

Котолупова Ольга Викторовна

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ
КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА**

3.1.20. – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Крючкова Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Чесникова Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елисеева Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.02 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С. И. Георгиевского по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте: <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2026

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.318.02
кандидат медицинских наук, доцент

Е. П. Смуглов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из ведущих медико-социальных проблем и ключевым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (McEvoy J.W. et al., 2024; Кобалава Ж.Д. и др., 2024). Несмотря на современные диагностические и терапевтические подходы, достижение целевых уровней артериального давления (АД) остаётся недостаточным (Баланова Ю.А. и др., 2019; Маздорова Е.В. и др., 2024).

Одной из причин недостаточной эффективности антигипертензивной терапии является наличие коморбидных состояний, модифицирующих течение АГ. Особое значение имеет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), распространённость которого среди пациентов с АГ достигает 30–80% (Lauder L. et al., 2025; Yeghiazarians Y. et al., 2021). СОАС является независимым фактором развития и прогрессирования АГ, включая трудно контролируемые формы (Hou H. et al., 2018; Peppard P.E. et al., 2000).

АГ в сочетании с СОАС характеризуется неблагоприятным клинικο-гемодинамическим фенотипом с нарушениями суточного профиля и повышенной вариабельностью АД, что способствует поражению органов-мишеней и ухудшению сердечно-сосудистого прогноза (Hou H. et al., 2018; Peppard P.E. et al., 2000).

Несмотря на доказанную роль СОАС в патогенезе АГ, подходы к выбору антигипертензивной терапии у данной категории пациентов остаются недостаточно определёнными (McEvoy J.W. et al., 2024; Кобалава Ж.Д. и др., 2024; Ou Y. et al., 2023). Существующие алгоритмы не в полной мере учитывают патогенетические механизмы СОАС-ассоциированной АГ, включая интермиттирующую гипоксию, симпатическую гиперактивацию и нарушения циркадной регуляции АД.

Результаты исследований влияния СРАР-терапии ("сипап", continuous positive airway pressure) на уровень АД остаются неоднозначными, а её место в комплексном лечении АГ окончательно не определено (Labarca G. et al., 2020). Это ограничивает разработку патогенетически ориентированных стратегий сочетания медикаментозной и СРАР-терапии для достижения контроля АД у данной категории пациентов.

В связи с этим разработка патогенетически обоснованной стратегии контроля АГ у пациентов с СОАС представляет актуальную научную и клиническую задачу.

Степень разработанности темы исследования

Современные исследования подтверждают роль СОАС в формировании неблагоприятного гипертензивного фенотипа. Однако данные о сравнительной эффективности различных стратегий антигипертензивной терапии у пациентов с СОАС ограничены и противоречивы. Большинство работ посвящено либо медикаментозной терапии без учёта патогенетических особенностей СОАС, либо влиянию СРАР-терапии без её сопоставления с различными схемами антигипертензивного лечения.

Цель исследования: Повышение эффективности контроля артериального давления и его суточных характеристик у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна на основании изучения сравнительной эффективности стандартной антигипертензивной терапии и её комбинации с СРАР-терапией.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения артериальной гипертензии, показатели офисного артериального давления, параметры суточного мониторирования артериального давления и вариабельности сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

2. Сравнить диагностическую эффективность скрининговых опросников синдрома обструктивного апноэ сна и разработать алгоритм скрининговой диагностики у пациентов с артериальной гипертензией на амбулаторном приёме.

3. Сравнить эффективность различных вариантов стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна.

4. Оценить эффективность различных стратегий усиления лечения (добавление СРАР-терапии или усиление фармакологической терапии) у пациентов, не достигших целевых уровней артериального давления на фоне стартовой антигипертензивной терапии.

5. Разработать патогенетически обоснованную стратегию контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка клинико-гемодинамических и суточных характеристик АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС с учётом параметров дыхательных нарушений во сне.

Впервые проведено сравнительное исследование диагностической эффективности скрининговых опросников СОАС у пациентов с АГ и разработан алгоритм скрининга, адаптированный для амбулаторной практики.

Впервые выполнена сравнительная оценка различных вариантов стартовой комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с СОАС с определением их влияния на показатели офисного и суточного АД.

Впервые проведено сравнение стратегий усиления антигипертензивной терапии – медикаментозной интенсификации и добавления СРАР-терапии – с позиций патогенетического подхода к контролю АД.

Разработан и научно обоснован патогенетически ориентированный подход к выбору стратегии контроля АД у пациентов с СОАС.

