

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОТОЛУПОВА ОЛЬГА ВИКТОРОВНА

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

3.1.20. – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Крючкова Ольга Николаевна
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Артериальная гипертензия как ведущая медико-социальная и кардиоваскулярная проблема	17
1.2. Современные представления о синдроме обструктивного апноэ сна	20
1.2.1. Определение, классификация и эпидемиология синдрома обструктивного апноэ сна	20
1.2.2. Патопфизиология синдрома обструктивного апноэ сна: от локальной обструкции к системным эффектам	22
1.3. Коморбидность артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна	25
1.3.1. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии	25
1.3.2. Патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии при синдроме обструктивного апноэ сна	27
1.3.3. Особенности клинического течения и суточного профиля артериального давления при синдроме обструктивного апноэ сна	30
1.4. Проблемы диагностики и скрининга синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией	32
1.4.1. Инструментальные методы диагностики синдрома обструктивного апноэ сна: возможности и ограничения	32
1.4.2. Скрининговые методы выявления синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией: данные клинических исследований	34
1.5. Современные терапевтические стратегии контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна	36
1.5.1. РАР-терапия (CPAP и другие режимы) в лечении пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: эффекты, ограничения и безопасность	36

1.5.2. Медикаментозная антигипертензивная терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	39
1.5.3. Нерешённые вопросы и необходимость патогенетически обоснованного выбора стратегии контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.....	42
ГЛАВА 2 . МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	45
2.1 Дизайн и объект исследования.....	45
2.2. Методы исследования	50
2.2.1. Общеклинические методы обследования	50
2.2.2. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ сна.....	52
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	55
2.2.4. Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов	56
2.2.5. Инструментальные методы исследования	58
2.3. Методы лечения.....	65
2.4. Методы статистической обработки данных	67
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....	69
3.1 Клиническая характеристика пациентов.....	69
3.2. Анализ показателей суточного мониторирования артериального давления... ..	83
3.3. Анализ показателей суточного мониторирования электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма.....	91
3.4. Анализ показателей эхокардиографии	97
3.5. Анализ психофизиологического профиля и показателей качества жизни	100
3.6. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями респираторной полиграфии и параметрами суточного мониторирования артериального давления, вариабельности сердечного ритма, эхокардиографии и показателями качества жизни	104

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ ОПРОСНИКОВ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И АЛГОРИТМ СКРИНИНГА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ 107

4.1. Дизайн скринингового этапа и распределение пациентов по результатам опросников	107
4.2. Диагностическая эффективность скрининговых опросников в выявлении синдрома обструктивного апноэ сна	109
4.3. Сравнительный анализ времени заполнения скрининговых опросников.....	113
4.4. Оценка практической применимости опросников в амбулаторной практике	114
4.5. Алгоритм скрининга синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике	116

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА..... 119

5.1. Оценка эффективности стартовых двухкомпонентных комбинаций антигипертензивной терапии	119
5.2. Оценка клинической эффективности различных стратегий усиления антигипертензивной терапии	125
5.2.1. Анализ динамики клинических жалоб.....	126
5.2.2. Динамика показателей офисного артериального давления	129
5.3. Оценка влияния изучаемых стратегий усиления антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления	130
5.3.1. Анализ циркадного профиля артериального давления и частоты сердечных сокращений	130
5.3.2. Анализ суточных показателей артериального давления.....	131
5.3.3. Анализ суточного индекса и ночной вариабельности артериального давления.....	134
5.3.4. Анализ индексов нагрузки артериального давления.....	134
5.3.5. Вариабельность артериального давления и скорость утреннего подъёма...	135

5.4. Оценка влияния изучаемых терапевтических стратегий на показатели качества жизни и степень выраженности депрессивных расстройств	137
5.4.1 Анализ динамики показателей качества жизни	138
5.4.2. Анализ выраженности депрессивных расстройств	141
5.5. Оценка отдалённых результатов проводимой терапии через 6 месяцев наблюдения	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	151
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	157
ПРИЛОЖЕНИЕ А1. ШКАЛА СОНЛИВОСТИ ПО ЭПВОРТ	188
ПРИЛОЖЕНИЕ А2. БЕРЛИНСКИЙ ОПРОСНИК	189
ПРИЛОЖЕНИЕ А3. ОПРОСНИК STOP-BANG	190
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ОПРОСНИК SF-36	190
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА	195

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет значимое влияние на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и относится к числу наиболее распространённых факторов, поддающихся коррекции. Её высокая распространённость и ассоциация с развитием сердечно-сосудистых осложнений определяют сохраняющуюся медико-социальную значимость заболевания [1,2]. По данным эпидемиологических исследований, повышенное артериальное давление (АД) широко распространено среди взрослого населения. В Российской Федерации частота АГ остаётся высокой и, согласно приведённым в литературе данным, превышает среднемировые значения [3,4]. Несмотря на внедрение современных диагностических и терапевтических подходов, АГ продолжает занимать лидирующие позиции в структуре причин сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации населения [5,6].

Одной из ключевых проблем ведения пациентов с АГ остаётся недостаточный контроль АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Несмотря на доступность современных методов лечения, достижение целевых значений АД остаётся серьёзной проблемой.

По данным популяционных и регистровых исследований, несмотря на назначение антигипертензивной терапии, целевого уровня АД удаётся достичь менее чем у 25% пациентов, что характерно как для мировой популяции, так и для Российской Федерации [7–9]. Отсутствие адекватного контроля АД ассоциируется с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также способствует прогрессированию хронической болезни почек и увеличению экономического бремени системы здравоохранения [10,11].

Наряду с традиционными факторами риска всё большее значение в формировании клинического течения и прогноза АГ придаётся сопутствующим заболеваниям [12]. В контексте данной проблемы особое значение имеет синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [13]. Для него характерно периодическое нарушение проходимости верхних дыхательных путей во время сна, вследствие чего возникают эпизоды интермиттирующей гипоксемии, фрагментации сна и повышенной активности симпатической нервной системы [14]. В общей взрослой популяции распространённость СОАС оценивается в среднем в 5–14% [15,16]. Однако среди пациентов с АГ данный показатель существенно выше и, по данным различных исследований, достигает 30–80% [12,13,17,18]. Такая частота сочетания указывает на наличие тесных патогенетических взаимосвязей между двумя заболеваниями.

Согласно клиническим рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов и Российского общества сомнологов, СОАС следует рассматривать как важный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска (ССР), оказывающий существенное влияние на течение АГ и эффективность её контроля [19].

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о самостоятельной роли СОАС в формировании и дальнейшем ухудшении течения АГ [17,20], в том числе её трудно контролируемых и резистентных вариантов [21,22]. Особое внимание проблеме взаимосвязи СОАС и АГ уделяется и в отечественной литературе, где подчёркивается роль нарушений дыхания во сне в формировании трудно контролируемой и резистентной АГ [23]. У пациентов с сочетанием АГ и СОАС чаще выявляются нарушения суточного профиля АД, в том числе ночная гипертензия и тип «nondipper», ассоциированные с более выраженным поражением органов-мишеней (ПОМ) и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [24]. В патогенезе СОАС-ассоциированной АГ ключевую роль играют интермиттирующая гипоксия, гиперактивация симпатической нервной системы, дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и нарушения циркадной регуляции АД [25–27].

Действующие клинические рекомендации предусматривают применение комбинированной двойной антигипертензивной терапии в качестве стартового подхода у большинства пациентов с АГ [1,2]. Вместе с тем наличие СОАС может оказывать существенное влияние на механизмы повышения АД и, соответственно, на эффективность различных антигипертензивных комбинаций. Однако вопрос выбора оптимальной стартовой терапии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС до настоящего времени остаётся недостаточно изученным [28,29]. Унифицированный подход к назначению терапии первого шага не всегда учитывает патогенетические особенности данного фенотипа АГ, что может обуславливать снижение эффективности лечения и необходимость ранней эскалации терапии [30].

Имеются данные о положительном влиянии СРАР-терапии ("СИПАП", continuous positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях) на течение СОАС и показатели АД [19], однако результаты исследований, оценивающих её антигипертензивный эффект, остаются неоднородными, а место СРАР-терапии в алгоритме лечения пациентов с сочетанием АГ и СОАС до настоящего времени окончательно не определено [31–34]. В связи с этим актуальным является поиск патогенетически обоснованных стратегий контроля АД у данной категории пациентов, включающих оптимизацию медикаментозной терапии и немедикаментозные методы коррекции.

Таким образом, необходимость разработки дифференцированного патогенетически обоснованного подхода к выбору стратегии контроля АГ у пациентов с СОАС определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности проблемы

Проблема АГ и её лечения широко представлена в отечественной и зарубежной научной литературе. В то же время вопросы оптимальной стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с СОАС остаются недостаточно изученными. Несмотря на доказанную роль СОАС в формировании неблагоприятного фенотипа АГ, в действующих клинических рекомендациях

отсутствуют чёткие алгоритмы выбора антигипертензивной стратегии с учётом наличия нарушений дыхания во сне. Наличие СОАС ассоциируется с развитием неблагоприятных изменений суточного профиля АД, нарушением вегетативной регуляции сердечной деятельности и увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем результаты исследований, посвящённых сравнительной эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов, остаются недостаточно согласованными и не позволяют однозначно определить оптимальную тактику лечения. Рандомизированные сравнительные исследования различных стратегий комбинированной терапии немногочисленны, что не позволяет сформировать однозначные клинические рекомендации.

Большинство исследований посвящено оценке эффективности стандартных схем антигипертензивной терапии без учёта патогенетических особенностей СОАС либо анализу влияния СРАР-терапии на уровень АД без сопоставления различных вариантов медикаментозного лечения. Данные о сравнительной эффективности различных стратегий контроля АД, включая комбинацию антигипертензивной терапии с СРАР-терапией, носят фрагментарный и противоречивый характер.

В отечественной литературе исследования, направленные на комплексную оценку клинико-инструментальных особенностей АГ у пациентов с СОАС и обоснование выбора патогенетической стратегии антигипертензивного лечения, представлены в ограниченном объёме.

Таким образом, отсутствуют системные подходы к выбору стартовой и этапной стратегии лечения пациентов с АГ и СОАС, что и определило необходимость проведения настоящего исследования.

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

В настоящей работе комплексно изучены клинико-гемодинамические показатели и особенности суточного профиля АД у больных с сочетанием АГ и СОАС с учётом выраженности дыхательных нарушений во время сна.

Впервые сопоставлена диагностическая информативность скрининговых опросников СОАС у пациентов с АГ и предложен алгоритм их применения для выявления заболевания на амбулаторном этапе.

Впервые выполнено сравнительное исследование эффективности различных вариантов стартовой комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов

с СОАС, позволившее оценить их влияние на показатели офисного и суточного АД.

Впервые проведена сравнительная оценка стратегий усиления антигипертензивной терапии, включающих интенсификацию медикаментозного лечения и добавление 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.

Установлены особенности влияния различных терапевтических стратегий на показатели качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов с комбинацией АГ и СОАС.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о клинико-патогенетических особенностях АГ, ассоциированной с СОАС. Результаты исследования дополняют современные представления о роли СОАС как клинически значимого модификатора течения АГ и позволяют обосновать необходимость патогенетически ориентированного подхода к выбору стратегии контроля АД для оптимизации тактики ведения пациентов с АГ при СОАС.

Практическая значимость работы состоит в том, что на основании результатов исследования разработан алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ в условиях амбулаторной практики, позволяющий повысить выявляемость нарушений дыхания во сне у пациентов высокого ССР.

Разработанный алгоритм скрининговой диагностики СОАС может быть внедрён в практику амбулаторного приёма врачей-кардиологов, терапевтов и врачей общей практики, обеспечивая своевременное выявление пациентов с высоким риском СОАС и оптимизацию маршрутизации пациентов с АГ на инструментальную диагностику СОАС.

Полученные данные позволяют дифференцированно подходить к выбору тактики контроля АД у пациентов с СОАС с учётом степени тяжести нарушений

дыхания во сне, особенностей суточного профиля АД, выраженности клинической симптоматики и ожидаемой приверженности лечению, что способствует повышению эффективности контроля АД.

Полученные результаты имеют практическое значение для врачей-кардиологов, терапевтов и специалистов общей врачебной практики и могут применяться при оказании медицинской помощи пациентам с АГ и СОАС. Разработанные подходы также могут использоваться в образовательных программах для ординаторов и при дополнительном профессиональном обучении специалистов терапевтического и кардиологического профиля.

Методология и методы исследования

Проведение исследования осуществлялось с соблюдением этических требований, предъявляемых к биомедицинским исследованиям с участием человека. Протокол был рассмотрен и одобрен независимым этическим комитетом при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 19.03.2019). Включение пациентов в исследование осуществлялось только после получения письменного информированного добровольного согласия.

Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования, протокол предусматривал проведение дополнительных диагностических процедур. Для оценки электрической активности сердца и автономной регуляции выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы с последующим анализом временных и спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма. Дополнительно проводили суточное мониторирование АД и респираторную полиграфию сна.

Для скрининговой диагностики СОАС использовались шкала сонливости Эпворта, Берлинский опросник и опросник STOP-Bang. Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36, уровень депрессивных проявлений - по шкале Бека. Использованные диагностические методы и

опросники имеют подтверждённую валидность и применяются в клинической практике.

Полученные данные обрабатывали с применением методов математико-статистического анализа, соответствующих задачам настоящего исследования.

