

## Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: резистентность к лечению и роль дисфункции вегетативной нервной системы

Ростороцкая В. В., Эльгардт И. А., Иванов А. П.\*, Сдобнякова Н. С.

Тверской клинический кардиологический диспансер. Тверь, Россия

**Цель.** Оценить роль синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) при артериальной гипертензии (АГ) в развитии резистентности к проводимой медикаментозной терапии и влияние дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) как одного из возможных патофизиологических путей недостаточного снижения артериального давления (АД) при АГ + СОАС.

**Материал и методы.** Изучено состояние 365 амбулаторных больных АГ, у 194 из которых регистрировался СОАС, а у 161 при наблюдении в течение 6-15 мес отсутствовал антигипертензивный эффект лечения. Использовались методы суточного мониторирования (СМ) АД и СМ ЭКГ и дыхания с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР).

**Результаты.** Среди больных АГ + СОАС выявлено преобладание лиц с низкой приверженностью назначенному лечению АГ. Все показатели СМ АД в этой группе оказались выше, чем у больных АГ без СОАС, и эти различия еще более увеличились при наличии резистентности

к лечению. Наиболее существенно при этом реагировал уровень пульсового АД и частоты сердечных сокращений. При анализе показателей ВСР выявлены их различные корреляции во временном и частотном диапазонах с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и с уровнем АД при СМ АД. Однако при многофакторном анализе корреляции сохранялись только между ИАГ и параметрами ВСР.

**Заключение.** Наличие СОАС у больных АГ является фактором, отягчающим течение заболевания, наличие дисфункции ВНС может быть одним из механизмов развития резистентности к проводимому антигипертензивному лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; синдром обструктивного апноэ сна; вегетативная нервная система; резистентность к лечению.

Поступила 05/09-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 11-17

### Arterial hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: treatment resistance and the role of autonomic dysfunction

Rostorotskaya V. V., Elgardt I. A., Ivanov A. P.\*, Sdobnyakova N. S.

Tver Clinical Cardiology Dispanser. Tver, Russia

**Aim.** To study the role of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in the development of treatment resistance in patients with arterial hypertension (AH). To assess the effects of autonomic nervous system (ANS) dysfunction, as one of the potential pathophysiological mechanisms of inadequate blood pressure (BP) reduction in patients with AH and OSAS.

**Material and methods.** The study included 365 ambulatory AH patients: 194 with OSAS and 161 with resistance to antihypertensive therapy after 6-15 months. The 24-hour BP monitoring (BPM) and 24-hour cardio-respiratory monitoring of electrocardiogram (ECG), with heart rate variability (HRV) analysis, were performed.

**Results.** Among patients with AH and OSAS, most individuals had low antihypertensive therapy compliance. All parameters of 24-hour BPM in

this group were lower than in OSAS-free hypertensives, and this difference was more pronounced in patients with lower treatment compliance, particularly for pulse BP and HR. HRV parameters correlated with apnoea-hypopnoea index (AHI) and BP levels during 24-hour BPM. However, in multivariate analyses, these correlations were observed only for HRV parameters and AHI.

**Conclusion.** In AH patients, OSAS aggravates the clinical course of the disease. ANS dysfunction could be one of the mechanisms underlying the development of antihypertensive treatment resistance.

**Key words:** arterial hypertension, obstructive sleep apnoea syndrome, autonomic nervous system, treatment resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 11-17

Проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) не разрешена до настоящего времени как за рубежом, так и в Российской Федерации (РФ). По данным NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey III) [1] только более половины пациентов с гипертензией (АГ) достигают целевого АД, при сочетании АГ

и сахарного диабета (СД) АД <130/80 мм рт.ст. наблюдается лишь в 37% случаев, а при хронической болезни почек (ХБП) и АГ целевого уровня достигает только каждый четвертый пациент. Такую высокую распространенность неконтролируемой АГ можно частично объяснить многообразием причин и факторов резистентности

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: Cardio69@inbox.ru

Тел.: (4822) 52-05-05, факс: (4822) 52-84-21

[Ростороцкая В. В. – врач кардиолог, докторант, Эльгардт И. А. – главный врач, Иванов А. П. (\*контактное лицо) – научный руководитель диспансера, доцент кафедры внутренних болезней Тверской медицинской академии, Сдобнякова Н. С. – заместитель главного врача].