Установлено, что добавление СРАР-терапии к двухкомпонентной антигипертензивной терапии сопровождается более выраженным улучшением показателей качества жизни и снижением выраженности депрессивных проявлений по сравнению с медикаментозной интенсификацией терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширяют представления о клинко-патогенетических особенностях АГ, ассоциированной с СОАС, и обосновывают необходимость патогенетически ориентированного подхода к контролю АД.

Разработан алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ для амбулаторной практики, позволяющий оптимизировать первичный скрининг и маршрутизацию на инструментальную диагностику.

Полученные данные позволяют дифференцированно выбирать стратегию контроля АД с учётом тяжести СОАС, особенностей суточного профиля АД и клинического фенотипа пациента.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с общепринятыми этическими нормами проведения биомедицинских исследований с участием человека. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 19.03.2019). Пациенты включались в исследование после подписания информированного добровольного согласия.

Применялись стандартные клинко-лабораторные и инструментальные методы обследования, включая суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) с анализом показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), суточное мониторирование АД (СМАД) и респираторную полиграфию сна (РПС).

Для скрининга СОАС использовались шкала сонливости Эпворта, Берлинский опросник и опросник STOP-Bang. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36, выраженность депрессивных проявлений - по шкале Бека.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов математической статистики.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Сочетание АГ и СОАС характеризуется особенностями клинического течения и нарушениями суточного профиля АД, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом.

2. Использование Опросника STOP-Bang в качестве скрининга у пациентов с АГ позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском СОАС и оптимизировать их маршрутизацию на инструментальную диагностику.

3. Выбор стратегии антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СОАС влияет на достижение целевых уровней АД и параметры суточного профиля, что подтверждает необходимость патогенетически ориентированного подхода.

4. Добавление СРАР-терапии к антигипертензивной терапии является патогенетически обоснованным компонентом контроля АД у пациентов с СОАС и оказывает статистически значимое влияние на циркадную регуляцию АД, показатели вариабельности, не достигаемые только медикаментозной терапией, однако не может рассматриваться как единственный метод достижения целевых уровней АД.

5. Применение патогенетически обоснованного подхода к контролю АД у пациентов с СОАС повышает результативность терапии и способствует достижению целевых значений АД.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов обеспечена корректным дизайном исследования, сформированной в соответствии с критериями исследования выборкой, применением валидизированных клинико-инструментальных методов и адекватных статистических методов анализа. Исследования проводились с использованием сертифицированного диагностического оборудования. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют полученным результатам.

Апробация работы состоялась 15.05.2026 на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине в Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

Результаты исследования представлены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе: XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов (Душанбе, 2019); LXXX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2019» (Санкт-Петербург, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020); Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021); Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2022), Российский конгресс кардиологов (Москва, 2023).

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу ООО «Медицинский многопрофильный центр «Инсан Мед»», ООО «Лечебно-диагностический центр «Праймер»», ООО «Владис Групп» Клиника «Инновация», а также используются в учебном процессе при подготовке ординаторов и повышении квалификации терапевтов и кардиологов на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

Основные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования отражены в научных публикациях автора. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ведущих научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а также публикации в материалах российских и международных научно-практических конференций. Опубликованные работы отражают содержание и основные положения диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором определены актуальность и степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определена методология, проведены литературный и патентно-информационный поиск. Самостоятельно проведены набор и обследование пациентов, статистический анализ и интерпретация полученных данных, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации и написаны разделы диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 198 страницах компьютерного текста, состоит из введения, пяти глав, из которых три посвящены результатам собственных исследований, заключения и выводов. В список литературы включены 244 источника (30 кириллицей и 214 латиницей). Диссертационная работа иллюстрирована 13 рисунками и 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование выполнено как одноцентровое проспективное сравнительное клиническое исследование. Набор пациентов и первый стационарный этап обследования проводился в кардиологическом отделении ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7». Обследовано 146 пациентов. После применения критериев исключения в окончательный анализ включены 130 пациентов с неконтролируемой АГ: 90 пациентов с АГ в сочетании с СОАС составили основную группу, 40 пациентов с АГ без нарушений дыхания во сне – группу сравнения.

Критерии включения:

- АГ I–II стадии с отсутствием достижения целевых уровней АД;
- высокий или очень высокий ССР;
- возраст от 40 до 70 лет;
- добровольное информированное согласие;
- наличие СОАС любой степени тяжести (основная группа)
- отсутствие клинических и инструментальных признаков СОАС (группа сравнения)

Критерии не включения/исключения:

- вторичные формы АГ;
- АГ III стадии;
- Резистентная АГ
- тяжёлые ассоциированные клинические состояния, требующие иной стратегии антигипертензивной терапии;
- хронические заболевания органов дыхания, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких и бронхиальную астму;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- декомпенсированные сопутствующие заболевания внутренних органов;

- индивидуальная непереносимость назначаемых лекарственных препаратов;
- отказ от участия в исследовании.