Положения, 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, что может быть использовано для оптимизации маршрутизации пациентов на инструментальную диагностику.
3. Выбор стратегии антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СОАС оказывает статистически значимое влияние 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 независимое влияние на циркадную регуляцию АД, показатели вариабельности, не достигаемое исключительно медикаментозной терапией, однако не может рассматриваться как единственный метод достижения целевых уровней АД.
5. Применение патогенетически обоснованного подхода к контролю АГ у пациентов с СОАС повышает результативность терапии и способствует достижению целевых значений АД.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена соблюдением протокола исследования, обоснованными критериями отбора пациентов, применением валидированных клинических и инструментальных методов обследования, а также использованием методов статистического анализа,

соответствующих поставленным цели и задачам. Применяемое диагностическое оборудование соответствовало требованиям, необходимым для проведения предусмотренных протоколом исследований. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием адекватных методов анализа. Сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведённого исследования и соответствуют полученным данным.

Апробация диссертационной работы проведена 15.05.2026 г. на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на российских и международных научно-практических мероприятиях, включая конференции и конгрессы: IV научную конференцию профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых учёных «Дни науки в КФУ им. В. И. Вернадского» (Симферополь, 2018); 91-ю Международную научно-практическую конференцию студентов и молодых учёных «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 2019); XIV Международную научно-практическую конференцию молодых учёных и студентов (Душанбе, 2019); LXXX научно-практическую конференцию с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2019» (Санкт-Петербург, 2019); Российский национальный конгресс кардиологов (Екатеринбург, 2019; Казань, 2020); Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020); Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Москва, 2021). Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2022), Российский конгресс кардиологов (Москва, 2023).

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в работу ООО «Медицинский многопрофильный центр «Инсан Мед»», ООО «Лечебно-

диагностический центр «Праймер»» и ООО «Владис Групп» Клиника «Инновация».

Результаты диссертационного исследования применяются в учебно-методической работе кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского». Они используются при обучении ординаторов и реализации программ дополнительного профессионального образования для врачей-терапевтов, кардиологов и специалистов общей врачебной практики (семейной медицины).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, из которых 7 статей вышли в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты отдельных этапов работы также нашли отражение в материалах российских и международных научно-практических конференций. В опубликованных работах представлены основные результаты исследования, а также положения, послужившие основой для выводов и практических рекомендаций диссертации.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснованы актуальность, цель и задачи работы, определены методологические подходы к её выполнению. Автор лично осуществлял отбор и клиническое обследование пациентов, сбор исходных данных, формирование базы исследования и статистическую обработку полученного материала.

Соискателем проведены анализ и научная интерпретация результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические рекомендации. Все разделы диссертации выполнены и оформлены автором самостоятельно. Материалы исследования подготовлены к публикации при непосредственном участии автора.

Объем и структура диссертации

Основной текст диссертации представлен на 198 страницах и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический список насчитывает 244 источника, из которых 30 опубликованы на русском языке и 214 - на иностранных языках. В работе представлены 13 рисунков и 25 таблиц.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Артериальная гипертензия как ведущая медико-социальная и кардиоваскулярная проблема

На протяжении последних десятилетий артериальная гипертензия остаётся одним из основных заболеваний, определяющих показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и в других странах мира [6,35–37]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания остаются причиной около трети всех случаев смерти в мире, при этом осложнения АГ вносят определяющий вклад в развитие инсульта, ИБС, ХСН и внезапной сердечной смерти [5,35,38].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий демонстрируют не только высокую распространённость АГ, но и устойчивую тенденцию к её дальнейшему росту. В странах Европы повышенное АД регистрируется у 30–45% взрослого населения, а в ряде экономически развитых государств - у каждого четвёртого–пятого взрослого человека [3,5,39]. В Российской Федерации, согласно данным официальной статистики и крупных популяционных исследований, АГ диагностируется примерно у 40% взрослого населения, а в старших возрастных группах её частота возрастает до 60–80% [9,36].

Особую тревогу вызывает не только высокая распространённость АГ, но и низкий уровень её эффективного контроля. Клиническая и социальная значимость АГ определяется не только её распространённостью, но и тем, что достижение целевых уровней АД остаётся сложной задачей в условиях реальной медицинской практики [2,8,40]. Несмотря на внедрение современных клинических рекомендаций, наличие широкого спектра антигипертензивных препаратов и использование комбинированной терапии, в условиях реальной клинической

практики сохраняется существенное расхождение между потенциальной эффективностью антигипертензивного лечения и фактической частотой достижения целевых уровней АД в популяции [7,41,42]. Согласно данным отечественных и международных исследований, у значительной части пациентов с АГ сохраняется недостижение целевых уровней АД. По различным оценкам, неконтролируемая АГ наблюдается приблизительно у 30–40% больных, получающих лечение, тогда как распространённость резистентной АГ остаётся высокой и составляет около 10–15% среди пациентов с АГ [9,36].

Данные современных систематических обзоров и крупномасштабных международных аналитических проектов подтверждают, что проблема недостаточного контроля АД носит глобальный характер. Так, по результатам объединённого анализа популяционно-репрезентативных исследований (NCD RisC), в 2019 году эффективный контроль АД был достигнут лишь у меньшинства пациентов с АГ - около 23% у женщин и 18% у мужчин, при выраженной межстрановой вариабельности показателей [3]. Эти данные наглядно демонстрируют существующий разрыв между доказанной управляемостью АГ в условиях клинических исследований и реальными результатами лечения на популяционном уровне. В то же время результаты рандомизированных клинических исследований, выполненных в условиях строгого мониторинга и высокой приверженности терапии, свидетельствуют о принципиальной достижимости более низких показателей АД у значительной части больных при использовании интенсифицированных стратегий лечения [11,43,44].

Различия между результатами рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практикой во многом обусловлены неоднородностью популяции пациентов, высокой частотой коморбидных состояний, полипрагмазией, вариабельной приверженностью терапии и ограничениями амбулаторного наблюдения. Даже при использовании современных антигипертензивных препаратов достижение и поддержание целевых значений АД остаётся сложной клинической задачей. Наибольшие трудности возникают у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у

которых контроль АД нередко оказывается нестабильным и недостаточно продолжительным. В связи с этим важное значение приобретает не только выбор оптимальной схемы лечения, но и поиск факторов, ограничивающих эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике.

Недостаточная эффективность контроля АД в популяции тесно связана с клинической и патогенетической гетерогенностью АГ, а также высокой частотой коморбидных состояний [1,2,10]. Для значительной части пациентов характерно сочетание АГ с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, хронической болезнью почек, респираторными нарушениями сна и другими хроническими заболеваниями [45–47]. Эти состояния способствуют активации нейрогуморальных механизмов, усилению сосудистого ремоделирования и формированию натрийзависимых механизмов поддержания повышенного АД, повышая вероятность резистентного течения заболевания и необходимость применения многокомпонентной терапии [21–23]. В этой связи в современной клинической практике всё более значимым становится переход от унифицированных схем лечения к индивидуализации терапевтических подходов с учётом патогенетического фенотипа АГ и структуры коморбидности пациента.

Современная концепция ведения больных АГ рассматривает данное заболевание не изолированно, а в контексте суммарного ССР [48]. В этом аспекте АГ выступает не только самостоятельной нозологической формой, но и ключевым патофизиологическим фоном, на котором реализуется неблагоприятное влияние других факторов риска и хронических заболеваний, что приводит к мультипликативному увеличению вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности [12,49,50].

Таким образом, АГ на современном этапе рассматривается как глобальная медико-социальная проблема, характеризующаяся высокой распространённостью, хроническим прогрессирующим течением и значительным вкладом в преждевременную смертность и инвалидизацию населения. Заболевание оказывает выраженное негативное влияние на демографические показатели, трудоспособность и качество жизни пациентов, формируя существенное

социально-экономическое бремя для систем здравоохранения различных стран [51,52].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении механизмов развития АГ и совершенствование подходов к её лечению, проблема сохраняет высокую медицинскую и социальную значимость. Это связано с недостаточной эффективностью контроля АД у части пациентов, высокой распространённостью осложнённых и резистентных форм заболевания, а также необходимостью дальнейшего развития персонализированных подходов к терапии [53–55].

В связи с этим дальнейшее изучение механизмов развития АГ и поиск новых возможностей повышения эффективности лечения сохраняют свою актуальность. Особый интерес представляют состояния, способные патогенетически модифицировать течение АГ, ухудшать контроль АД и повышать ССР, что определяет необходимость их отдельного рассмотрения в последующих разделах.

1.2. Современные представления о синдроме обструктивного апноэ сна

1.2.1. Определение, классификация и эпидемиология синдрома обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна представляет собой многофакторное заболевание, развитие которого связано с нарушением проходимости верхних дыхательных путей во время сна [13]. Основным проявлением данного состояния являются повторяющиеся эпизоды их частичного или полного закрытия при сохраняющихся дыхательных усилиях. Эти эпизоды сопровождаются интермиттирующей гипоксией, фрагментацией сна и формированием комплекса клинических, нейрогуморальных и метаболических нарушений [56–58]. В международных классификациях расстройств сна СОАС отнесён к группе расстройств дыхания во сне и признан самостоятельной нозологической формой, имеющей выраженные системные клинические последствия [13,59,60].

В настоящее время СОАС рассматривается не только как нарушение дыхания во сне, но и как состояние, оказывающее многоуровневое системное воздействие на сердечно-сосудистую, нейроэндокринную и метаболическую регуляцию организма, что определяет его клиническую значимость и междисциплинарный характер проблемы [19,33,59,61].

Классическим диагностическим критерием СОАС является индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), характеризующий число эпизодов апноэ и гипопноэ в расчёте на один час сна. Его определение осуществляется при проведении полисомнографии либо с использованием валидированных методов кардиореспираторного и респираторного мониторинга [19,59,60]. Тяжесть СОАС определяют по величине ИАГ. При значении ИАГ 5–14 эпизодов в час диагностируют лёгкую степень заболевания, показатели 15–29 эпизодов в час соответствуют средней степени тяжести, а при ИАГ ≥ 30 эпизодов в час устанавливают тяжёлую степень СОАС [19,62]. Стратификация СОАС по степени тяжести имеет не только диагностическое, но и клиническое значение, поскольку выраженность респираторных нарушений напрямую связана с риском сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Это обстоятельство определяет необходимость учёта ИАГ при оценке прогноза и выборе лечебной стратегии [13,63–65].

Эпидемиология СОАС в последние годы претерпела существенный пересмотр, что связано с внедрением обновлённых диагностических критериев и расширением возможностей инструментальной диагностики. Согласно данным популяционных исследований, распространённость СОАС среди взрослого населения колеблется от 9 до 38% и существенно варьирует в зависимости от пола, возраста и используемых диагностических подходов [19,66,67]. В одном из наиболее масштабных современных исследований HurnoLaus было показано, что признаки СОАС (ИАГ ≥ 15 эпизодов/ч) выявляются у 23,4% женщин и 49,7% мужчин среднего возраста, что значительно превышает ранее приводимые оценки распространённости данного заболевания [68,69].

В Российской Федерации крупные популяционные исследования распространённости СОАС с использованием инструментальных методов

диагностики ограничены. По данным отдельных региональных исследований, распространённость СОАС оценивается в пределах 10–30% среди взрослого населения, при этом заболевание остаётся существенно недодиагностированным, особенно у пациентов с сопутствующей соматической патологией [70–72]. По оценкам экспертов, до 80–90% случаев СОАС средней и тяжёлой степени не выявляются своевременно, что препятствует проведению адекватной терапии и способствует прогрессированию ассоциированных заболеваний [13,66,73].

К числу наиболее значимых факторов риска развития СОАС относят мужской пол, пожилой возраст, ожирение (особенно абдоминальный тип), увеличение окружности шеи, анатомические особенности верхних дыхательных путей, а также гормональные изменения в период постменопаузы у женщин [68,74–76]. Указанные обстоятельства определяют необходимость анализа факторов риска СОАС и их перекрёстного взаимодействия с факторами сердечно-сосудистой патологии, что имеет принципиальное значение для своевременного выявления заболевания и оценки его клинических последствий.

1.2.2. Патофизиология синдрома обструктивного апноэ сна: от локальной обструкции к системным эффектам

Современное представление о патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна существенно расширилось. В настоящее время развитие СОАС не ограничивают только анатомическими особенностями верхних дыхательных путей и снижением тонуса мышц глотки во время сна; заболевание рассматривается как комплексный патологический процесс, при котором реализуется совокупность нейрогуморальных, сосудистых и метаболических механизмов [14,75,77]. Такой пересмотр представлений стал возможен благодаря накоплению данных клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований, показавших, что последствия СОАС выходят далеко за пределы дыхательной системы [19].

Ключевым патофизиологическим феноменом СОАС являются повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, приводящие к повторяющимся циклам гипоксемии и реоксигенации, сходным по патофизиологическому воздействию с механизмами ишемии–реперфузии. Эпизоды апноэ и гипопноэ сопровождаются гиперкапнией, колебаниями внутригрудного давления и микроактивациями коры головного мозга (arousals), приводящими к фрагментации сна и снижению его восстановительной функции [13,14,78].

Интермиттирующая гипоксия рассматривается как один из ведущих механизмов системного воздействия СОАС. Повторяющиеся циклы «гипоксия–реоксигенация» способствуют активации симпатической нервной системы, развитию оксидативного стресса и хронического воспаления [25,79].