к проводимой терапии. В настоящее время под резистентной АГ понимают состояние, когда на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик (Д) в оптимальных дозах, АД не достигает целевого уровня [2]. Частым сочетанием служит АГ + синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), затрагивающие по разным данным до 30% больных стойкой АГ [3]. При этом у 10% больных АГ является резистентной к медикаментозному лечению, и целевой уровень АД у них часто достигается при проведении дыхания с положительным давлением на вдохе (CPAP-терапия) [4]. Независимым фактором риска (ФР) в этом случае признается повышенная жесткость артерий [5]. Но чаще всего обсуждаются вопросы почечной патологии или гиперальдостеронизма [6]. Все процессы в организме, в т.ч. и регуляция АД в той или иной мере, находятся под влиянием вегетативной нервной системы (ВНС) и определяются уровнем баланса ее симпатического и парасимпатического отделов [7]. Развитие дисбаланса этих отделов хорошо изучено при сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС), но связи дисфункции ВНС у больных АГ + СОАС при резистентности в снижении АД остаются не ясными.

Цель настоящего исследования — оценить роль СОАС при АГ в развитии резистентности к медикаментозной терапии и влияние дисфункции ВНС как одного из возможных патофизиологических путей недостаточного снижения АД при АГ + СОАС.

## Материал и методы

В исследование были включены 365 больных АГ (294 мужчин и 71 женщина) в возрасте 39–69 лет (средний возраст  $54 \pm 3$ ), которые дали информационное согласие на его проведение, наблюдавшихся амбулаторно в Тверском клиническом кардиологическом диспансере в 2007–2009 гг. по поводу АГ 1–2 степеней (ст.) по повышению АД и имевших <II стадии (стд.) гипертонической болезни (ГБ), диагностированной согласно последним рекомендациям ВНОК 2010. Срок наблюдения колебался от 6 до 15 мес. (в среднем  $7,2 \pm 1,2$  мес.). При дополнительном обследовании эпизоды остановки дыхания во сне регистрировались у 194 (53,1%) пациентов. Антигипертензивный эффект, не смотря на проводимое лечение, отсутствовал у 161 (44,7%) больного. В качестве контроля использованы результаты обследования 42 пациентов с АГ без СОАС, достигших в результате амбулаторной терапии целевых уровней АД, не отличавшихся по возрастно-половому признаку. Для верификации резистентности к лечению на фоне исходно назначенной терапии проводились повторные измерения офисного АД при каждом врачебном осмотре, а при отсутствии эффекта от назначенной терапии так же осуществлялось суточное мониторирование (СМ) АД прибором Schiller (Швейцария) по общепринятой стандартной методике [2]. В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, а также больных с хронической легочной патологией и заболеваниями

ЛОР-органов. С целью подбора антигипертензивной терапии (АГТ) динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось врачами-кардиологами в амбулаторных условиях. Наряду с медикаментозным лечением обращали внимание на коррекцию образа жизни. Частота визитов в поликлинику составляла 1 раз в 2–4 нед. в течение, по крайней мере, 3 мес., а затем 1 раз в 3–6 мес. до года наблюдения.

Лечение больных АГ 1 ст. начинали с монотерапии, используя преимущественно  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), а также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). У пациентов с АГ 2 ст., как правило, комбинировали 2–3 препарата указанных классов, а при их недостаточной эффективности к лечению добавляли Д — гидрохлортиазид (Гхт) в дозе <6,25 мг/сут. Резистентной к лечению считали АГ, при которой применение одновременно не менее 3 препаратов с обязательным включением Д, не приводило к существенному снижению АД или достижению его целевого уровня.

СОАС диагностировали на основе Берлинского опросника качества сна [12] Дневную сонливость изучали с помощью анкетного опросника Epworth, состоящего из 8 вопросов, каждый из которых оценивали в 3-балльной системе. Сумму баллов, определяемую как индекс Epworth Sleepiness Scale (ESS), оценивали как индекс дневной сонливости (ИДС). Значимым считали его уровень в  $\geq 11$  баллов [13].