Исследование включало три последовательных этапа. На первом этапе проводилась комплексная клиничко-инструментальная оценка особенностей течения АГ в зависимости от наличия СОАС.

На втором этапе через 4 недели лечения у пациентов с АГ и СОАС (n=90) сравнивали эффективность двух вариантов стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Методом простой случайной рандомизации до назначения терапии пациенты были распределены на две группы: группа 1 (n=45) получала комбинацию иАПФ и диуретика – периндоприл 10 мг в сутки и индапамид 2,5 мг в сутки; группа 2 (n=45) – комбинацию иАПФ и БКК: периндоприл 10 мг в сутки и амлодипин 10 мг в сутки.

На третьем этапе через 8 недель у пациентов, не достигших целевого уровня АД на стартовой двухкомпонентной терапии (n=59), сравнивали стратегии усиления лечения: трёхкомпонентную медикаментозную терапию (группа 3, n=31) и сочетание двухкомпонентной антигипертензивной терапии с СРАР-терапией (группа 4, n=28). Распределение на группы проводилось методом простой случайной рандомизации.

Через 6 месяцев дополнительно оценивали степень контроля АД и приверженность назначенной терапевтической стратегии.

Обследование проводилось в соответствии с утверждённым алгоритмом и включало клинические, лабораторные и инструментальные методы, предусмотренные клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024), а также респираторную полиграфию сна, СМАД и СМЭКГ с анализом ВСР. Для скрининга СОАС использовали Берлинский опросник, шкалу сонливости Эпворта и STOP-Bang. Качество жизни оценивали по SF-36, выраженность депрессивных проявлений – по шкале Бека.

Эффективность терапевтических стратегий на втором и третьем этапах оценивали по данным клинического обследования, офисного измерения АД, СМАД, показателям качества жизни и выраженности депрессивных проявлений.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel MSO и MedCalc 20.218. Применяли параметрические и непараметрические методы, критерии χ^2 , точный критерий Фишера и критерий Мак-Немара. Диагностическую эффективность оценивали по чувствительности, специфичности, прогностической ценности и диагностической точности с расчётом 95% ДИ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Проведён сравнительный анализ 90 пациентов с АГ в сочетании с СОАС и 40 пациентов с АГ без СОАС. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ и уровню офисного САД.

Пациенты с сочетанием АГ и СОАС характеризовались более неблагоприятным клиническим профилем: статистически значимо чаще выявлялись курение, избыточная масса тела и ожирение, гиперурикемия, ЧСС >80 уд/мин, а также психоэмоциональные и социально-экономические неблагоприятные факторы ($p<0,05$). Жалобы, характерные для нарушений дыхания во сне и вегетативной дисфункции, включая храп, остановки дыхания во сне, неосвежающий сон, утреннюю разбитость, сухость во рту, никтурию и хроническую усталость, также статистически значимо чаще отмечались у пациентов с СОАС ($p<0,05$).

Медиана ЧСС была выше у пациентов с СОАС - 78,5 (76,0;82,0) против 71,0 (68,5;78,0) уд/мин ($p<0,001$). По данным офисного измерения АД, группы не различались по САД, тогда как ДАД было выше у пациентов с СОАС - 95 (90;100) против 92,5 (90;95) мм рт. ст. ($p=0,014$).

По данным СМАД, у пациентов с СОАС выявлены более выраженные нарушения циркадной регуляции АД: статистически выше были суточное САД, ночное САД, ночное ДАД и ночное среднее АД ($p<0,01$).

У пациентов с СОАС были статистически значимо выше индексы нагрузки давлением (ИНД) по САД, ДАД и среднему АД ($p<0,01$); наиболее выраженные различия отмечены в ночной период: ночной ИНД САД составил 83,5 (60,0;100,0)% против 50,5 (33,0;75,5)% ($p<0,001$).

У пациентов с СОАС отмечались более высокие показатели пульсового АД и вариабельности АД: пульсовое АД за сутки составило 54,5 (48,5;60,0) против 48,5 (43,5;53,5) мм рт. ст. ($p=0,003$), суточная вариабельность САД - $16,13\pm0,50$ против $13,20\pm0,71$ мм рт. ст., ДАД - $11,74\pm0,40$ против $9,03\pm0,48$ мм рт. ст. ($p<0,001$). Скорость утреннего подъёма САД и ДАД также была выше у пациентов с СОАС ($p\leq0,011$).

У пациентов с СОАС статистически значимо реже регистрировался нормальный суточный профиль «dipper» и чаще - патологический профиль «night-peaker» как по САД, так и по ДАД ($p\leq0,011$). В целом неблагоприятные профили «non-dipper» и «night-peaker» по САД выявлялись у 84,5% пациентов с СОАС против 55,0% без СОАС ($p=0,005$).