У пациентов с СОАС отмечается повышение уровней ядерного фактора NF- κ B, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (IL-6, IL-8), С-реактивного белка и других маркеров воспаления, выраженность которых коррелирует с тяжестью заболевания и величиной ИАГ [80–84].

Важнейшим звеном патогенеза СОАС является активация симпатической нервной системы [85]. Эпизоды апноэ сопровождаются резким повышением симпатического тонуса, тахикардией и вазоконстрикцией, что подтверждалось как прямыми методами регистрации симпатической активности, так и анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР). Хроническая симпатическая гиперактивация сохраняется и в дневное время, что свидетельствует о формировании стойких нарушений автономной регуляции [86,87].

Дополнительным механизмом системного воздействия СОАС является эндотелиальная дисфункция. Интермиттирующая гипоксия и воспаление приводят к снижению биодоступности оксида азота, повышению продукции эндотелина-1 и нарушению сосудистой реактивности [25,81,88]. Данные изменения рассматриваются как один из ранних механизмов формирования ССР у пациентов с СОАС [89].

Значимым компонентом системного воздействия СОАС являются метаболические нарушения. Следует подчеркнуть, что метаболические изменения при СОАС не всегда являются вторичными по отношению к ожирению и могут выявляться у пациентов с нормальной или умеренно повышенной массой тела. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что у больных с СОАС часто выявляются инсулинорезистентность, нарушения толерантности к глюкозе и атерогенные изменения липидного профиля, причём выраженность этих нарушений коррелирует с тяжестью респираторных событий во сне и степенью ночной гипоксемии [65,90–94].

Хроническое системное воспаление и оксидативный стресс, формирующиеся при циклических эпизодах гипоксемии и реоксигенации, оказывают дополнительное неблагоприятное влияние на метаболический гомеостаз. Повышение уровней провоспалительных цитокинов, активация сигнальных путей NF-κB и изменение секреции адипокинов рассматриваются как важные механизмы, способствующие формированию метаболического дисбаланса и повышению кардиоваскулярного риска у пациентов с СОАС [25,83,88,91,95,96].

Сосудистые эффекты СОАС не ограничиваются эндотелиальной дисфункцией, а сопровождаются развитием структурных и функциональных изменений артериального русла. Эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление при СОАС ассоциируются с увеличением жёсткости артериальной стенки, что подтверждено клиническими исследованиями с использованием показателей скорости пульсовой волны и центрального АД [84,97,98]. Повышение сосудистой ригидности приводит к нарушению демпфирующей функции крупных артерий, росту пульсового давления и увеличению постнагрузки на левый желудочек, создавая предпосылки для развития структурных изменений миокарда [99–101].

Таким образом, системные патофизиологические эффекты СОАС, включающие нейрогуморальную активацию, метаболические нарушения, эндотелиальную дисфункцию и повышение жёсткости артериальной стенки,

формируют комплексное патологическое состояние, выходящее далеко за рамки локальных респираторных нарушений. Эти изменения создают предпосылки для формирования и модификации кардиоваскулярных фенотипов, что определяет необходимость рассмотрения СОАС в структуре сердечно-сосудистой коморбидности [13,25,26].

1.3. Коморбидность артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна

1.3.1. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии

Накопленные к настоящему времени данные клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о том, что СОАС является не только частым коморбидным состоянием при АГ, но и самостоятельным независимым фактором риска её развития [23,102]. Данная концепция принципиально изменила представления о природе АГ у значительной части пациентов и послужила основанием для пересмотра диагностических и терапевтических подходов в клинической практике [1,103,104].

Одним из ключевых исследований, заложивших доказательную базу причинно-следственной связи между СОАС и развитием АГ, стало обширное проспективное Висконсинское когортное исследование сна (Wisconsin Sleep Cohort Study), включившее несколько тысяч участников с длительным периодом наблюдения. В работе Т. Peppard и соавторов была продемонстрирована чёткая дозозависимая взаимосвязь между тяжестью СОАС на исходном этапе и риском развития АГ в последующем. Принципиально важно, что в рамках данного исследования риск развития АГ анализировался как самостоятельная конечная точка. Полученные ассоциации сохранялись после корректировки по возрасту, полу, индексу массы тела и другим потенциальным смешивающим факторам, что подтверждает независимый характер влияния СОАС [20,105].

Результаты Wisconsin Sleep Cohort были подтверждены в последующих когортных исследованиях и метаанализах, продемонстрировавших, что наличие СОАС ассоциируется с увеличением риска развития АГ в 1,5–3 раза по сравнению с лицами без нарушений дыхания во сне. Наиболее выраженная связь отмечается при умеренной и тяжёлой степени СОАС, что подчёркивает клиническую значимость интермиттирующей гипоксии и хронической симпатической активации как ключевых механизмов повышения АД [104,106–109].

Данные международных исследований согласуются с результатами отечественных обзоров, рассматривающих СОАС как один из значимых модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования АГ [23].

Важным аргументом в пользу причинной роли СОАС в развитии АГ являются данные интервенционных исследований, продемонстрировавших частичную обратимость гипертензивного фенотипа на фоне коррекции нарушений дыхания во сне. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о снижении офисного и ночного АД у пациентов с впервые выявленной или неконтролируемой АГ на фоне лечения СОАС [110–112]. Однако выраженность гипотензивного эффекта существенно варьирует и в большинстве случаев не обеспечивает полной нормализации показателей АД, что указывает на сложный и многофакторный характер механизмов формирования АГ при СОАС [113,114].

Высокая распространённость СОАС среди пациентов с АГ позволила рассматривать данный синдром как одну из наиболее частых причин вторичной АГ [115]. Такой подход отражён в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, а также в российских клинических рекомендациях, где СОАС отводится ведущая роль среди причин вторичных форм АГ [1,2].

Клиническая значимость СОАС как фактора риска АГ продемонстрирована в различных группах пациентов, включая лиц без ожирения. Сохранение ассоциации между СОАС и АГ после учёта индекса массы тела и других

метаболических факторов указывает на самостоятельное влияние расстройств дыхания, возникающих во время сна, на развитие АГ [107,116].

СОАС ассоциирован с формированием особого варианта гипертензивного фенотипа, для которого характерны более тяжёлое течение заболевания, высокая распространённость неконтролируемой и резистентной АГ, а также повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений. Это определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния нарушений дыхания во сне на регуляцию АД.

1.3.2. Патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии при синдроме обструктивного апноэ сна

Накопленные данные свидетельствуют о многофакторном характере взаимосвязи АГ и СОАС. Повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ запускают комплекс нейрогуморальных, сосудистых и метаболических изменений, способствующих развитию и поддержанию артериальной гипертензии. В отличие от эссенциальной АГ, при СОАС ключевую роль играют механизмы, связанные с интермиттирующей гипоксией, хронической активацией симпатической нервной системы, нарушением регуляции объёма циркулирующей жидкости и эндотелиальной дисфункцией [12,27,117].

Одним из центральных патогенетических звеньев формирования АГ при СОАС является активация симпатической нервной системы. Каждый эпизод апноэ сопровождается нарастанием отрицательного внутригрудного давления, гипоксемией и микроактивацией центральной нервной системы, что приводит к резкому повышению симпатического тонуса и транзиторным подъёмам АД [118]. Важной особенностью является сохранение повышенной симпатической активности и в дневное время, что подтверждено исследованиями с прямой регистрацией мышечной симпатической активности и анализом ВСР. Хроническая симпатическая гиперактивация способствует вазоконстрикции, тахикардии, ремоделированию сосудистой стенки и снижению чувствительности

барорефлекторных механизмов, формируя условия для стойкого повышения АД [108,119,120].

Важным звеном патогенеза АГ при СОАС считается активация РААС. Повторные эпизоды интермиттирующей гипоксии в сочетании с повышенной симпатической активностью сопровождаются повышением секреции альдостерона, задержкой натрия и жидкости и, как следствие, увеличением объёма циркулирующей крови. У пациентов с СОАС выявляются более высокие уровни альдостерона по сравнению с лицами без нарушений дыхания во сне. При этом концентрация альдостерона возрастает по мере увеличения тяжести СОАС и ассоциируется с резистентностью АГ к антигипертензивной терапии [117,121,122]. При этом активность ренина плазмы часто остаётся нормальной, что указывает на значимую роль минералокортикоидных механизмов в патогенезе АГ при СОАС [122].

Важную роль в формировании АГ при СОАС играют нарушения водно-солевого обмена и перераспределение жидкости в организме. При накоплении жидкости в нижних конечностях в течение дня во время ночного сна происходит её перемещение в краниальном направлении, в том числе в ткани верхних дыхательных путей и парафарингеальную область. Это способствует дальнейшему сужению верхних дыхательных путей, утяжелению СОАС и формированию порочного круга, при котором задержка жидкости одновременно поддерживает как респираторные нарушения, так и повышение АД [121,123,124]. Данный механизм имеет особое значение у пациентов с резистентной АГ и может частично объяснять клиническую эффективность диуретической терапии и антагонистов минералокортикоидных рецепторов у части пациентов в этой группе больных [125].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как важное звено патогенеза АГ при СОАС. В клинических исследованиях у пациентов с СОАС выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, что отражает снижение NO-опосредованной сосудистой реактивности; при лечении СРАР эндотелиальная функция частично улучшается. Кроме того, показано повышение уровня

эндотелина-1 (в т.ч. в ночные часы) и его связь с тяжестью СОАС и показателями АД, что подтверждает усиление вазоконстрикторных влияний при данном состоянии [121,126–128]. Эти изменения сопровождаются увеличением жёсткости артериальной стенки, ускорением процессов сосудистого ремоделирования и формированием неблагоприятного суточного профиля АД, включая феномены non-dipper и night-peaker [121,129].

Дополнительным патогенетическим фактором является хроническое системное воспаление и оксидативный стресс. Циклы «гипоксия–реоксигенация» при СОАС активируют провоспалительные сигнальные пути, что приводит к повышению уровней циркулирующих цитокинов, адгезионных молекул и маркеров окислительного повреждения. Эти процессы усиливают сосудистое воспаление, способствуют прогрессированию атеросклероза и повышают чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям [81,130].

Рассматривается также роль генетических и эпигенетических факторов в формировании АГ при СОАС. Предполагается, что полиморфизмы генов, участвующих в регуляции симпатической активности, РААС и воспалительных процессов, могут определять индивидуальную восприимчивость к развитию АГ на фоне нарушений дыхания во сне. Однако имеющиеся данные ограничены небольшими выборками и противоречивыми результатами, что не позволяет на сегодняшний день сделать однозначные выводы и подчёркивает необходимость дальнейших исследований в данном направлении [109,131–133].

Таким образом, АГ при СОАС формируется в результате комплексного взаимодействия нейрогуморальных, гемодинамических и сосудистых механизмов, что определяет её клинические особенности, склонность к резистентному течению и ограниченную эффективность стандартных терапевтических подходов.

1.3.3. Особенности клинического течения и суточного профиля артериального давления при синдроме обструктивного апноэ сна

В клиническом отношении АГ, ассоциированная с СОАС, характеризуется рядом клинико-гемодинамических особенностей, отличающих её от эссенциальной АГ и определяющих неблагоприятный прогноз. Наиболее характерные изменения касаются суточного профиля АД, вариабельности АД и выраженности ночных и утренних прессорных реакций [108,121]. Указанные особенности клинического течения имеют важное значение для диагностики, стратификации ССР и выбора тактики ведения пациентов.

Физиологическим для здоровых лиц и большинства пациентов с эссенциальной АГ считается ночное снижение АД на 10–20% по сравнению с дневными значениями (тип «dipper»). У больных с СОАС данный циркадный ритм нарушается: по данным СМАД, у значительной части пациентов выявляется профиль «non-dipper» или «night-peaker», при котором ночные значения АД не снижаются или превышают дневные [129]. Частота нарушений ночного снижения АД при СОАС, по данным различных исследований, достигает более 50% и возрастает пропорционально тяжести респираторных нарушений сна [116,134,135]. Наличие подобных нарушений циркадного профиля АД рассматривается не только как диагностический маркер СОАС, но и как независимый фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [136].

Патофизиологической основой формирования неблагоприятного суточного профиля АД при СОАС являются повторяющиеся эпизоды апноэ, каждый из которых сопровождается транзиторным повышением АД, связанным с гипоксемией, симпатической активацией и микроактивацией центральной нервной системы. После окончания эпизода апноэ регистрируется кратковременный пик АД, за которым следует его снижение, однако при множественных респираторных событиях формируется выраженная ночная вариабельность АД и утрачивается физиологическое ночное «погружение» давления [21,137,138].

Для пациентов с СОАС характерны не только нарушения ночного профиля, но и выраженные утренние подъёмы АД. Согласно данным клинических исследований, у пациентов с СОАС утренний подъём АД имеет большую выраженность, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне. Данный феномен рассматривается как один из факторов, ассоциированных с повышением риска острых сердечно-сосудистых событий в утренние часы, включая инсульт, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть [139,140]. Наиболее высокие значения утреннего прироста АД характерны для больных с тяжёлым СОАС, сопровождающимся стойкой ночной гипоксемией [141].

Для пациентов с СОАС характерна повышенная вариабельность АД как в ночное, так и в дневное время. Высокая вариабельность АД ассоциируется с увеличением ССР и отражает нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса [142–144]. Установлена связь между выраженностью вариабельности АД, ИАГ и степенью ночной десатурации, что свидетельствует о значительном вкладе интермиттирующей гипоксии в развитие данного феномена [143,145].