Объективность ОАС определяли кардио-респираторным мониторингом с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ, г. С-Петербург). Мониторирование дыхания проводилось методом реоплетизмографии. В качестве основного признака рассчитывался индекс апноэ-гипоноэ сна (ИАГ), значимым считали его уровень  $>5$  в час [8]. В зависимости от значений ИАГ выделяли умеренно выраженное ОАС (ИАГ 5–15 в час), средней ст. выраженности (15–30 в час) и тяжелую форму (ИАГ  $>30$  в час) [9]. Наличие СОАС считали доказанным в случае положительного результата анкетного опроса при наличии ИАГ  $>5$  в час. Одновременно с этим при мониторинговании ЭКГ анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и показатели вариабельного сердечного ритма (ВСР) с оценкой состояния ВНС согласно опубликованным ранее исследованиям [7]. При этом анализ ВСР оценивали на фоне полной отмены медикаментозного лечения. Для изучения ВСР использовали временной и спектральный анализы. При временном анализе рассчитывали параметры стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN), среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (RMSSD), долю соседних синусовых интервалов R-R различавшихся более чем на 50 мс (pNN50). Спектральный анализ проводили путем быстрого преобразования Фурье с выделением диапазонов высоких, низких и очень низких частот (HF, LF, VLF), а так же рассчитывали общую мощность спектра (TF). За показатель вегетативного баланса принимали отношение LF/HF.

Всем включенным в исследование пациентам определяли антропометрические показатели в виде веса, роста, окружности талии (ОТ). Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$ . Одновременно измерялось офисное систолическое

и диастолическое АД (САД, ДАД), проводилось СМ АД. По его результатам анализировали средние суточные (24), дневные (д) и ночные (н) показатели САД, ДАД и пульсового АД (ПАД), индекс времени (ИВ) повышения САД и ДАД как процент измерений, превышающий пороговый уровень. По различию САД и ДАД в дневные и ночные часы определяли суточный индекс (СИ), выражая его в процентах. Исследование выполняли в момент включения пациентов в исследование на фоне полной отмены антигипертензивных препаратов (АГП), а в случае выявления резистентности к лечению — на их фоне.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Microsoft Excel 7.0» с применением прилагаемого пакета. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее выборки;  $SD$  — дисперсия выборки). Данные анализировали с помощью пакета статистических программ «Statistica 5.3» с применением U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферони и  $\chi^2$  Пирсона. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Значимость  $p$  считали достоверной при уровне  $p < 0,05$ . Для многофакторного анализа использовали метод логистической регрессии, позволявший выявлять переменные, которые были независимо связаны с ОАС. Для оценки связей между параметрами использовался критерий корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

На основании обнаружения СОАС все пациенты, включенные в исследование, распределены на две группы (гр.): I составили 194 больных АГ + СОАС; II — 171 больной АГ без СОАС. Отсутствие антигипертензивного эффекта, несмотря на проводимое лечение, имело место у 161 пациента обеих гр., у остальных 204 больных АД достигло целевого уровня. Резистентность

к лечению в сравниваемых гр. оказалась выше в I (n=110; 56,7%) и достоверно ниже — во II гр. (n=51; 29,8%) ( $p < 0,05$ ).

В I гр. чаще использовались  $\beta$ -АБ и ИАПФ у 121 (75,1%) и 118 (73,3%) пациентов, соответственно; несколько реже — АРА и антагонисты кальция (АК) у 98 (60,9%) и 73 (45,4%) пациентов, соответственно. При этом антагонисты альдостерона применяли в основном в гр. больных с СОАС (у 24%; 14,9%). Прием Д считали обязательным у всех больных с резистентностью к лечению.

Среди всех обследованных в 52 (14,2%) случаях главными причинами резистентности АГ были субъективные факторы: низкая приверженность пациентов назначенному лечению. Доля таких больных среди всех лиц с резистентностью к лечению, составила 32,6%. При этом подавляющее большинство этих случаев наблюдалось в гр. больных АГ + СОАС — у 41 (78,8%) обследованного, иными словами, 37,3% лиц с резистентной к лечению АГ + СОАС не выполняли предписанных рекомендаций по приему препаратов.