По данным СМЭКГ, у пациентов с СОАС чаще выявлялись нарушения ритма и проводимости, включая наджелудочковые и желудочковые аритмии, а также эпизоды фибрилляции предсердий ($p<0,05$). Среднесуточная, дневная и ночная ЧСС была выше, а показатели BCP (SDNN, SDNNi, SDANN) - ниже по сравнению с пациентами без СОАС ($p\leq0,048$), что свидетельствует о нарушении автономной регуляции сердечной деятельности.

По данным ЭхоКГ, у пациентов с СОАС выявлены признаки более выраженного структурно-функционального ремоделирования сердца: большая толщина МЖП и ЗСЛЖ, увеличение размеров правых отделов сердца и диаметра лёгочной артерии, более низкая фракция выброса, а также более высокая частота гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции ($p<0,05$).

У пациентов с СОАС выявлено более выраженное снижение физического и психического компонентов качества жизни ($p<0,01$). Признаки депрессивных

проявлений различной степени выраженности выявлены у 77,8% пациентов с СОАС против 42,5% пациентов без СОАС ($p<0,001$).

Таким образом, сочетание АГ и СОАС характеризуется неблагоприятным клинико-функциональным фенотипом с нарушениями суточного профиля АД и автономной регуляции сердечной деятельности, повышенной гемодинамической нагрузкой, более высокой частотой нарушений ритма и проводимости, структурно-функциональным ремоделированием сердца, снижением качества жизни и большей распространённостью депрессивных проявлений.

Далее проведена сравнительная оценка диагностической эффективности Берлинского опросника, STOP-Bang и шкалы сонливости Эпворта у 130 пациентов с АГ. Референсным методом являлась респираторная полиграфия сна, по результатам которой СОАС подтверждён у 90 пациентов, отсутствие СОАС - у 40. Среди пациентов с СОАС лёгкая степень выявлена у 31 (34,4%), средняя - у 39 (43,3%), тяжёлая - у 20 (22,2%).

Таблица 1. Диагностическая эффективность скрининговых опросников для выявления синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с АГ

Показатель	Берлинский опросник (высокий риск)	STOP-Bang (порог ≥ 3)	Шкала Эпворта (патологическая сонливость)
Чувствительность, % (95% ДИ)	93,3(86,1–97,5)	100,0 (96,0–100,0)	25,6 (16,9-35,8)
Специфичность, % (95% ДИ)	80,0 (64,4–90,9)	52,5 (43,0-62,0)	65,0 (48,3-79,4)
Положительная прогностическая ценность, %	91,3	82,57	62,16
Отрицательная прогностическая ценность, %	84,21	100,0	27,96
Диагностическая точность, %	89,23	85,38	37,69
Время заполнения, секунды	600,5 [563,25;645,0]	79 [69;89]	697,5 [658,25;719,75]

Чувствительность STOP-Bang при пороге ≥ 3 баллов была статистически значимо выше, чем Берлинского опросника и шкалы Эпворта ($p\leq 0,0248$), тогда как специфичность Берлинского опросника превышала таковую STOP-Bang ($p=0,0015$).

Проведён анализ практической применимости опросников по времени заполнения у пациентов с подтверждённым СОАС. STOP-Bang заполнялся значительно быстрее других опросников ($p<0,001$), что подтверждает его практическую применимость в амбулаторной практике.

На основании полученных данных разработан алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ, предусматривающий оценку симптомов и факторов риска, применение опросника STOP-Bang и направление на респираторную полиграфию при результате ≥ 3 баллов. При низком результате STOP-Bang и высоком

клиническом подозрении на СОАС рекомендованы инструментальная верификация или дополнительное использование Берлинского опросника (Рисунок 1).