Характер суточных колебаний АД у пациентов с СОАС имеет важное прогностическое значение. Недостаточное ночное снижение АД и профиль night-reaker связаны с более выраженными изменениями со стороны органов-мишеней. К числу таких изменений относятся гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий и нарушение функции почек [12,146,147]. Показатели СМАД у пациентов с СОАС также обладают высокой прогностической ценностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [121,148].

Важно отметить, что выявление характерных изменений суточного профиля АД у пациентов с АГ должно рассматриваться как важный клинический маркер, указывающий на возможное наличие нарушений дыхания во сне. Это может стать основанием для углублённого обследования пациентов с целью исключения СОАС. В ряде рекомендаций и экспертных консенсусов подчёркивается целесообразность использования СМАД в качестве одного из первичных этапов

обследования больных с неконтролируемой и резистентной АГ для своевременного выявления пациентов с высоким риском СОАС [2,143,149]

Таким образом, АГ при СОАС характеризуется неблагоприятным клиническим течением, нарушением циркадной регуляции АД, повышенной вариабельностью АД и выраженными ночными и утренними прессорными реакциями. Указанные особенности имеют важное диагностическое и прогностическое значение и должны учитываться при выборе тактики обследования и лечения пациентов с данной коморбидной патологией.

1.4. Проблемы диагностики и скрининга синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией

1.4.1. Инструментальные методы диагностики синдрома обструктивного апноэ сна: возможности и ограничения

Своевременная диагностика СОАС у пациентов с АГ имеет принципиальное значение для выбора оптимальной тактики ведения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В реальной клинической практике амбулаторного звена, характеризующейся ограниченным временем приёма пациента, внедрение комплексных диагностических алгоритмов СОАС сталкивается с объективными организационными трудностями. Несмотря на значительный прогресс в области сомнологии, выявление СОАС у больных АГ в условиях повседневной медицинской практики остаётся недостаточным, что обусловлено как ограниченной доступностью инструментальных методов диагностики, так и отсутствием унифицированных алгоритмов скрининга [66,121,150].

«Золотым стандартом» диагностики СОАС является полисомнография, представляющая собой комплексное ночное исследование сна с одновременной регистрацией электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, электрокардиограммы, дыхательных потоков, дыхательных усилий, сатурации кислорода и положения тела [25,121,150]. Полисомнография позволяет не только

подтвердить наличие нарушений дыхания во сне, но и точно оценить их характер, степень тяжести, структуру сна и сопутствующие кардиореспираторные изменения. Однако высокая стоимость исследования, необходимость специализированного оборудования и обученного персонала, а также ограниченная пропускная способность сомнологических центров существенно ограничивают возможность её широкого применения, особенно на этапе первичной медико-санитарной помощи [143,150]. Таким образом, несмотря на высокую диагностическую ценность, полисомнография не может рассматриваться как универсальный метод первичного скрининга СОАС у пациентов с АГ.

В клинической практике всё более широкое распространение получают упрощённые методы инструментальной диагностики, включая кардиореспираторный и респираторный мониторинги. Эти методы позволяют регистрировать основные параметры дыхания и оксигенации во время сна в амбулаторных условиях и рекомендованы для пациентов с высокой предтестовой вероятностью СОАС [19]. В ряде исследований показано, что при корректном отборе пациентов диагностическая точность респираторной полиграфии сопоставима с полисомнографией для выявления умеренных и тяжёлых форм СОАС [150–153]. Отечественные исследователи также отмечают важность выбора метода обследования в зависимости от клинической ситуации. Необоснованное применение дорогостоящих и ресурсоёмких методов диагностики может снижать доступность своевременного выявления СОАС в повседневной клинической практике [154]. Вместе с тем данные методы не позволяют оценивать структуру сна и регистрировать микроактивации, что может приводить к недооценке тяжести СОАС у части пациентов [14,153].

В диагностике СОАС у пациентов с АГ широко используется мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия. Метод отличается простотой выполнения и высокой доступностью, однако его диагностические возможности ограничены. Показатели чувствительности и специфичности существенно различаются в зависимости от используемых критериев десатурации и особенностей обследуемой популяции [155,156]. В связи с этим пульсоксиметрия

рассматривается преимущественно как вспомогательный скрининговый инструмент, не позволяющий заменить полисомнографическое исследование [150].

Высокая диагностическая ценность инструментальных методов обследования при СОАС не всегда обеспечивает их широкую доступность в реальной клинической практике. Ограничения, связанные с организацией обследования и необходимыми ресурсами, делают актуальным поиск более простых способов первичного выявления пациентов с высоким риском нарушений дыхания во сне.

1.4.2. Скрининговые методы выявления синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией: данные клинических исследований

Несмотря на высокую распространённость СОАС среди пациентов с АГ и его доказанную клиническую значимость, на сегодняшний день отсутствуют унифицированные скрининговые алгоритмы, позволяющие эффективно выявлять данное заболевание в кардиологической практике. Существенным ограничивающим фактором является дефицит времени амбулаторного приёма, в условиях которого врачу необходимо одновременно оценить ССР, скорректировать терапию и решить вопросы диспансерного наблюдения. В этих условиях длительность заполнения опросников становится одним из ключевых факторов, определяющих их применимость в реальной клинической практике [121,150].

Наиболее широко применяемым инструментом скрининга является шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS), предназначенная для субъективной оценки дневной сонливости. Однако результаты клинических исследований показали, что диагностическая ценность ESS для выявления СОАС, особенно у пациентов с АГ, ограничена. В ряде проспективных исследований было продемонстрировано отсутствие выраженной корреляции между баллами

ESS и объективными показателями тяжести СОАС по данным полисомнографии, что связано с частым отсутствием выраженной дневной сонливости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [121,157,158].

Берлинский опросник является одним из наиболее изученных скрининговых инструментов для выявления пациентов с высоким риском СОАС. В клинических исследованиях с последующей верификацией диагноза методом полисомнографии его чувствительность при выявлении умеренной и тяжёлой степени СОАС варьировала от 68 до 86%, тогда как специфичность составляла 43–77% в зависимости от характеристик обследуемой популяции [159–162]. В проспективных исследованиях, включавших пациентов с АГ, показано, что Берлинский опросник обладает достаточной чувствительностью для первичного отбора больных, однако его специфичность снижается при наличии ожирения и метаболических нарушений, что ограничивает его использование в качестве самостоятельного диагностического инструмента [150,162].

Широкое распространение в клинической практике получил опросник STOP-Bang, отличающийся простотой и высокой чувствительностью. В ряде рандомизированных и проспективных клинических исследований, включавших пациентов с подозрением на СОАС, было показано, что чувствительность STOP-Bang при выявлении СОАС средней и тяжёлой степени достигает 85–98%, однако специфичность при этом нередко не превышает 30–50% [161,163–165]. В исследованиях с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая больных АГ, применение STOP-Bang обеспечивало выявление значительной доли лиц с высокой вероятностью СОАС. Вместе с тем высокая чувствительность опросника сопровождалась увеличением числа ложноположительных результатов, вследствие чего возрастала потребность в последующем специализированном обследовании [165,166].

Диагностические возможности скрининговых опросников были оценены в ряде метаанализов и систематических обзоров. Так, в метаанализе H.Y. Chiu и соавт., включившем более 100 исследований и свыше 48 тыс. пациентов, опросник STOP-Bang продемонстрировал наиболее высокую чувствительность

при выявлении СОАС различной степени тяжести, тогда как шкала сонливости Эпворта характеризовалась более высокой специфичностью при низкой чувствительности [166]. Аналогичные результаты получены и в последующих систематических обзорах, показавших, что ни один из существующих опросников не обеспечивает одновременно высокой чувствительности и специфичности, особенно у пациентов кардиологического профиля [14,162].

Доказательная база, оценивающая влияние скрининга СОАС на клинические исходы у пациентов с АГ, в настоящее время представлена небольшим числом рандомизированных клинических исследований. В большинстве работ скрининговые инструменты использовались преимущественно для отбора пациентов на последующее полисомнографическое исследование или лечение, а не в качестве самостоятельного элемента диагностического алгоритма [121,167,168].

Существующие методы скрининга позволяют выделять пациентов с высоким риском СОАС, однако их применение ограничено недостаточной специфичностью, зависимостью результатов от клинических и антропометрических характеристик обследуемых, а также временными рамками амбулаторного приёма. Эти ограничения затрудняют своевременную диагностику СОАС и снижают возможности эффективного контроля АД у пациентов с АГ, ассоциированной с нарушениями дыхания во сне. В связи с этим актуальной задачей остаётся разработка оптимального алгоритма скрининга СОАС для амбулаторной кардиологической практики.

1.5. Современные терапевтические стратегии контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

1.5.1. РАР-терапия (CPAP и другие режимы) в лечении пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: эффекты, ограничения и безопасность

Основным методом лечения СОАС является терапия положительным давлением в дыхательных путях (positive airway pressure, PAP), направленная на

поддержание проходимости верхних дыхательных путей во время сна и предотвращение их коллапса. Наиболее распространённым и изученным вариантом РАР-терапии является СРАР-терапия, эффективность которой в отношении уменьшения выраженности респираторных событий и улучшения структуры сна подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [114,169–171]. Следует отметить, что основной целью СРАР-терапии является коррекция респираторных нарушений сна, тогда как её влияние на уровень АД носит вторичный характер[172].

Влияние СРАР-терапии на уровень АД активно изучается на протяжении последних двух десятилетий. Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют о наличии статистически значимого, однако умеренного гипотензивного эффекта СРАР-терапии. В метаанализе S.B. Montesi и соавторов, включившем более 30 исследований с участием свыше 2300 пациентов, среднее снижение систолического АД составило около 2–3 мм рт. ст., диастолического - около 2 мм рт. ст., при более выраженном эффекте в ночные часы [173]. Аналогичные результаты были получены в последующих систематических обзорах и метаанализах, подтвердивших небольшое, но устойчивое снижение как офисного, так и среднесуточного АД на фоне СРАР-терапии [172,174]. С клинической точки зрения подобная величина снижения АД, хотя и является статистически значимой ($p < 0,01$), в большинстве случаев оказывается недостаточной для достижения целевых значений АД у пациентов с умеренной и тяжёлой АГ. Это указывает на то, что коррекция респираторных нарушений сна, устраняя лишь часть патогенетических механизмов, лежащих в основе СОАС-ассоциированной АГ, не обеспечивает полного контроля заболевания без одновременного воздействия на другие ключевые звенья патогенеза [2,172].

По мнению отечественных специалистов в области медицины сна, эффективность СРАР-терапии выходит за рамки коррекции респираторных нарушений и может рассматриваться как важный компонент управления комплексного ССР у пациентов с СОАС [19,23].

Следует подчеркнуть, что выраженность гипотензивного эффекта СРАР-терапии существенно варьирует в зависимости от клинических характеристик пациентов. Более значимое снижение АД отмечается у больных с исходно неконтролируемой или резистентной АГ, тяжёлым СОАС, выраженной ночной гипоксемией и высокой приверженностью к терапии [31,175]. В то же время у пациентов с бессимптомным течением СОАС и низкой комплаентностью эффект СРАР-терапии на показатели АД может быть минимальным или отсутствовать [168].

Несмотря на улучшение параметров дыхания во сне и умеренное снижение АД, данные о влиянии СРАР-терапии на «жёсткие» сердечно-сосудистые конечные точки остаются противоречивыми. В исследовании SAVE применение СРАР-терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СОАС не сопровождалось снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий [167]. Полученные результаты связывают преимущественно с недостаточной приверженностью лечению и включением значительного числа пациентов без выраженной дневной сонливости. При этом отсутствие влияния на сердечно-сосудистые исходы не снижает значения СРАР-терапии как эффективного метода коррекции респираторных нарушений сна, однако указывает на ограниченность её влияния на ССР при низкой приверженности лечению [176].

Отдельного рассмотрения требуют вопросы безопасности РАР-терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании SERVE-HF, посвящённом оценке адаптивной сервовентиляции у больных ХСН со сниженной фракцией выброса, отмечено увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности в группе активного лечения, что послужило основанием для пересмотра показаний и определения противопоказаний к применению данного метода у этой категории пациентов [70,177,178]. Несмотря на то что полученные результаты нельзя непосредственно экстраполировать на применение стандартной СРАР-терапии при СОАС, они указывают на необходимость персонализированного выбора режима РАР-терапии у больных с тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [179].

При назначении СРАР-терапии следует учитывать наличие состояний, способных ограничивать её эффективность и безопасность, включая нестабильную гемодинамику, рецидивирующие пневмотораксы в анамнезе, выраженные буллёзные изменения лёгких, тяжёлые нарушения проходимости дыхательных путей и низкую вероятность соблюдения режима лечения [121,180,181]. В подобных ситуациях требуется индивидуальная оценка ожидаемой пользы и потенциальных рисков терапии.

СРАР-терапия остаётся одним из основных методов лечения СОАС и способствует снижению уровня АД [182]. Однако её гипотензивный эффект обычно умеренный, а данные о влиянии на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы остаются противоречивыми. Это определяет необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с сочетанием АГ и СОАС, включающего как коррекцию нарушений дыхания во сне, так и оптимизацию антигипертензивной терапии.