Необходимо отметить, что к этой категории больных относились случаи несоблюдения режима и дозировок назначенных препаратов, а так же невыполнение рекомендаций по модификации образа жизни.

По данным офисного измерения и СМ АД, до назначения медикаментозной терапии, у пациентов I гр. регистрировали более высокие показатели АД по сравнению с таковыми у лиц II гр. При офисном измерении средние показатели САД у пациентов с СОАС составили  $135,1 \pm 0,9$  мм рт.ст., ДАД —  $85,3 \pm 0,9$  мм рт.ст. Аналогичные показатели у больных

Таблица 1

Результаты суточного мониторинга артериального давления у пациентов 1 и 2 групп в отсутствии медикаментозного лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	Гр. I Больные АГ + СОАС (n=194)			Гр. II Больные АГ без СОАС (n=171)		
	24 ч	д	н	24 ч	д	н
САД ср, мм рт.ст.	127,63 $\pm$ 1,57	131,00 $\pm$ 1,54*	129,47 $\pm$ 1,59*	112,99 $\pm$ 2,26	117,36 $\pm$ 2,46	104,18 $\pm$ 2,71
ДАД ср, мм рт.ст.	76,37 $\pm$ 1,04*	80,07 $\pm$ 1,03*	69,46 $\pm$ 1,14*	67,36 $\pm$ 2,44	71,11 $\pm$ 2,97	59,56 $\pm$ 2,04
ПАД ср, мм рт.ст.	51,25 $\pm$ 0,94*	50,93 $\pm$ 0,96*	50,98 $\pm$ 0,92*	45,52 $\pm$ 3,30	46,25 $\pm$ 3,43	44,61 $\pm$ 3,21
ЧСС ср, уд/мин	78,49 $\pm$ 1,04*	82,99 $\pm$ 1,11*	70,11 $\pm$ 1,05*	70,32 $\pm$ 4,24	74,93 $\pm$ 4,93	60,03 $\pm$ 4,11
САД макс, мм рт.ст.	162,30 $\pm$ 2,11*	161,86 $\pm$ 2,1*	141,95 $\pm$ 1,85*	149,14 $\pm$ 8,96	149,12 $\pm$ 8,34	124,00 $\pm$ 3,61
ДАД макс, мм рт.ст.	105,21 $\pm$ 2,76*	105,10 $\pm$ 1,34*	85,34 $\pm$ 1,25*	100,14 $\pm$ 4,66	100,11 $\pm$ 4,12	73,29 $\pm$ 3,12
ПАД макс, мм рт.ст.	75,27 $\pm$ 1,42*	73,93 $\pm$ 1,47*	63,54 $\pm$ 1,19*	65,29 $\pm$ 5,24	65,11 $\pm$ 4,44	54,43 $\pm$ 4,33
САД мин, мм рт.ст.	98,54 $\pm$ 1,56*	103,42 $\pm$ 1,65*	103,66 $\pm$ 1,82*	85,14 $\pm$ 3,75	86,43 $\pm$ 4,23	91,29 $\pm$ 3,62
ДАД мин, мм рт.ст.	53,36 $\pm$ 1,10*	57,70 $\pm$ 1,21*	56,16 $\pm$ 1,22*	45,57 $\pm$ 2,77	46,86 $\pm$ 2,85	48,02 $\pm$ 2,71
ПАД мин, мм рт.ст.	29,29 $\pm$ 0,93	29,78 $\pm$ 0,97	39,88 $\pm$ 1,13	28,14 $\pm$ 2,65	27,11 $\pm$ 2,12	34,43 $\pm$ 2,72
СИ САД, %	8,86 $\pm$ 0,50*	8,84 $\pm$ 0,50*	9,16 $\pm$ 0,48	11,18 $\pm$ 1,90	11,12 $\pm$ 1,67	11,17 $\pm$ 1,88
СИ ДАД, %	13,82 $\pm$ 0,71	13,16 $\pm$ 0,67	14,27 $\pm$ 0,68	15,94 $\pm$ 2,34	15,32 $\pm$ 2,23	15,67 $\pm$ 2,37
ИВ САД, %	34,31 $\pm$ 2,69*	27,82 $\pm$ 2,73*	47,25 $\pm$ 3,25*	8,19 $\pm$ 2,71	5,21 $\pm$ 3,28	12,54 $\pm$ 3,19
ИВ ДАД, %	22,906 $\pm$ 2,49*	22,92 $\pm$ 2,45*	23,32 $\pm$ 2,01*	6,7 $\pm$ 2,38	9,22 $\pm$ 3,47	11,48 $\pm$ 0,51