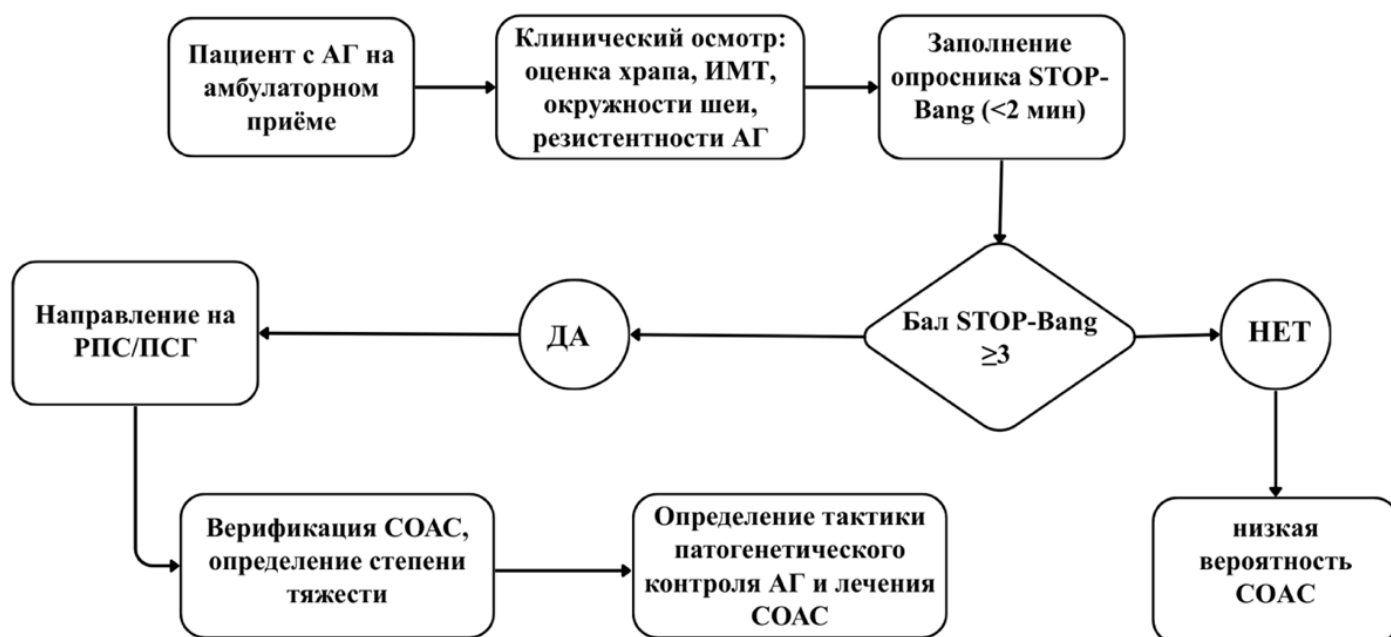


Рисунок 1. Алгоритм скрининга синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике.

Разработанный алгоритм позволяет стандартизировать первичный скрининг СОАС и оптимизировать маршрутизацию пациентов на инструментальную диагностику в амбулаторной практике.

Далее оценивали эффективность различных режимов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СОАС.

Методом простой случайной рандомизации 90 пациентов были распределены на две группы стартовой терапии: группа 1 (n=45) получала периндоприл с индапамидом, группа 2 (n=45) - периндоприл с амлодипином. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, исходным показателям АД и ЧСС, а также степени тяжести СОАС ($p > 0,05$).

Через 4 недели целевые уровни АД достигнуты у 31 (34,4%) из 90 пациентов: у 16 (35,5%) в группе 1 и у 15 (33,3%) в группе 2; межгрупповых различий не выявлено ($p = 1,0$) (Таблица 2).

Эффективность стартовой двухкомпонентной терапии зависела от степени тяжести СОАС: целевые уровни АД достигались преимущественно при лёгкой и умеренной степени, тогда как при тяжёлом СОАС не были достигнуты ни в одном случае.

Таблица 2. Динамика офисного артериального давления и показателей СМАД у пациентов с АГ и СОАС, ответивших на стартовую двухкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатели АД мм рт.ст.	Группа 1 (n=16/45) ¹		Группа 2 (n=15/45) ¹		p ₁
	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения	
Офисное САД	160 (160;160)	130 (125;135)	160 (160;160)	125 (120;130)	p ₁ =0,277
	p<0,001		p<0,001		
Офисное ДАД	92,5 (90;100)	80 (80;82,5)	90 (90;95)	80 (75;80)	p ₁ =0,395
	p<0,001		p<0,001		
Суточное САД	135,12 ±3,94	125,0 ±2,33	131,4 ±1,31	120,46 ±1,93	p ₁ =0,841
	p=0,003		p=0,001		
Дневное САД	133,87±4,06	124,93±1,95	134,40±1,60	122,80±2,14	p ₁ =0,588
	p=0,022		p<0,001		
Ночное САД	131,56±4,02	125±3,29	125,27±2,28	115,40±2,70	p ₁ =0,047
	p=0,863		p=0,025		
Суточное ДАД	79,81± 2,27	72,31±1,64	77,46±1,70	73,66±1,74	p ₁ =0,027
	p=0,002		p=0,171		
Дневное ДАД	79,62±2,32	74,13±1,66	80,80±1,86	76,47±1,99	p ₁ =0,044
	p=0,043		p=0,129		
Ночное ДАД	75,06±1,87	69,88±1,83	70,87±2,28	67,60±1,83	p ₁ =0,039
	p=0,038		p=0,311		
Суточное среднее АД	96,43±2,55	90,12±1,76	96,00±1,47	89,86±2,0	p ₁ =0,960
	p=0,029		p=0,021		
Дневное среднее АД	98,31±2,87	91,38±1,63	99,13±1,72	92,53±2,20	p ₁ =0,927
	p=0,022		p=0,018		
Ночное среднее АД	94,13±2,33	88,63±2,18	89,80±2,04	84,27±2,34	p ₁ =0,993
	p=0,062		p=0,075		