1.5.2. Медикаментозная антигипертензивная терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Несмотря на убедительные данные о патогенетической роли СОАС в формировании и прогрессировании АГ, до настоящего времени не разработаны унифицированные рекомендации по выбору оптимальной медикаментозной антигипертензивной терапии у данной категории пациентов. В действующих клинических рекомендациях лечение АГ у больных с СОАС, как правило, осуществляется в соответствии с общими принципами ведения пациентов с АГ, без учёта специфических патофизиологических механизмов, лежащих в основе данной коморбидной патологии [1,2,183]. В то же время универсальные подходы к медикаментозному лечению АГ не всегда учитывают специфические патогенетические механизмы, лежащие в основе гипертензии при СОАС.

Одним из ключевых направлений медикаментозного воздействия при сочетании АГ и СОАС является блокада РААС. Ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II широко применяются в клинической практике благодаря доказанным органопротективным свойствам и способности снижать ССР. В ряде клинических исследований показано, что препараты данной группы обеспечивают эффективное снижение АД у пациентов с СОАС, однако выраженность гипотензивного эффекта может быть ниже по сравнению с больными без нарушений дыхания во сне, особенно в ночные и утренние часы [1,2,184]. В отдельных работах отмечено, что применение блокаторов РААС сопровождается снижением уровня альдостерона у пациентов без СОАС, тогда как у больных с СОАС данный эффект выражен в меньшей степени, что указывает на сохранение альдостерон-зависимых механизмов АГ [184–186].

Особое внимание в последние годы уделяется роли диуретической терапии и антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Следует подчеркнуть, что диуретики входят в число базовых компонентов стартовой комбинированной антигипертензивной терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, что делает вопрос их применения при СОАС клинически особенно значимым. С учётом доказанной роли гиперволемии, задержки натрия и перераспределения жидкости в патогенезе данной формы АГ, применение диуретиков представляется патогенетически обоснованным. Согласно результатам клинических исследований, интенсификация диуретической терапии, в том числе с включением спиронолактона, способствует не только снижению АД, но и уменьшению выраженности СОАС вследствие сокращения объёма жидкости, перераспределяемой в ночное время [2,187,188]. Такой подход представляет особый интерес при резистентной АГ, поскольку именно у этой категории пациентов часто выявляются нарушения дыхания во время сна.

В то же время тиазидные и тиазидоподобные диуретики, широко применяемые в качестве препаратов первой линии при АГ, у пациентов с СОАС могут уступать по антигипертензивной эффективности лекарственным средствам, влияющим на активность симпатической нервной системы или

минералокортикоидные механизмы [2,188–190]. Полученные данные обосновывают необходимость индивидуального выбора диуретической терапии и состава антигипертензивной комбинации у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Отдельного внимания при СОАС заслуживает применение бета-адреноблокаторов как одного из возможных вариантов антигипертензивной терапии, учитывая ведущую роль хронической симпатической гиперактивации в патогенезе заболевания. Однако прямые сравнительные данные ограничены. Ряд клинических исследований продемонстрировал более выраженное снижение АД, особенно в ночные часы, на фоне применения бета-адреноблокаторов по сравнению с препаратами других классов [189,191,192]. При этом предпочтение следует отдавать селективным бета-адреноблокаторам, так как неселективные препараты могут негативно влиять на проходимость верхних дыхательных путей и усугублять респираторные нарушения сна [29,193,194].

Блокаторы кальциевых каналов являются одним из наиболее часто назначаемых классов антигипертензивных препаратов и входят в стандартные схемы комбинированной терапии АГ. Однако данные о влиянии БКК на течение СОАС и характеристики сна остаются противоречивыми. В ряде исследований было показано, что препараты данной группы обеспечивают эффективный контроль АД, но потенциально могут способствовать задержке жидкости и развитию периферических отёков, что потенциально усугубляет ночное сужение верхних дыхательных путей у пациентов с СОАС [2,195–197]. Эти обстоятельства требуют осторожности при увеличении доз БКК и подчёркивают необходимость индивидуального подхода к выбору терапии.

Следует отметить, что большинство клинических исследований, оценивающих эффективность различных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с СОАС, имеют ряд ограничений, включая небольшие выборки, краткосрочный период наблюдения и гетерогенность исследуемых популяций. Рандомизированные клинические исследования, направленные на прямое сравнение различных стратегий комбинированной антигипертензивной терапии у больных с сочетанием АГ и СОАС, практически отсутствуют, что формирует

значимый пробел в доказательной базе и затрудняет разработку дифференцированных клинических рекомендаций. В результате на сегодняшний день отсутствуют валидированные критерии выбора оптимальных комбинаций антигипертензивных препаратов у пациентов с сочетанием АГ и СОАС, что обуславливает необходимость патогенетически ориентированного и индивидуализированного подхода к терапии данной категории больных [29,196,198].

1.5.3. Нерешённые вопросы и необходимость патогенетически обоснованного выбора стратегии контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Несмотря на значительный объём накопленных данных, посвящённых взаимосвязи АГ и СОАС, проблема оптимального контроля АД у пациентов с данной коморбидной патологией остаётся во многом нерешённой, прежде всего вследствие отсутствия патогенетически стратифицированных терапевтических подходов. Современные клинические рекомендации по лечению АГ, включая документы Европейского общества кардиологов и национальные рекомендации Российской Федерации, не предлагают дифференцированных алгоритмов ведения пациентов с АГ и СОАС, ограничиваясь общими принципами антигипертензивной терапии. В результате в клинической практике отсутствуют чётко определённые критерии выбора оптимальной стратегии контроля АД у пациентов с данной коморбидной патологией [1,2,29,199].

Проведённые рандомизированные клинические исследования и метаанализы продемонстрировали, что патогенетическая коррекция СОАС с помощью CPAP-терапии оказывает лишь умеренное влияние на уровень АД и не обеспечивает стабильного достижения целевых значений АД у большинства пациентов [172,200]. С другой стороны, медикаментозная антигипертензивная терапия, применяемая по стандартным схемам, нередко оказывается недостаточно эффективной у больных с СОАС, особенно при наличии резистентной АГ,

выраженных нарушений суточного профиля АД и сопутствующих метаболических расстройств. Коррекция нарушений дыхания во сне и антигипертензивная терапия воздействуют на различные звенья патогенеза АГ при СОАС и должны рассматриваться как взаимодополняющие направления лечения [29,201,202].

Несмотря на значительный объём накопленных данных, остаётся неясным, какие патофизиологические механизмы определяют поддержание повышенного АД у конкретного пациента с СОАС и каким образом их следует учитывать при выборе антигипертензивной терапии. Противоречивые результаты исследований, посвящённых сравнительной эффективности различных классов препаратов, ограниченное количество работ по оценке оптимальных лекарственных комбинаций, а также возможное влияние СРАР-терапии на результаты медикаментозного лечения затрудняют выработку единых подходов к ведению данной категории пациентов.

В связи с этим особый интерес представляет выбор стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с СОАС. Несмотря на то, что диуретики входят в число базовых компонентов стартового лечения АГ, их эффективность при данной коморбидной патологии может варьировать в зависимости от выраженности патогенетических механизмов, степени гиперволемии и особенностей перераспределения жидкости. Аналогичным образом остаётся дискуссионным вопрос о приоритетности блокаторов РААС, бета-адреноблокаторов или БКК в составе комбинированной терапии у пациентов с различными клинико-патогенетическими вариантами СОАС-ассоциированной АГ [124,196,197].

Отсутствие валидированных критериев стратификации пациентов с АГ и СОАС по доминирующим патогенетическим механизмам, а также дефицит проспективных рандомизированных исследований, направленных на сравнение различных терапевтических стратегий, формируют существенный разрыв между теоретическими представлениями и практическими возможностями лечения. В этих условиях особую актуальность приобретает разработка и обоснование

патогенетически ориентированных подходов к контролю АД, учитывающих клинические особенности течения АГ, характеристики суточного профиля АД и степень выраженности нарушений дыхания во сне [29,184,203].

Таким образом, совокупность нерешённых вопросов, противоречивость данных о сравнительной эффективности различных терапевтических подходов и отсутствие патогенетически стратифицированных алгоритмов лечения определяют необходимость проведения исследований, направленных на обоснование оптимальной стратегии контроля АД у пациентов с СОАС с учётом клинико-патогенетических особенностей течения заболевания.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Дизайн и объект исследования

Настоящее исследование выполнено как одноцентровое проспективное сравнительное клиническое исследование и направлено на обоснование выбора патогенетической стратегии контроля АГ у пациентов с СОАС с учётом клинико-инструментальных показателей, параметров дыхания во сне, а также субъективной оценки качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов.

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» и кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Набор пациентов, их клиническое обследование и лечение осуществлялись в указанных подразделениях.

Исследование проводилось в период с 2019 по 2021 гг. и включало стационарный этап комплексного клинико-инструментального обследования и подбора антигипертензивной терапии с последующим амбулаторным наблюдением. Оценка отдалённых результатов лечения осуществлялась через 6 месяцев после начала терапевтического вмешательства.

Проведение исследования осуществлялось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, требований надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и нормативных требований, действующих на территории Российской Федерации. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Перед включением в исследование каждому пациенту разъясняли цель, дизайн и порядок проведения предусмотренных протоколом процедур. Участие в исследовании осуществлялось после получения от каждого пациента письменного информированного добровольного согласия.

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования первоначально было обследовано 146 пациентов с АГ. После применения критериев включения и исключения в окончательный анализ были включены 130 пациентов, которые составили исследуемую выборку.

В зависимости от наличия или отсутствия СОАС все пациенты были распределены на две клинические группы:

- основная группа - 90 пациентов с неконтролируемой АГ, ассоциированной с СОАС;
- группа сравнения - 40 пациентов с неконтролируемой АГ без клинических и инструментальных признаков СОАС.

Степень и стадию АГ, а также категорию ССР определяли на основании действующих национальных клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» и рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH) с учётом уровня артериального давления, наличия факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [1,2].

Скрининг СОАС проводился у всех пациентов с АГ с использованием валидированных скрининговых опросников. Далее пациенты направлялись на инструментальную верификацию нарушений дыхания во сне методом респираторной полиграфии [60,204]. Включение пациентов в основную группу осуществлялось только при наличии объективно подтверждённого СОАС. Оценку функции внешнего дыхания проводили до включения пациентов в исследование с целью исключения респираторной патологии.

Критериями включения в основную группу являлись:

- АГ I–II стадии с отсутствием достижения целевых уровней АД;

- высокий или очень высокий ССР;
- наличие СОАС любой степени тяжести;
- возраст от 40 до 70 лет; подписанное добровольное информированное согласие.

Критериями включения в группу сравнения являлись:

- АГ I–II стадии с отсутствием достижения целевых уровней АД;
- высокий или очень высокий ССР;
- отсутствие клинических и инструментальных признаков СОАС;
- возраст от 40 до 70 лет.

Критериями исключения из исследования являлись:

- 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.

Критериями невключения являлись:

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

Дизайн исследования предусматривал три последовательных этапа с комплексной оценкой клинических, инструментальных и субъективных параметров, включая показатели качества жизни и выраженности депрессивных симптомов (Рисунок 2.1.).

На первом этапе проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы и группы сравнения с целью оценки особенностей течения АГ в зависимости от наличия СОАС, а также исходной оценки качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов.

На втором этапе исследования среди пациентов с сочетанием АГ и СОАС методом простой рандомизации были сформированы две группы. В дальнейшем проводилось сравнение эффективности различных вариантов стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Простая случайная рандомизация осуществлялась с использованием генератора случайных чисел без стратификации и блокирования. Последовательность распределения формировалась до начала терапевтического этапа исследования.

На третьем этапе у пациентов, которые не достигли целевых уровней АД на фоне стартовой терапии, осуществлялась коррекция лечебной стратегии либо путём интенсификации медикаментозной антигипертензивной терапии с применением трёхкомпонентных комбинаций, либо путём включения немедикаментозного патогенетического воздействия - СРАР-терапии. Распределение на группы проводилось методом простой случайной рандомизации.

Эффективность различных терапевтических и патогенетических стратегий оценивалась через 4 недели после их назначения с использованием клинического обследования, офисного измерения АД, данных СМАД, а также показателей качества жизни и выраженности депрессивных симптомов.

Дополнительно анализировались отдалённые результаты через 6 месяцев, включающие степень контроля АД, частоту гипертонических кризов, число госпитализаций, связанных с АГ, а также приверженность назначенной терапевтической стратегии.

Поэтапная структура исследования позволяла последовательно оценить влияние наличия СОАС, варианта стартовой антигипертензивной терапии и различных стратегий усиления контроля АД на клинические и инструментальные показатели у пациентов с АГ.