Примечание: \* — различия показателей достоверны по сравнению с аналогичными у пациентов сравниваемых гр. ( $p < 0,05$ ).

II гр. для САД и ДАД оказались на уровне  $128,4 \pm 0,8$  и  $76,1 \pm 1,2$  мм рт.ст., соответственно (оба  $p < 0,05$ ). Результаты СМАД представлены в таблице 1.

Как следует из представленных результатов, почти все средние показатели САД и ДАД у пациентов I гр. в отсутствии влияния АГП были достоверно выше, чем в гр. лиц с АГ без СОАС (II гр.). При этом достоверные различия между гр. прослеживались в показателях АД как в дневное, так и в ночное время. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые гр. не различались по возрастно-половому составу. В I и II гр. преобладали мужчины – 152 (78,3%) и 142 (83,0%), соответственно ( $p > 0,05$ ), средний возраст в гр. составил  $54,6 \pm 6,1$  и  $51,8 \pm 3,2$  года, соответственно ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем пациенты I гр. чаще имели признаки избыточной МТ или ожирения (Ож) и ИМТ в I-II гр. составил  $32,4 \pm 1,5$  и  $25,7 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим в I гр. отмечена тенденция к увеличению числа больных со 2 ст. АГ, которая определена у 106 (54,6%) обследованных, тогда как в I гр. она диагностировалась реже – у 76 (44,4%) больных. Таким образом, у пациентов I гр. можно предположить наличие более выраженной ст. АГ, чем у лиц II гр, что сочеталось с избыточной МТ.

Более значимые отличия выявлены в гр. больных АГ с резистентностью к проводимой АГТ в зависимости от наличия СОАС (таблица 2). Из анализа полученных результатов исключены лица с резистентной АГ по причине низкой приверженности лечению. Большинство анализируемых показателей оказалось выше у пациентов с АГ + СОАС, за исключением офисного и среднесуточного ДАД<sub>24</sub>. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее существенные отличия, связанные с резистентностью к лечению, получены по уровню ПАД, которое в гр. больных АГ + СОАС оказалось выше

в 1,12 раза ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим в I гр. были существенно выше ИВ для САД и ДАД в 2,26 и 1,88 раза, соответственно, (оба  $p < 0,001$ ).

Необходимо подчеркнуть, что величина ПАД, характеризующая динамическую составляющую прессорного действия на органы-мишени, которая также является косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов, также оказалась повышенной у пациентов с АГ + СОАС. Высокий уровень ПАД является независимым ФР развития коронарного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [10]. В свою очередь ИВ, отражающий большую степень нагрузки на миокард [2], также признается ФР развития осложнений АГ, независимо от наличия или отсутствия СОАС.

Еще одним заслуживающим внимание аспектом следует признать, что у пациентов с АГ + СОАС при резистентности к лечению, АГП, ЧСС оказалось достоверно выше, чем у аналогичной гр. лиц с АГ без СОАС –  $88,7 \pm 4,1$  и  $69,9 \pm 3,8$  уд/мин, соответственно ( $p < 0,001$ ), что может быть связано с большей активацией симпатической нервной системы (СНС) вследствие влияния частых эпизодов апноэ-гипопноэ и реоксигенации у таких больных. Вместе с тем ЧСС у больных АГ + СОАС, достигших целевых уровней АД, составило  $71,2 \pm 3,1$  уд/мин и существенно не отличалось от представленных выше данных.