Примечания

1 - Данные представлены в виде M±m при нормальном распределении и Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального;

2 - p₁ - уровень статистической значимости межгрупповых различий;

3 - p - уровень статистической значимости внутригрупповой динамики.

У 59 пациентов, не достигших целевого уровня АД на стартовой терапии, сравнивали две стратегии усиления лечения: трёхкомпонентную антигипертензивную терапию (периндоприл, индапамид, амлодипин; группа 3, n=31) и добавление СРАР-терапии к двухкомпонентной терапии (группа 4, n=28).

Через 4 недели обе стратегии сопровождались статистически значимым снижением офисного АД ($p<0,001$). В группе 3 офисное САД снизилось со 160 (160;165) до 135 (120;140) мм рт. ст., ДАД — со 100 (95;100) до 80 (75;89) мм рт. ст. ($p<0,001$); в группе 4 САД снизилось со 160 (160;165) до 135 (131,5;140,0) мм рт. ст., ДАД — с 97,5 (90;100) до 85 (80;85) мм рт. ст. Межгрупповых различий по степени снижения офисного АД не выявлено ($p>0,05$).

По данным СМАД обе стратегии обеспечивали статистически значимое снижение среднесуточных, дневных и ночных значений САД, ДАД и среднего АД ($p<0,001$), без межгрупповых различий по степени снижения показателей.

В группе 4 отмечалось статистически значимое снижение среднесуточной, дневной и ночной ЧСС, тогда как в группе 3 достоверной динамики не наблюдалось ($p>0,05$); среднесуточная ЧСС снизилась с $74,43\pm 2,19$ до $69,21\pm 1,68$ уд/мин ($p=0,02$).

Добавление СРАР-терапии сопровождалось коррекцией суточного профиля АД: частота профиля «night-reaker» снизилась с 39,3% до 3,6% ($p<0,01$), тогда как при трёхкомпонентной терапии значимых изменений не выявлено.

Обе стратегии обеспечивали статистически значимое снижение ИНД ($p<0,001$). При этом в группе 4 статистически значимо снижались показатели суточной, дневной и ночной вариабельности САД и ДАД, а также суточной вариабельности среднего АД ($p<0,05-0,01$). В группе 3 статистически значимая динамика отмечалась только по показателям дневной вариабельности среднего АД и ДАД. Скорость утреннего подъёма САД и ДАД снижалась в обеих группах ($p<0,001$).

При анализе клинической симптоматики обе стратегии были сопоставимы по влиянию на жалобы, связанные с АГ. Однако добавление СРАР-терапии сопровождалось значимым уменьшением симптомов СОАС, включая храп, остановки дыхания во сне, дневную сонливость, хроническую усталость и нарушения сна ($p<0,01$), тогда как при трёхкомпонентной медикаментозной терапии значимой динамики симптомов СОАС не наблюдалось.

Обе стратегии лечения сопровождались улучшением показателей качества жизни по SF-36. Включение СРАР-терапии обеспечивало более выраженное улучшение психоэмоциональных и социальных компонентов качества жизни и более значимое снижение выраженности депрессивных расстройств по сравнению с медикаментозной интенсификацией ($p<0,05$).

Оценка отдалённых результатов через 6 месяцев показала большую приверженность к трёхкомпонентной медикаментозной терапии: в группе 3 её продолжали 27 из 31 пациента (87,0%) с сохранением целевых уровней АД, тогда как в группе 4 исходную стратегию сохранили 9 из 28 пациентов (32,1%). У 15 пациентов (53,6%) после прекращения СРАР-терапии в течение 2–3 дней отмечались повышение утренних значений АД и рецидив симптомов СОАС, что

потребовало перехода на трёхкомпонентную терапию. Основной причиной прекращения СРАР-терапии была невозможность приобретения аппарата для постоянного применения.

