2. Adeseun G.A. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease / Adeseun G.A., Rosas S.E. // Curr. Hypertens. Rep. — 2010. — Vol. 12. — P. 378-383.

3. Bickel C. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 89. — P. 12-17.

4. Bombelli M. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality // J. Hypertens. — 2014. — Vol. 32. — P. 1237-1244.

5. Borel A.L. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea / Borel A.L., Monneret D., Tamisier R. [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — P. e71000.

6. Brodov Y. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study) / Brodov Y., Behar S., Boyko V., Chouraqui P. // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 106. — P. 1717-1720.

7. Campos-Rodriguez F. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study / Francisco Campos-Rodriguez, M.A. Martinez-Garcia, I. de la Cruz-Moron, C. Almeida-Gonzalez [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2012. — Vol. 156, № 2. — P. 115-122.

8. Celen Y.T. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up / Celen Y.T., Hedner J., Carlson J., Peker Y. // J. Clin. Sleep Med. — 2010. — Vol. 6. — P. 244-250.

9. Collop N.A. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients / Nancy A. Collop, W. McDowell Anderson, Brian Boehlecke [et al.] // J. Clin. Sleep Med. — 2007. — Vol. 3, № 7. — P. 737-747.

10. Colvin L.J. Commercial Motor Vehicle Driver Obstructive Sleep Apnea Screening and Treatment in the United States: An Update and Recommendation Overview / Loretta J. Colvin, Nancy A. Collop // J. Clin. Sleep Med. — 2016. — Vol. 12, № 1. — P. 113-125.

11. Duran M. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / Duran M., Kalay N., Akpek M. [et al.] // Angiology. — 2012. — Vol. 63. — P. 448-452.

12. Epstein L.J. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / Lawrence J. Epstein, David Kristo, Patric J. Strollo [et al.] // J. Clin. Sleep Med. — 2009. — Vol. 5, № 3. — P. 263-276.

13. Floras J.S. Sleep apnea and cardiovascular risk / John S. Floras // Journal of Cardiology. — 2014. — Vol. 63. — P. 3-8.

14. Gami C.S. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults / Apoor S. Gami, Eric J. Olson, Win K. Shen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62, № 7. — P. 610-616.

15. Grayson P.C. Hyperuricemia and incident of hypertension: a systematic review and meta-analysis / P.C. Grayson, S.Y. Kim, M. LaValley [et al.] // Arthritis Care Res. — 2011. — Vol. 63. — P. 102-110.

16. Grimaldi D. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications / Grimaldi D., Beccuti G., Touma C., Van Cauter E., Mokhlesi B. // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37. — P. 355-363.

17. Guest J.F. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. / Guest J.F., Panca M., Sladkevicius E., Taheri S., Stradling J. // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37. — P. 1263-1271.

18. Hermann D.M. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery / D.M. Hermann, C.L. Bassetti // Neurology. — 2016. — Vol. 87, № 13. — P. 1407.

19. Hirotsu C. Association Between Uric Acid Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Large Epidemiological Sample / Camila Hirotsu, Sergio Tufik, Camila Guindalini [et al.] // PLoS ONE. — 8(6). — P. e66891. — doi: 10.1371/journal.pone.0066891.

20. Iftikhar I.H. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes / Iftikhar I.H., Khan M.F., Das A., Magalang U.J. // Ann. Am. Thorac. Soc. — 2013. — Vol. 10. — P. 115-120.

21. Ioachimescu A.G. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study / Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58. — P. 623-630.

22. Jankowska E.A. Hyperuricemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure / Jankowska E.A., Ponikowska B., Majda J. [et al.] // Int. J. Cardiol. — Vol. 115. — P. 151-155.

23. Karagiannis A. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke / Karagiannis A., Mikhalidis D.P., Tziomalos K. [et al.] // Circ. J. — 2007. — Vol. 71. — P. 1120-1127.

24. Lang R.M. Recommendations for chamber quantification / Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. — 2006. — Vol. 7. — P. 79-108.

25. Lazzeri C. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience / Lazzeri C., Valente S., Chiostrì M. [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 138. — P. 206-209.

26. Leong W.B. The association between obstructive sleep apnea and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Leong W.B., Jadhavkhan F., Taheri S., Thomas G.N., Adab P. // Sleep. — Electronically published ahead of print on 31 August 2015. — P. sp-00037-15.

27. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281-1357.

28. Marshall N.S. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the BusseHealth Study? / Marshall N.S., Wong K.K., Phillips C.L. [et al.] // J. Clin. Sleep Med. — 2009. — Vol. 5. — P. 15-20.

29. O'Brien E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 9. — P. 1731-1767.

30. Pamidi S. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes: a randomized controlled trial / Pamidi S., Wroblewski K., Stepień M. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 192. — P. 96-105.

31. Pan L. Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies / Lei Pan, Xiaomei Xie, Dayue Liu [et al.] // Sleep and Brea-thing. — 2016. — Vol. 20, № 81. — P. 345-353.

32. Peppard P.E. Increased prevalence of Sleep-Disordered Breathing in adults / Paul E. Peppard, Terry Young, Jodi H. Barnett [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2013. — Vol. 177. — P. 1006-1014.

33. Puig J.G. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / Puig J.G., Ruilope L.M. // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — P. 869-872.

34. Punjabi N.M. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study / Punjabi N.M., Shahar E., Redline S. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 160. — P. 521-530.

35. Reunanen A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality / Reunanen A., Takkinen H., Knekt P., Aromaa A. // Acta Med. Scand. — 1982. — Suppl. 668. — P. 49-59.

36. Rice T.B. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus / Rice T.B., Foster G.D., Sanders M.H. [et al.] // Sleep. — 2012. — Vol. 35. — P. 1293-1298.

37. Roca G.Q. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study / G.Q. Roca, S. Redline, B. Claggett [et al.] // Circulation. — 2015. — Vol. 132, № 14. — P. 1329-1337.

38. Sahebghani H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure // Chest. — 1998. — Vol. 113. — P. 1604-1608.

39. Saito H. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine / Saito H., Nishimura M., Shibuya E. [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 1686-1694.

40. Seicean S. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study / Seicean S., Kirchner H.L., Gottlieb D.J. [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1001-1006.

41. Shayamsunder A.K. Sleepiness, sleeplessness, and pain in end-stage renal disease: distressing symptoms for patients / Archana K. Shayamsunder, Samir S. Patel, Vivek Jain [et al.] // Semin. Dial. — 2005. — Vol. 18. — P. 109-118.

42. Stack A.G. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality / A.G. Stack, A. Hanley, L.F. Casterly [et al.] // QJM. — 2013. — Vol. 106. — P. 647-658.

43. Tamura A. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea / Tamura A., Kawano Y., Watanabe T., Kadota J. // Respir. Med. — 2008. — Vol. 102. — P. 1412-1416.

44. Van Bortel L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / Luc M. Van Bortel, Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie [et al.] // J. Hypertens. — 2012. — Vol. 30. — P. 445-448.

45. Wang X. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / Wang X., Bi Y., Zhang Q., Pan F. // Respirology. — 2013. — Vol. 18. — P. 140-146.

46. Weinstock T.G. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea / Weinstock T.G., Wang X., Rueschman M. [et al.] // Sleep. — 2012. — Vol. 35. — P. 617-625B.

47. Wysocka E. Blood antioxidant status, dysglycemia and obstructive sleep apnea / Wysocka E., Cofta S., Pioru-nek T. [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. — 2013. — Vol. 756. — P. 121-129.