Доказано, что лица с тахикардией предрасположены к развитию в дальнейшем атеросклеротических поражений сосудов и АГ. Поэтому в ряде крупных международных исследований (Фремингемское исследование, NHANES) была показана связь между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью, в т.ч. риском развития внезапной смерти (ВС) во всех возрастных группах [11].

Таблица 2

Показатели офисного АД и СМ АД у больных АГ и неэффективным лечением в зависимости от наличия СОАС (M $\pm$ SD)

Показатель	АГ без СОАС (n=40)	АГ с СОАС (n=69)	P
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$28,5 \pm 1,66$	$31,8 \pm 1,37$	$< 0,01$
САД оф, мм рт.ст.	$129,09 \pm 4,10$	$137,3 \pm 2,8$	$< 0,01$
ДАД оф, мм рт.ст.	$84,5 \pm 2,4$	$88,3 \pm 1,5$	
САД ср, мм рт.ст.	$116,2 \pm 2,4$	$127,3 \pm 2,4$	$< 0,01$
ДАД ср, мм рт.ст.	$71,3 \pm 2,1$	$76,8 \pm 1,9$	
ПАД ср, мм рт.ст.	$44,9 \pm 1,7$	$50,5 \pm 1,2$	$< 0,001$
САД макс, мм рт.ст.	$147,8 \pm 3,5$	$158,2 \pm 3,3$	$< 0,05$
ДАД макс, мм рт.ст.	$99,2 \pm 2,6$	$105,5 \pm 2,5$	$< 0,01$
САД мин, мм рт.ст.	$84,9 \pm 2,8$	$99,2 \pm 2,2$	$< 0,01$
ДАД мин, мм рт.ст.	$47,2 \pm 1,6$	$53,8 \pm 1,8$	$< 0,01$
ИВ САД, %	$15,2 \pm 3,4$	$34,3 \pm 4,6$	$< 0,001$
ИВ ДАД, %	$12,6 \pm 4,1$	$23,7 \pm 4,5$	$< 0,001$
СИ САД, %	$9,5 \pm 1,5$	$9,2 \pm 1,6$	
СИ ДАД, %	$12,1 \pm 4,1$	$9,8 \pm 4,3$	$< 0,05$



Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ВСР у лиц с АГ, без и с наличием СОАС в зависимости от эффективности лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	АГ без СОАС (n=40)	АГ + СОАС и эффективным лечением (n=84)	АГ + СОАС при рефрактерности к лечению (n=69)
RRNN, мс	856,8 ± 178,2	861,9 ± 224,3	823,4 ± 102,8**
SDNN, мс	208,1 ± 302,8	116,5 ± 136,2	114,9 ± 177,9*
pNN50 %	7,0 ± 5,9	3,8 ± 1,8*	2,9 ± 21*
RMSSD, мс	34,1 ± 14,1	28,6 ± 11,5	25,2 ± 11,6*
TP, мс <sup>2</sup>	23114,3 ± 18982,2	14782,3 ± 19635,5*	14272,2 ± 11425,9*
VLF, мс <sup>2</sup>	2433,2 ± 1091,4	2499,4 ± 1418,5	1523,4 ± 1302,7
LF, мс <sup>2</sup>	1349,1 ± 169,9	861,4 ± 186,5*	515,5 ± 140,2***
HF, мс <sup>2</sup>	309,2 ± 261,2	192,3 ± 121,9*	142,3 ± 113,8*
LF/HF	4,4 ± 1,8	5,3 ± 1,3	6,6 ± 1,7***

Примечание: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с гр. АГ без СОАС; \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении гр. АГ + СОАС в зависимости от эффективности лечения.