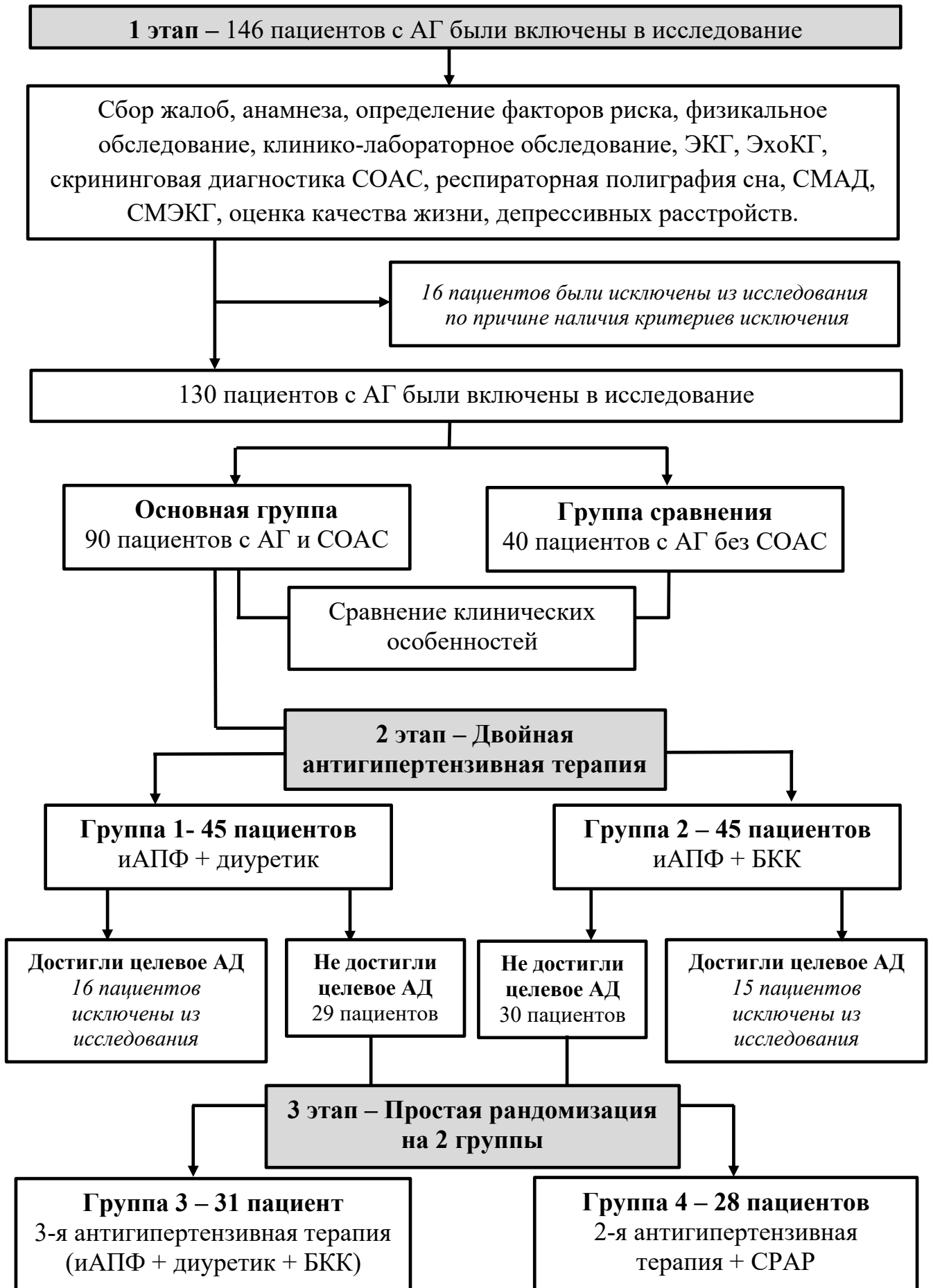


Рисунок 2.1 – Блок-схема дизайна исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы обследования

Обследование пациентов проводилось по унифицированному протоколу, одинаковому для всех участников исследования, и включало последовательную оценку клинического состояния, факторов ССР, особенностей течения АГ и симптомов, ассоциированных с СОАС. Все клинические исследования выполнялись обученным медицинским персоналом с соблюдением стандартных методических требований.

При первичном осмотре осуществлялся подробный сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Особое внимание уделялось длительности существования АГ, возрасту дебюта заболевания, выявлению ПОМ, характеру течения и эпизодам неконтролируемого повышения АД, ранее проводимой антигипертензивной терапии, степени её эффективности и переносимости. Анализировались сведения о наличии сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также данные о ранее перенесённых сердечно-сосудистых событиях.

Дополнительно уточнялись жалобы и клинические признаки, характерные для СОАС, включая громкий прерывистый храп, эпизоды остановок дыхания во сне со слов пациента или партнёра, частые ночные пробуждения, ощущение удушья, неосвежающий сон, выраженную дневную сонливость, никтурию, эректильную дисфункцию, утренние головные боли и ощущение сухости во рту после пробуждения.

В рамках оценки факторов ССР учитывались возраст, пол, наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие ожирения, злоупотребление поваренной солью, курение, употребление алкоголя, нарушения углеводного и липидного обмена, уровень физической активности, ранняя менопауза (<45 лет).

1 неделя	• Сбор жалоб и анамнеза, оценка ФР • Полное объективное обследование • Комплекс лабораторных обследований (ОАК, ОАМ, коагулограмма, биохимический анализ крови, липидограмма, ионограмма, мочевая кислота, креатинин крови и расчет СКФ) • скрининговая диагностика СОАС (шкала Эпворта, Берлинский опросник, опросник STOP- Bang) • Комплекс инструментальных обследований (ЭКГ, эхоКГ, РПС, СМАД, СМЭКГ) • Оценка качества жизни и депрессивных расстройств (опросник SF-36 и шкала Бека)
4 недели	• Сбор жалоб • Объективное обследование (аускультация, измерение АД, пульса, ЧСС)
8 недель	• Сбор жалоб • Объективное обследование (аускультация, измерение АД, пульса, ЧСС) • Повторное инструментальное обследование (СМАД) • Оценка качества жизни и депрессивных расстройств в динамике (опросник SF-36 и шкала Бека)
6 месяцев	Оценка отдалённых результатов лечения через 6 месяцев наблюдения (приверженность терапии, частота госпитализаций по поводу АГ, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события)

Рисунок 2.2 – Схематическое представление протокола исследования

В рамках физикального обследования определяли рост и массу тела с последующим расчётом индекса массы тела по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$$

Интерпретацию ИМТ осуществляли с использованием критериев классификации Всемирной организации здравоохранения (1995) [205]. При ИМТ <18,5 кг/м² диагностировали дефицит массы тела; значения 18,5–24,9 кг/м² расценивали как соответствующие нормальной массе тела, 25,0–29,9 кг/м² - как

избыточную массу тела. Ожирение I степени устанавливали при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², II степени - при 35,0–39,9 кг/м², III степени - при ИМТ $\geq 40,0$ кг/м².

Помимо ИМТ, измеряли окружность талии, бёдер и шеи. Абдоминальное ожирение определяли при окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин [2].

АД измеряли в положении сидя после не менее чем 5-минутного периода отдыха, при комфортной температуре окружающей среды. Измерения проводили на обеих верхних конечностях не менее двух раз с интервалом 2–3 минуты с последующим расчётом среднего значения. В дальнейшем контроль АД осуществлялся на руке с более высокими исходными показателями. Дополнительно оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), ритмичность пульса и частота дыхательных движений.

Степень и стадия АГ, а также уровень ССР определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями на основании совокупной оценки уровней АД, факторов риска, наличия ПОМ и ассоциированных клинических состояний [1,2].

Применение стандартизированных общеклинических методов обследования обеспечивало сопоставимость данных между группами и использовалось для последующего анализа клинико-инструментальных и терапевтических показателей.

Пациенты группы сравнения получали стандартную антигипертензивную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и использовались для сравнительной оценки клинико-инструментальных показателей на исходном этапе исследования [1].

2.2.2. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ сна

С целью выявления пациентов с высокой вероятностью наличия СОАС всем участникам исследования проводилась скрининговая оценка риска дыхательных нарушений во сне с использованием валидированных анкетных методов.

Применение скрининговых опросников осуществлялось однократно на этапе первичного клинического обследования до проведения респираторной полиграфии сна.

Для скрининговой оценки использовались Берлинский опросник, шкала дневной сонливости Эпворта и опросник STOP-Bang, рекомендованные для первичного выявления пациентов с повышенным риском СОАС в клинической практике [1,150,206]. Использование нескольких опросников было обусловлено необходимостью повышения чувствительности первичного скрининга и снижения вероятности ложноотрицательных результатов у пациентов с АГ.

Шкала сонливости Эпворта

Для количественной характеристики степени дневной сонливости применялась шкала Эпворта (полный текст опросника приведён в Приложении А1).

Методика основана на самооценке пациентом вероятности засыпания в восьми типичных повседневных ситуациях. Оценивание осуществлялось по четырёхбалльной системе от 0 до 3 баллов в зависимости от проявления склонности к засыпанию в каждой из предложенных ситуаций:

- 0 баллов — засыпание маловероятно;
- 1 балл — низкая вероятность засыпания;
- 2 балла — возможное засыпание или дремота;
- 3 балла — высокая вероятность засыпания.

Итоговую оценку рассчитывали как сумму баллов, полученных по всем пунктам опросника. В зависимости от величины итогового показателя определяли выраженность дневной сонливости: 0-6 баллов соответствовали нормальному уровню дневной активности, 7-8 баллов - умеренной дневной сонливости, а 9-24 балла - патологически выраженной дневной сонливости [157].

Берлинский опросник

Применение Берлинского опросника рекомендовано клиническими руководствами в качестве скринингового инструмента для выявления лиц с

высокой вероятностью наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), в том числе среди пациентов с АГ и метаболическими нарушениями [150,199].

(Полная версия опросника представлена в Приложении А2)

Опросник включает три тематические категории вопросов:

- наличие и выраженность храпа, а также эпизодов апноэ;
- симптомы избыточной дневной сонливости и утомляемости;
- наличие АГ и/или ожирения.

Ответы пациента оцениваются в соответствии с алгоритмом, предусматривающим выделение положительной категории при наличии установленного числа симптомов в каждом блоке вопросов.

Интерпретация результатов осуществлялась следующим образом:

- низкий риск СОАС — при отсутствии положительных результатов более чем в одной категории;
- высокий риск СОАС — при наличии положительных ответов как минимум в двух из трёх категорий [159].

Опросник STOP-Bang

Опросник STOP-Bang относится к числу валидированных скрининговых инструментов, рекомендованных для первичного выявления пациентов с вероятным СОАС, в том числе в кардиологической практике и при обследовании лиц с АГ[165].

(Полная версия опросника представлена в Приложении А3)

Аббревиатура STOP-Bang отражает восемь признаков, используемых при скрининговой оценке риска СОАС. Каждая буква соответствует определённому клиническому или антропометрическому критерию:

- S (Snoring) — наличие громкого храпа;
- T (Tiredness) — дневная сонливость или повышенная утомляемость;
- O (Observed apnea) — наблюдаемые окружающими эпизоды остановки дыхания во сне;
- P (Pressure) — наличие АГ;
- B (Body mass index) — ИМТ >35 кг/м²;

- A (Age) — возраст >50 лет;
- N (Neck circumference) — окружность шеи >40 см;
- G (Gender) — мужской пол.

При подсчёте итогового результата каждому признаку присваивали 1 балл при положительном ответе и 0 баллов при отрицательном. Суммарная оценка варьировала от 0 до 8 баллов и интерпретировалась следующим образом:

- 0–2 балла — низкий риск СОАС;
- 3–4 балла — средний риск СОАС;
- 5–8 баллов — высокий риск СОАС [164].

Далее пациенты направлялись на инструментальную верификацию дыхательных нарушений во сне методом респираторной полиграфии.

Этап скрининговой оценки позволял сопоставить диагностическую ценность применяемых опросников с результатами объективной верификации СОАС.

2.2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование пациентов проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению больных АГ и являлось обязательной частью комплексной оценки клинического состояния обследуемых [1].

Всем пациентам выполнялся общий анализ крови и общий анализ мочи с целью исключения острых воспалительных процессов, вторичных форм АГ и оценки общего соматического статуса. Биохимическое обследование включало определение уровня глюкозы натощак, концентраций общего белка, креатинина, мочевой кислоты, натрия и калия, а также основных показателей липидного обмена - общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Дополнительно оценивали активность трансаминаз и концентрацию билирубина.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКD-EPI на основании уровня креатинина сыворотки крови и использовали для оценки функции почек и выявления субклинического ПОМ.

Полученные лабораторные показатели применялись для характеристики метаболического статуса пациентов, стратификации ССР, выявления ПОМ и исключения состояний, требующих иной тактики антигипертензивной терапии.

Таким образом, комплекс лабораторных методов исследования обеспечивал клиническую оценку обследованных групп и создавал основу для корректной интерпретации результатов инструментальных и терапевтических этапов исследования.

2.2.4. Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов

Для оценки качества жизни и психоэмоционального статуса пациентов использовали валидированные опросники. Их применение позволило проанализировать особенности субъективной оценки состояния здоровья у пациентов с СОАС, а также оценить влияние различных подходов к контролю артериального давления.

Опросник качества жизни SF-36

Для оценки качества жизни использовали опросник Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (полная версия представлена в Приложении Б). Методика применялась как для сравнения показателей пациентов основной и контрольной групп, так и для анализа изменений, связанных с различными подходами к антигипертензивной терапии.

Анкетирование выполняли дважды: до начала регулярной терапии и через 8 недель после достижения целевых значений АД.

Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, объединённых в восемь шкал, позволяющих оценить физические и психологические аспекты состояния здоровья. Физическое функционирование оценивали по шкалам физического функционирования (PF - Physical Functioning), ролевого функционирования,

обусловленного физическим состоянием (RP - Role-Physical), интенсивности боли (BP - Bodily Pain) и общего состояния здоровья (GH - General Health).

Психологический компонент оценивали с использованием шкал жизненной активности (VT - Vitality), социального функционирования (SF - Social Functioning), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE - Role-Emotional), и психического здоровья (MH - Mental Health).