Таким образом, стартовые двухкомпонентные комбинации иАПФ с диуретиком и иАПФ с БКК обладали сопоставимой эффективностью, обеспечивая достижение целевых уровней АД у трети пациентов, преимущественно при лёгкой и умеренной степени СОАС. Усиление терапии трёхкомпонентной медикаментозной схемой или добавлением СРАР-терапии сопровождалось сопоставимым снижением АД, при этом СРАР-терапия обеспечивала дополнительные эффекты: уменьшение симптомов СОАС, снижение ЧСС, коррекцию суточного профиля и вариабельности АД, улучшение психоэмоционального состояния и качества жизни. При 6-месячном наблюдении трёхкомпонентная терапия характеризовалась большей частотой сохранения назначенной стратегии, тогда как применение СРАР-терапии зависело от её доступности и приверженности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ, ассоциированная с СОАС, представляет собой особый клинко-патогенетический вариант заболевания, требующий расширенной диагностики и индивидуализированного подхода к лечению. Эффективный контроль АД у данной категории пациентов требует учёта роли дыхательных нарушений во сне и применения патогенетически ориентированных методов лечения. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации ведения пациентов с АГ в амбулаторной и специализированной медицинской практике.

Выводы

1. У пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без синдрома обструктивного апноэ сна выявлены статистически значимо более высокие ночные значения артериального давления: ночное систолическое артериальное давление - 132,5 [125; 141] мм рт. ст. против 123,0 [117,5; 129,0] мм рт. ст. ($p < 0,001$), ночное диастолическое артериальное давление - $77,63 \pm 1,01$ мм рт. ст. против $72,87 \pm 1,07$ мм рт. ст. ($p = 0,005$), ночное среднее артериальное давление - 95,0 [90; 101] мм рт. ст. против 89,5 [85; 94] мм рт. ст. ($p < 0,001$), что свидетельствует о патогенетически значимом влиянии синдрома обструктивного апноэ сна на течение артериальной гипертензии. Показатели вариабельности артериального давления также были статистически значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна: суточная вариабельность систолического артериального давления - $16,13 \pm 0,5$ мм рт. ст. против $13,20 \pm 0,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), суточная вариабельность диастолического артериального давления - $11,74 \pm 0,4$ мм рт. ст. против $9,03 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

2. Патологические типы суточного профиля артериального давления («non-dipper» и «night-peaker») статистически значимо чаще регистрировались у

пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна (84,5%) по сравнению с пациентами без синдрома обструктивного апноэ сна (55,0%; $p=0,005$), что указывает на выраженные нарушения циркадной регуляции артериального давления при наличии дыхательных нарушений во сне.

3. У пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна, по данным суточного мониторирования ЭКГ, выявлены статистически значимо более высокие значения ЧСС: среднесуточная ЧСС - $72,4 \pm 1,2$ уд/мин против $68,7 \pm 1,3$ уд/мин ($p=0,048$), ночная ЧСС - $65,9 \pm 1,2$ уд/мин против $61,8 \pm 1,2$ уд/мин ($p=0,042$), а также снижение показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDNNi, SDANN; $p \leq 0,005$), отражающее дисбаланс автономной регуляции.

4. В скрининге синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией опросник STOP-Bang при пороге положительного результата $\geq$ среднего уровня риска (≥ 3 баллов) продемонстрировал максимальную чувствительность - 100,0% (95% ДИ 96,0–100,0) при специфичности 52,5% (95% ДИ 43,0–62,0) и диагностической точности 85,38%; Берлинский опросник характеризовался чувствительностью 93,33% (95% ДИ 86,1–97,5) и специфичностью 80,0% (95% ДИ 64,4–90,9), шкала сонливости Эпворта - низкой чувствительностью 25,6% (95% ДИ 16,9–35,8) при специфичности 65,0% (95% ДИ 48,3–79,4).

5. Разработанный алгоритм скрининга, основанный на первичном применении опросника STOP-Bang с последующей инструментальной верификацией, обеспечивает клинически обоснованное выявление пациентов с высоким риском синдрома обструктивного апноэ сна в амбулаторной кардиологической практике.

6. Стартовая двухкомпонентная антигипертензивная терапия обеспечила достижение целевых уровней артериального давления у 31 из 90 пациентов (34,4%) с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна; при этом контроль артериального давления достигался преимущественно у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 1 степени, тогда как у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 3 степени достижение целевых значений артериального давления не наблюдалось ($p < 0,05$).

7. Усиление антигипертензивной терапии как путём медикаментозной интенсификации, так и за счёт включения СРАР-терапии сопровождалось сопоставимым снижением офисного систолического артериального давления (с 160 [160;165] до 135 [120;140] мм рт. ст. и до 135 [131,5;140] мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для обеих стратегий)). Однако, включение СРАР-терапии сопровождалось статистически значимым снижением среднесуточной ЧСС (с $74,43 \pm 2,19$ до $69,21 \pm 1,68$ уд/мин; $p=0,02$), а также коррекцией суточного профиля артериального давления с уменьшением частоты типа «night-peaker» с 39,3% до 3,6% ($p < 0,01$), тогда как при медикаментозном усилении терапии достоверных изменений указанных показателей не выявлено ($p > 0,05$).