Таблица 4

Корреляционные зависимости показателей ВСР с некоторыми инструментальными параметрами у больных с рефрактерной к лечению АГ + СОАС

Показатели ВСР	ИАГ	ИМТ	ОТ	САД ср	ДАД ср	Возраст
NNRR	0,26	0,09	0,36*	-0,05	-0,21	0,32
SDNN	-0,47***	0,41*	0,45**	-0,43	-0,35	0,45*
RMSSD	0,55***	0,47**	0,51**	-0,46**	-0,46**	0,58***
pNN50	0,17	0,12	0,15	-0,43**	-0,29	0,42**
TP	0,23	0,27	0,12	-0,37**	-0,37*	0,30
LF / HF	0,22	0,15	0,11	-0,36**	-0,28*	0,46**

Примечание: звездочками отмечены достоверности корреляций (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

В настоящее время считается доказанным, что лица с недостаточным (< 10%) снижением АД в ночные часы и ночной АГ имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11]. У пациентов с СОАС были достоверно ниже СИ АД, что свидетельствует о недостаточном снижении АД у таких больных в ночное время по сравнению с лицами с АГ без СОАС. Однако при резистентности к лечению достоверность присутствовала только по СИ ДАД, оказавшемся существенно ниже при АГ + СОАС ( $p < 0,05$ ).

Возможными механизмами, обуславливающими развитие АГ и прогрессирование у них поражений органов-мишеней (ПОМ), являются интермиттирующая гипоксия в ночное время, стимуляция периферических хеморецепторов, симпатическая активация и активация ренин-альдостероновой системы (РАС) [12, 13]. В экспериментах на собаках обструкция трахеостомы, которая приравнивалась к эпизоду апноэ, вызывала острое повышение АД на 20 мм рт. ст., длящееся на протяжении нескольких часов. Данные других многочисленных исследований также свидетельствуют о роли прессорной симпатoadреналовой системы (САС) в развитии АГ у пациентов с СОАС [14, 15]. Таким образом, возможным механизмом повышения АД у таких больных была излишняя активация САС. Однако ее

участие в развитии резистентности к лечению АГ у пациентов с СОАС до конца не изучено.

Одним из методов, характеризующих уровень функционирования ВНС и ее симпатических и парасимпатических отделов, является анализ ВСР. Результаты изучения ВСР у лиц с АГ в зависимости от наличия СОАС и эффективности АГТ представлены в таблице 3.

При временном анализе ВСР установлено статистически значимое снижение pNN50 у больных АГ в сравнении с показателями лиц с АГ без СОАС, более выраженное при резистентности к проводимой АГТ, что свидетельствует о напряжении механизмов адаптации у больных с увеличением влияния центральных механизмов на регуляцию сердечной деятельности [7]. Показатели SDNN, RMSSD у больных I гр. также были ниже, чем у лиц II гр., однако различия были несколько меньше и имели достоверность только при наличии резистентности к лечению.

При спектральном анализе ВСР у больных АГ + СОАС выявлено снижение общей мощности спектра TP, также как и всех ее составляющих: HF, LF и VLF компонентов, в сравнении с лицами без СОАС. При этом более существенные изменения касались гр. больных с резистентностью к проводимому лечению. Наряду с этим установлено повышение

LF/HF, что свидетельствует об увеличении симпатических, и/или снижении парасимпатических влияний на регуляцию сердечной деятельности у больных АГ + СОАС. По данным литературы такие изменения являются показателем напряжения механизмов адаптации ССС и всего организма в целом [7, 14].

При анализе взаимосвязей параметров ВСР с показателями, характеризующими СОАС и АГ выявлены связи между временной и частотной областями ВСР и основными факторами, оказывающими влияние на резистентность к лечению АГ. Коэффициенты корреляции ВСР с некоторыми факторами представлены в таблице 4. Показатель временного анализа ВСР SDNN надежно коррелировал как с ИАГ, так и с показателями, характеризующими ожирение (ИМТ, ОТ) и с возрастом, но его связи со средними значениями САД и ДАД при СМАД оказались не существенными. В то же время RMSSD положительно коррелировал с ИАГ, ИМТ, ОТ и возрастом, и отрицательно — со средними значениями САД и ДАД при СМАД. Отрицательные значения корреляции имелись и между параметрами СМАД и показателем рNN50. Все это может свидетельствовать о значимости активации блуждающего нерва в формировании резистентности к лечению АГ при СОАС. В свою очередь показатели спектрального анализа ВСР оказались более связанными с характеристиками АД и не столь существенно с ИАГ, ИМТ и ОТ. При этом общая мощность спектра (TP), считающаяся маркером риска аритмических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС), оказалась существенно связана только с уровнями АД при его мониторингировании. Одновременно с этим суммарный маркер вегетативного баланса (отношение LF/HF) при спектральном анализе ВСР отрицательно коррелировал только с показателями СМ АД и положительно с возрастом больных. При многофакторном анализе параметров ВСР у больных с резистентной к лечению АГ при СОАС достоверные корреляции сохранились только по уровням SDNN ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ )

и рNN50 ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ) и терялись по отношению к показателям АД при его СМАД.