Каждая шкала трансформируется в показатель от 0 до 100 баллов, где значение 100 соответствует отсутствию ограничений и нарушений здоровья. Чем выше показатели, тем выше уровень качества жизни по соответствующему параметру. Статистическая обработка результатов предусматривала первичную трансформацию (перекодирование) полученных ответов, последующий расчёт суммарных показателей по каждой шкале и их оценку согласно принятой методике интерпретации [207].

Шкала депрессии Бека

Для оценки выраженности депрессивных симптомов использовалась шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), представляющая собой валидированный инструмент количественной оценки депрессивных проявлений. (Полная версия опросника представлена в Приложении В)

Анкетирование проводилось на этапе первичного обследования пациентов, а также в динамике на фоне терапии и применяемых патогенетических стратегий, что обеспечивало возможность оценки изменений психоэмоционального состояния в процессе наблюдения.

Опросник включает 21 группу утверждений, отражающих основные симптомы депрессивного расстройства. В каждой группе пациенту предлагалось выбрать одно из четырёх высказываний, наиболее соответствовавшее его состоянию за предшествующие две недели. Каждому варианту ответа присваивали от 0 до 3 баллов с учётом выраженности оцениваемого симптома:

- 0 баллов — симптом отсутствует;
- 1 балл — лёгкая степень выраженности;
- 2 балла — умеренная степень выраженности;

– 3 балла — выраженный симптом.

Суммарный показатель формировался путём сложения баллов по всем пунктам опросника и мог варьировать от 0 до 63 баллов.

Полученные суммарные баллы оценивали с использованием установленных пороговых значений, на основании которых определяли степень выраженности депрессивной симптоматики:

- 0–9 баллов — клинически значимые проявления депрессии отсутствуют;
- 10–15 баллов — лёгкая депрессия (субдепрессивные проявления);
- 16–19 баллов — умеренная депрессия;
- 20–29 баллов — выраженная депрессия;
- 30–63 балла — тяжёлая депрессия [208].

2.2.5. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования применялись у всех пациентов и являлись ключевым компонентом комплексной оценки особенностей течения АГ, ПОМ и влияния СОАС на показатели сердечно-сосудистой системы. Исследования выполнялись в стандартных условиях с использованием сертифицированного диагностического оборудования в соответствии с действующими методическими рекомендациями.

Офисное измерение АД

Офисное измерение АД проводилось всем пациентам в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и по унифицированной методике, описанной в разделе 2.2.1 настоящей главы. Для измерений использовались механические тонометры, прошедшие метрологическую поверку.

Офисные показатели АД использовались для первичной стратификации степени АГ, оценки достижения целевых уровней АД и сопоставления с данными суточного мониторинга.

Суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы

Для суточной оценки АД и сердечного ритма использовали комплекс «Медиком-комби» МД-01М (ООО «Медиком», Россия), позволяющий проводить мониторирование АД и ЭКГ с последующим анализом вариабельности соответствующих показателей. Исследования выполняли в двух временных точках: до начала регулярной антигипертензивной терапии и спустя 8 недель лечения.

ЭКГ регистрировали по пятиэлектродной схеме в трёх модифицированных отведениях - V1, V5 и III. Манжету для измерения АД выбирали индивидуально в соответствии с окружностью плеча обследуемого.

Продолжительность мониторирования составляла 24 часа. В период исследования пациенты сохраняли привычный режим повседневной активности и заполняли дневник наблюдения, где отмечали время сна и бодрствования, физические и эмоциональные нагрузки, приём лекарственных препаратов, а также эпизоды ухудшения самочувствия.

Обработку полученных записей проводили с помощью программного обеспечения, входящего в состав используемого оборудования. При анализе результатов СМЭКГ определяли среднюю и максимальную ЧСС, оценивали основной ритм, выявляли нарушения ритма и проводимости, эпизоды бради- и тахикардии, а также изменения сегмента ST, характерные для ишемических процессов.

Полученные данные использовались для выявления субклинических нарушений ритма, оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности и исключения клинически значимых аритмий, которые могли повлиять на выбор и безопасность антигипертензивной терапии.

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности оценивали по показателям временного и спектрального анализа ВСР.

К временным показателям ВСР относили:

- SDNN (мс) - стандартное отклонение продолжительности всех RR-интервалов за период записи, характеризующее общую BCP;
- SDANN (мс) - стандартное отклонение средних значений RR-интервалов, рассчитанных для последовательных 5-минутных интервалов 24-часовой записи ЭКГ;
- SDNNi (мс) - среднее значение стандартных отклонений RR-интервалов, рассчитанных для каждого 5-минутного участка 24-часовой записи;
- rMSSD (мс) - квадратный корень из среднего квадрата разностей между последовательными RR-интервалами, характеризующий кратковременную BCP и преимущественно отражающий парасимпатическую активность;
- pNN50 (%) - доля последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, характеризующая преимущественно парасимпатическое влияние на сердечный ритм.

При проведении спектрального анализа BCP оценивали следующие параметры:

- TP (мс²) - общую мощность спектра в диапазоне до 0,4 Гц;
- ОчНЧ (мс²) - мощность очень низкочастотного компонента в диапазоне 0,003–0,04 Гц;
- НЧ (мс²) - мощность низкочастотного компонента в диапазоне 0,04-0,15 Гц;
- ВЧ (мс²) - мощность высокочастотного компонента в диапазоне 0,15-0,4 Гц;
- соотношение НЧ/ВЧ (усл. ед.), отражающее соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм.

Суточное мониторирование АД осуществляли в автоматическом режиме. Регистрацию показателей осуществляли каждые 15 минут в дневные часы (с 7:00 до 22:00) и каждые 30 минут в ночное время (с 22:00 до 7:00). Перед проведением мониторирования пациентов инструктировали о необходимости соблюдать определённые правила во время измерения: при работе устройства и накачивании манжеты следовало прекратить движения, сохранять неподвижность и держать руку с манжетой в расслабленном положении.

При обработке данных анализировали среднесуточные значения систолического и диастолического АД, а также показатели отдельно для дневного и ночного периодов. Кроме того, определяли вариабельность САД и ДАД в указанные временные интервалы, которую рассчитывали как стандартное отклонение соответствующих значений.

Дополнительно в структуре анализа СМАД оценивалось пульсовое давление (PsАД). Оно рассчитывалось как разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением:

$$PsАД = САД - ДАД.$$

Определялись среднесуточные значения и вариабельность PsАД, а также его показатели отдельно в дневной и ночной периоды.

Для характеристики степени гемодинамической нагрузки анализировались индексы нагрузки давлением (ИНД), отражающие процент измерений, превышающих нормативные пороговые значения АД в течение суток, отдельно в дневные и ночные часы.

Дополнительно анализировали характеристики утренней динамики АД. Определяли величину утреннего подъёма АД как разницу между средними значениями давления в первые часы после пробуждения и минимальными ночными значениями. Скорость утреннего подъёма (СУП) характеризовала темп повышения АД в ранние утренние часы.

Степень снижения АД в ночное время рассчитывали отдельно для САД и ДАД по формуле:

$$CHC\ АД = (Cp\ АД_{дeнь} - Cp\ АД_{ночь}) / Cp\ АД_{дeнь} \times 100\%.$$

С учётом полученного значения CHC оценивали суточный профиль АД. В соответствии с действующими рекомендациями выделяли следующие варианты:

- dipper - снижение АД в ночное время на 10–20%;
- non-dipper - снижение АД менее чем на 10%;
- over-dipper - снижение АД более чем на 20%;
- night-peaker - отсутствие ночного снижения АД с его повышением в ночные часы (CHC АД <0%).

Указанная классификация использовалась для оценки нарушений циркадного ритма АД, ассоциированных с СОАС.

Электрокардиографическое исследование

Электрокардиографическое исследование выполнялось всем пациентам в стандартных 12 отведениях с использованием сертифицированного диагностического оборудования (ESOATE P80, Италия). При анализе ЭКГ оценивали ЧСС, источник ритма, наличие нарушений ритма и проводимости, признаки гипертрофии миокарда и ишемических изменений.

Данные электрокардиографического исследования использовались для выявления ПОМ, исключения клинически значимых нарушений ритма и оценки безопасности проводимой антигипертензивной терапии.

Эхокардиографическое исследование

На первом этапе исследования для характеристики структурно-функциональных параметров сердца всем пациентам проводили эхокардиографию на ультразвуковой системе Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co., Ltd., Республика Корея). Исследование проводилось врачами ультразвуковой диагностики лечебно-профилактического учреждения, в котором пребывали пациенты, в рамках стандартного клиническо-инструментального обследования. Работали в М- и В-режимах с применением импульсно-волнового и постоянно-волнового доплеровского исследования.

Исследование выполняли из стандартных эхокардиографических доступов в соответствии с действующими рекомендациями. Оценивали основные структурные и размерные характеристики сердца: диаметр аорты, размеры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Гипертрофию левого желудочка диагностировали на основании принятых эхокардиографических критериев [209,210].

Результаты эхокардиографии рассматривались как объективные маркеры ПОМ и использовались для комплексной оценки влияния СОАС на сердечно-сосудистое ремоделирование при АГ.

Респираторная полиграфия сна

Диагностику СОАС подтверждали методом респираторной полиграфии сна (РПС), которую проводили с использованием портативной диагностической системы Alice PDx (Respironics Inc., США).

Исследование выполняли в ночные часы (с 22:00 до 8:00) в условиях стационара на первые–вторые сутки после госпитализации. При включении пациентов в обследование учитывали наличие противопоказаний, к которым относили выраженные психические расстройства и состояния, затрудняющие полноценное носовое дыхание, включая острые респираторные инфекции, аллергический ринит и отдельные анатомические особенности лицевого черепа.

Перед проведением исследования исключали приём лекарственных средств, потенциально способных изменять структуру сна и особенности дыхания во время сна, включая антидепрессанты, снотворные, антигистаминные препараты, транквилизаторы и нейролептики. Пациентам также рекомендовалось воздержаться от употребления алкоголя, продуктов и напитков, содержащих кофеин, а также от курения. Для обеспечения корректной регистрации показателей пульсоксиметрии предварительно удаляли лак с ногтевых пластин.

Установка датчиков, контроль качества регистрируемых сигналов и проведение процедуры респираторного мониторинга сна выполнялись лично автором исследования. Автор исследования осуществлял контроль корректности регистрации и интерпретации данных респираторной полиграфии.

Для выявления нарушений дыхания во сне выполнялась непрерывная регистрация физиологических параметров с использованием специализированных датчиков. В ходе исследования регистрировали частоту дыхания и наличие храпа с помощью орального термистора, назальный воздушный поток посредством назальной канюли, сатурацию кислорода и частоту пульса методом пульсоксиметрии, дыхательные экскурсии грудной клетки и передней брюшной

стенки с использованием торакального и абдоминального ремней с датчиками дыхательных усилий, а также положение тела во время сна с помощью актиграфического датчика.

Полученные при респираторной полиграфии данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Sleepware. Интерпретацию результатов осуществляли с учётом положений действующих клинических рекомендаций [150,211,212]. В соответствии с критериями American Academy of Sleep Medicine (AASM) рассчитывали ИАГ, представляющий собой число эпизодов апноэ и гипопноэ за один час валидной записи сна. Апноэ определяли как прекращение воздушного потока, регистрируемого посредством назальной канюли, продолжительностью более 10 секунд. Критерием гипопноэ служило снижение назального воздушного потока на 50–70% от исходного уровня продолжительностью не менее 10 секунд, сопровождавшееся снижением сатурации артериальной крови на 4% и более. Индекс десатурации характеризовали как среднее количество эпизодов снижения насыщения крови кислородом на $\geq 4\%$ за час сна.

Степень тяжести СОАС определяли с учётом значения ИАГ. При ИАГ 5–14 эпизодов в час диагностировали лёгкую степень заболевания, значения 15–29 эпизодов в час соответствовали средней степени, а показатель 30 и более эпизодов в час - тяжёлой степени СОАС [150].

Следует отметить, что обследование пациентов в рамках настоящего исследования проводилось в период 2019–2021 гг. с использованием системы респираторной полиграфии, программное обеспечение которой автоматически рассчитывало показатель ИАГ и формировало заключение в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования алгоритмами анализа данных. Несмотря на то, что в современных технических стандартах Европейского респираторного общества (ERS, 2023) и ряде отечественных рекомендаций при интерпретации исследований III типа (респираторная полиграфия сна) рекомендуется использование термина «индекс респираторных событий» [19], данное положение было сформулировано после завершения

набора материала настоящего исследования. Кроме того, использование термина ИАГ сохраняется в значительном числе международных публикаций и клинических рекомендаций, включая документы Американской академии медицины сна (AASM), где тяжесть СОАС по-прежнему определяется на основании значений ИАГ.

Учитывая характер анализа, особенности применявшегося оборудования и необходимость сопоставимости полученных результатов с существующей доказательной базой, в настоящей работе сохранено использование термина «индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)» в соответствии с исходными данными протоколов исследований.

Диагноз СОАС устанавливался в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования международными и национальными критериями диагностики нарушений дыхания во сне. При этом учитывались клинические данные, сведения анамнеза и результаты инструментального обследования. В соответствии с общепринятыми критериями диагноз СОАС считался подтверждённым при выявлении не менее 5 преимущественно обструктивных респираторных событий в час исследования при наличии соответствующих клинических проявлений или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, либо при выявлении 15 и более преимущественно обструктивных респираторных событий в час независимо от клинической симптоматики [19].