Рекомендации

1. У пациентов с АГ, особенно при наличии признаков резистентного течения, недостаточного ночного снижения АД, повышенной вариабельности АД и выраженных субъективных жалоб (храп, неосвежающий сон, дневная усталость), целесообразно проводить активный скрининг СОАС.

2. Согласно разработанному алгоритму в качестве инструмента первичного скрининга СОАС в амбулаторной кардиологической практике рекомендуется использовать опросник STOP-Bang с порогом положительного результата ≥ 3 баллов (средний и высокий риск), что позволяет снизить вероятность пропуска клинически значимых форм СОАС, обеспечив своевременное выявление ключевого модифицируемого фактора сердечно-сосудистого риска.

3. Пациентам с высоким риском СОАС, по данным скрининговых опросников, показано проведение инструментальной верификации нарушений дыхания во сне с использованием респираторной полиграфии или полисомнографии в соответствии с возможностями медицинской организации.

4. При выборе стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС целесообразно учитывать степень тяжести СОАС и особенности суточного профиля АД, поскольку при умеренных и тяжёлых формах заболевания стандартная двухкомпонентная терапия часто оказывается недостаточно эффективной.

5. У пациентов, не достигших целевых уровней АД на фоне стартовой терапии, возможно применение как медикаментозной интенсификации антигипертензивного лечения, так и включение СРАР-терапии; при этом выбор стратегии усиления должен основываться на клиническом фенотипе пациента, выраженности симптомов СОАС и наличии нарушений суточного профиля АД.

6. Включение СРАР-терапии целесообразно рассматривать как компонент патогенетической стратегии контроля АД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС, особенно при наличии выраженных ночных гемодинамических нарушений, тахикардии, сниженной ВСР и ухудшения качества жизни.

7. Для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с АГ и СОАС рекомендуется использовать комплексный подход, включающий контроль офисных и суточных показателей АД, анализ суточного профиля АД, оценку частоты сердечных сокращений, а также динамику субъективных показателей качества жизни и психоэмоционального состояния.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

1. Проведение многоцентровых исследований с увеличением объёма выборки для уточнения прогностической значимости различных клинико-функциональных фенотипов АГ, ассоциированной с СОАС.

2. Изучение долгосрочного влияния СРАР-терапии на показатели суточного мониторинга АД, ВСР и сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ.

3. Разработка персонализированных алгоритмов выбора антигипертензивной терапии у пациентов с СОАС с учётом патогенетических механизмов и клинического фенотипа заболевания.

4. Оценка влияния длительного применения СРАР-терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений и показатели выживаемости у пациентов с АГ и СОАС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крючкова О.Н. Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем "просто храп" / О. Н. Крючкова, О.В. Котолупова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2019. – №3. – С. 45–49.

2. Крючкова, О. Н. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь? / О. Н. Крючкова, О.В. Котолупова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2019. – №4. – С. 43-46.

3. Котолупова, О. В. Сравнительная эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов "первого шага" у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна / О.В. Котолупова, О. Н. Крючкова // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2021. – №3. – С. 36-46.

4. Котолупова, О. В. Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / О.В. Котолупова, О. Н. Крючкова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2021. – №4. – С. 45-48.

5. Котолупова, О. В. Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / О.В. Котолупова, О. Н. Крючкова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2021. – №2. – С. 62-66.

6. Котолупова, О. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль / О.В. Котолупова, О. Н. Крючкова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2022. – Т.29, №2. – С. 45-57.

7. Котолупова, О. В. Оценка эффективности скрининговых опросников для выявления синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией: результаты исследования / О.В. Котолупова, О. Н. Крючкова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2025. – №4. – С. 62-66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИНД – индекс нагрузки давлением
МЖП – межжелудочковая перегородка
ПАД – пульсовое артериальное давление
РПС – респираторная полиграфия сна
САД – систолическое артериальное давление
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СрАД – среднее артериальное давление
СМАД – суточный мониторинг артериального давления
СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ССР – сердечно-сосудистый риск
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
CPAP – терапия – continuous positive airway pressure – режим постоянного положительного давления в дыхательных путях
SDANN – стандартное отклонение средних значений RR интервалов для каждого из 5-минутных сегментов в течение 24-часовой записи ЭКГ
SDNN – стандартное отклонение RR интервалов
SDNNi – среднее значение стандартных отклонений интервалов RR для каждого 5-минутного сегмента 24-часовой ЭКГ
SF-36 – опросник для оценки качества жизни