Данные популяционного обследования >29 тыс. пациентов в возрасте >18 лет, опубликованные в 2009г [16], свидетельствуют о том, что резистентная АГ встречается у 9,1% лиц с повышением АД, и в 12,4% случаев среди больных, получающих АГТ. Полученные результаты не могут относиться к популяционным и не могут быть экстраполированы на всех пациентов с АГ, однако следует заметить, что и в настоящем исследовании и в работе [16] частота резистентной АГ, связанной только с влиянием индивидуальной приверженности лечению, составляет 14,2%. Все остальные случаи, в той или иной мере, связаны с наличием при АГ СОАС [16]. В то же время, в I гр. больных низкая приверженность лечению существенно преобладает в сравнении с лицами с II гр., что ставит своевременной задачу внедрения в практическую медицину обучающих программ у этой категории больных.

Хотя СОАС и признан независимым ФР развития АГ, ряд авторов считает его вторичным по отношению к АД [17]. В исследовании не участвовали пациенты с вторичными формами АГ, и заболевание во всех случаях носило первичный (эссенциальный) характер. При этом увеличение ИАГ может изменять уровни АД, влияя на постнагрузку ЛЖ [18], которая у пациентов с СОАС возрастает посредством периферической вазоконстрикции в результате повторяющихся активаций СНС, вызванных эпизодами апноэ [19], а также гипоксической и гиперкапнической активацией хеморецепторов артерий. Можно полагать, что развитие резистентности к лечению у больных АГ + СОАС связано не столько с активацией симпатического отдела ВНС, а с развитием дисбаланса симпатических — парасимпатических влияний.

Таким образом, наличие СОАС у больных АГ является фактором, отягчающим течение заболевания, что при проведении амбулаторной АГТ связано с увеличением частоты резистентности. При этом одним из ее механизмов следует считать имеющуюся дисфункцию ВНС.

## Литература

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988–2008 JAMA 2010; 303(20): 2043–50.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403–19.
3. Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, et al. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiology insights and strategic management. Curr Diab Rep 2011; 11 (1): 64–9.
4. Di Guardo A, Profeta G, Crisafulli C, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with obesity and hypertension. Br J Gen Pract 2010; 60 (574): 325–8.
5. Doonan RJ, Scheffer P, Lalli M, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. Hypertens Res 2011; 34 (1): 23–32.
6. Yamamoto U, Mohri M. The influence of renal insufficiency on sleep-disordered breathing in patients with symptomatic chronic heart failure. Can J Cardiol 2010; 15 (3): 33–6.
7. Chin F, Ng C, Macartney G, et al. Impact of sleep disordered breathing severity on hemodynamics, autonomic balance and cardiopulmonary functional status in chronic heart failure. Intern J Cardiol 2010; 141 (3): 227–35.
8. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1992; 15(2): 173–84.
9. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The

- report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22(5): 667-89.
10. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. Arch Intern Med 2000; 160 (8): 1085-9.
  11. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. Hypertension 2007; 49: 1235-41.
  12. Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, et al. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. J Clin Neurosci 2011; 18 (3): 340-3.
  13. Bausmer U, Gouveris H, Selivanova O, et al. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267 (10): 1645-8.
  14. Goldberg R, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: The Framingham study. Arch Intern Med 1996; 156: 505-9.
  15. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. J Hypertens 1997; 15: 1593-603.
  16. Xiangyang C, Sung Jennifer C, Brixner D, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. Clin Ther 2009; 31(5): 1116-23.
  17. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet 2009; 373; 9657: 82-93.
  18. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Circulation 2003; 108: 9-12.
  19. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1363-70.