2.3. Методы лечения

Антигипертензивная терапия у пациентов, включённых в исследование, назначалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению больных АГ и принципами рациональной комбинированной терапии [1]. Выбор терапевтической тактики осуществлялся с учётом клинических особенностей течения заболевания, наличия СОАС и уровня ССР.

В качестве стартовой медикаментозной терапии у пациентов основной группы применялись двухкомпонентные антигипертензивные комбинации,

включающие препараты первого ряда. В качестве базовой антигипертензивной терапии применяли иАПФ (периндоприл 10 мг/сут), дигидропиридиновые БКК (амлодипин 10 мг/сут) и тиазидоподобный диуретик (индапамид 2,5 мг/сут).

Пациентов с сочетанием АГ и СОАС подвергали простой рандомизации с последующим формированием двух групп в зависимости от назначенной стартовой двухкомпонентной схемы лечения:

- группа 1 – комбинация иАПФ и диуретика: периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг однократно в сутки;
- группа 2 – комбинация иАПФ и БКК: периндоприл 10 мг и амлодипин 10 мг однократно в сутки [59].

Эффективность стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии оценивалась через 4 недели на основании клинического состояния пациентов, показателей офисного АД и данных СМАД. При достижении целевых уровней АД пациенты рассматривались как достигшие контроля АД на фоне двухкомпонентной терапии и не включались в последующие этапы коррекции терапевтической стратегии.

В случае отсутствия достижения целевых значений АД на фоне применения максимальных терапевтических доз двух антигипертензивных препаратов проводилась коррекция лечебной стратегии с переходом к третьему этапу исследования.

На третьем этапе исследования пациенты были разделены на две группы согласно выбранной стратегии усиления антигипертензивного лечения. В группе 3 для достижения дополнительного гипотензивного эффекта применяли трёхкомпонентную медикаментозную схему, включавшую периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 10 мг один раз в сутки. В группе 4 в качестве патогенетической стратегии контроля АД к ранее назначенной двухкомпонентной медикаментозной терапии добавлялась СРАР-терапия.

СРАР-терапия проводилась с использованием автоматического аппарата RESmart GII Auto CPAP (E-20A-H-O, BMC Medical Co., Ltd.), предоставляемого пациентам для домашнего использования. Критерием минимальной

продолжительности СРАР-терапии считали использование аппарата не менее 4,5 часов в течение ночи. Приверженность лечению оценивали по данным встроенной памяти устройства, анализируя среднюю продолжительность его использования за одну ночь. Перед началом лечения всем пациентам проводилось индивидуальное обучение правилам эксплуатации аппарата и подбор оптимальных параметров давления.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc 20.218 и Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312).

Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m), при отклонении распределения от нормального - в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q1-Q3$). Для качественных переменных указывали абсолютные значения и долю наблюдений в процентах.

Для сопоставления количественных показателей в двух независимых выборках применяли t -критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна–Уитни при его отсутствии. Изменения показателей внутри одной группы оценивали с помощью парного t -критерия Стьюдента либо критерия Вилкоксона с учётом характера распределения данных.

Межгрупповой анализ качественных признаков выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона; при малом числе ожидаемых наблюдений применяли точный критерий Фишера.

Для анализа различий в частоте бинарных качественных признаков использовали критерий углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса. При сопоставлении долей бинарного признака в зависимых выборках применяли

критерий Мак-Немара с поправкой Йейтса. Эффективность проводимой терапии оценивали с расчётом 95% доверительного интервала.

Связь между количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении либо коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) при его отсутствии.

С целью оценки диагностической значимости скрининговых опросников (Берлинский опросник, шкала дневной сонливости Эпворта, опросник STOP-bang) при выявлении СОАС, проводился анализ чувствительности и специфичности каждого теста. Для каждого опросника рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, а также общей диагностической точности. Доверительные интервалы для чувствительности и специфичности определяли с использованием точного биномиального метода Клоппера-Пирсона.

Во всех случаях статистическую значимость различий и ассоциаций принимали при уровне $p < 0,05$.

С учётом исследовательского характера работы и клинической направленности анализа коррекция уровня значимости при множественных сравнениях не применялась.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

3.1. Клиническая характеристика пациентов

Проведён сравнительный анализ клинических особенностей течения АГ у пациентов с СОАС и у пациентов с АГ без инструментально подтверждённых критериев СОАС. В основную группу включено 90 больных с СОАС (44 мужчины - 48,9%, 46 женщин - 51,1%), средний возраст составил $54,93 \pm 1,04$ года. В группу сравнения вошли 40 пациентов без СОАС (18 мужчин - 45,0%, 22 женщины - 55,0%), средний возраст - $57,92 \pm 1,29$ года.

Средняя длительность АГ у пациентов с СОАС составила $8,28 \pm 0,54$ года, в ГС - $9,83 \pm 0,33$ года. Межгрупповых различий по полу, возрасту, уровню контроля АД и длительности АГ на момент включения в исследование не выявлено ($p > 0,05$), что подтверждает исходную сопоставимость сравниваемых когорт по ключевым клинико-демографическим параметрам. У всех пациентов основной группы СОАС был верифицирован инструментально; длительность клинических проявлений СОАС составила $7,54 \pm 0,49$ года.

С целью оценки исходного ССР и факторов, потенциально связанных с формированием коморбидности АГ и СОАС, проанализирована частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, ассоциированных с СОАС, результаты которой представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распространённость факторов риска среди пациентов исследуемых групп

Фактор риска	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Возраст, как фактор риска	33 (36,7%)	15 (37,5%)	p=0,913
Курение	49 (54,4%)	6 (15%)	p<0,001***
Дислипидемия	74 (82,2%)	30 (75,0%)	p=0,485
Нарушение гликемии натошак	26 (28,9%)	10 (25%)	p=0,803
Сахарный диабет	7 (7,8%)	6 (15%)	p=0,359
Наследственность	27 (30%)	21 (52,5%)	p=0,027*
Гиподинамия	73 (81,1%)	28 (70%)	p=0,252
Гиперурикемия	46 (51,1%)	11 (27,5%)	p=0,019*
Абдоминальное ожирение	64 (71,1%)	28 (70,0%)	p=0,936
ИМТ в норме (ИМТ 18,6 – 24,9)	2 (2,2%)	10 (25%)	p<0,001***
Избыточная масса тела, предожирение (ИМТ 25-29,9)	30 (33,3%)	13 (32,5%)	p=0,913
Ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9)	47 (52,2%)	12 (30,0%)	p=0,030*
Ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9)	11 (12,2%)	5 (12,5%)	p=0,803
Всего пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 25)	88 (97,8%)	30 (75%)	p<0,001***

Продолжение таблицы 3.1

Фактор риска	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Всего пациентов с ожирением (ИМТ более 30)	58 (64,4%)	17 (42,5%)	p=0,034*
Психоэмоциональные и социально- экономические факторы	59 (65,6%)	5 (12,5)	p<0,001***
ЧСС выше 80	32 (35,6%)	6 (15%)	p=0,023*

Примечание – * – p<0,05; *** - p<0,001 по отношению к группе сравнения.

Анализ распространённости курения показал, что данный фактор риска статистически значимо чаще встречался у пациентов основной группы по сравнению с пациентами без СОАС (54,4% и 15,0% соответственно; p<0,001). С клинической точки зрения курение следует рассматривать как универсальный модифицируемый неблагоприятный фактор, ассоциированный как с развитием и прогрессированием АГ, так и с формированием и утяжелением течения СОАС. Курение способствует развитию эндотелиальной дисфункции, повышению активности симпатической нервной системы, поддержанию хронического воспаления и формированию отёка слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Указанные изменения могут оказывать неблагоприятное влияние как на механизмы регуляции АД, так и на проходимость дыхательных путей во время сна. В рамках настоящего исследования выявленные различия следует интерпретировать как ассоциацию курения с коморбидным фенотипом АГ + СОАС, без установления прямых причинно-следственных связей.

Интересно отметить, что наследственная отягощённость по раннему развитию АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (до 55 лет у мужчин и до 65 лет

у женщин) чаще выявлялась у пациентов без СОАС (52,5% против 30,0%; $p=0,027$). При этом пациенты основной группы демонстрировали более неблагоприятные клинико-функциональные характеристики. Это позволяет предположить, что в формирование и прогрессирование АГ у больных с СОАС существенный вклад вносят не только традиционные факторы риска, но и патофизиологические последствия нарушений дыхания во сне.

Показатель ЧСС более 80 уд/мин, рассматриваемый как неблагоприятный клинический маркёр, статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с основной группы по сравнению с пациентами без респираторных нарушений во время сна (35,6% и 15,0% соответственно; $p=0,023$). С учётом патогенеза СОАС, включающего рецидивирующую интермиттирующую гипоксемию, микропробуждения и хроническую симпатическую гиперактивацию, более высокая распространённость тахикардитического фенотипа у пациентов с сочетанием АГ и СОАС представляется закономерной. Выявленные особенности могут рассматриваться как проявление длительной симпатoadреналовой активации, потенциально способствующей более трудному контролю АД и формированию неблагоприятного сердечно-сосудистого профиля. Следует отметить, что в ряде ранее опубликованных исследований повышенная ЧСС (более 80 уд/мин) ассоциировалась с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, в отдельных работах - почти на 30% [213,214].

Гиперурикемия статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с СОАС, чем в группе сравнения (51,1% и 27,5% соответственно; $p=0,019$). Полученное различие имеет клиническую значимость, поскольку повышение уровня мочевой кислоты рассматривается как маркёр метаболической дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции и активации оксидативного стресса, которые участвуют в формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого профиля [215]. В последние годы в литературе активно обсуждается концепция, согласно которой гиперурикемия может рассматриваться как один из лабораторных маркёров СОАС [216,217]. В ряде исследований показано, что у пациентов с СОАС чаще выявляется повышение уровня мочевой кислоты, а

проведение СРАР-терапии, направленной на коррекцию основного заболевания, сопровождается достоверным снижением данного показателя, что косвенно подтверждает его связь с интермиттирующей гипоксемией и нарушениями метаболической регуляции [218,219]. Обращает на себя внимание более высокая распространённость гиперурикемии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Полученные данные позволяют предположить, что повышение уровня мочевой кислоты является одной из характеристик неблагоприятного клинического фенотипа данной категории больных и может отражать большую выраженность кардиометаболических нарушений.

Влияние психологических и социально-экономических факторов на течение АГ было отмечено у 65,5% пациентов основной группы и у 12,5% пациентов в группе сравнения, при этом выявленные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на более высокую распространённость психоэмоциональной и социальной дезадаптации у пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Вероятно, выявленные различия могут быть обусловлены более высокой частотой симптомов, характерных для СОАС, включая нарушения сна, дневную сонливость, ночную изжогу, сексуальную дисфункцию и другие клинические проявления. Наличие указанных симптомов может негативно отражаться на самочувствии пациентов и снижать субъективную оценку качества жизни.

При анализе ИМТ статистически значимых различий между группами по средним значениям выявлено не было ($p = 0,063$). Вместе с тем распределение пациентов по клиническим категориям ИМТ различалось. Нормальная масса тела значительно чаще встречалась у пациентов без СОАС (25,0% против 2,2%; $p < 0,001$), тогда как избыточная масса тела и ожирение преобладали среди пациентов с СОАС. Доля лиц с ИМТ > 25 кг/м² составила 97,8% в основной группе и 75,0% в группе сравнения ($p < 0,001$), а ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) регистрировалось в 64,4% и 42,5% случаев соответственно ($p = 0,034$). Эти данные согласуются с представлениями о ключевой роли избыточной массы тела и

ожирения в патогенезе СОАС и подтверждают, что пациенты с коморбидностью АГ + СОАС чаще имеют метаболически неблагоприятный фенотип [220,221].

Частота дислипидемии, нарушений гликемии натощак, сахарного диабета, абдоминального ожирения и гиподинамии была сопоставимой в обеих группах ($p>0,05$). При этом различия между пациентами с СОАС и без СОАС касались прежде всего распространённости курения, наследственной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперурикемии и распределения по категориям массы тела. В рамках настоящего исследования указанные особенности рассматриваются как сопутствующие характеристики клинического фенотипа коморбидных пациентов и не предполагают установления прямых причинно-следственных связей.

Антропометрические показатели пациентов исследуемых групп различались по окружности талии и окружности шеи. Наиболее выраженные различия отмечены для окружности талии: у пациентов с сочетанием АГ и СОАС её медиана составила 100,0 (95,0; 109,0) см, тогда как в группе сравнения - 89,5 (76,5; 100,5) см ($p<0,001$). Аналогично медиана окружности шеи была достоверно выше у пациентов основной группы по сравнению с пациентами с АГ без СОАС - 40,0 (39,0; 42,0) см и 38,0 (36,0; 40,8) см соответственно ($p<0,001$). С учётом клинической значимости абдоминального ожирения и увеличенной окружности шеи как фенотипических маркеров СОАС выявленные различия дополнительно характеризуют пациентов с АГ и СОАС как популяцию с более выраженными анатомо-антропометрическими предикторами нарушений дыхания во сне. Отмеченные особенности отражают характер распределения жировой ткани у пациентов с СОАС и имеют важное значение в контексте механической обструкции верхних дыхательных путей и сопутствующих метаболических нарушений [221,222].

Отсутствие статистически значимых различий по средним значениям ИМТ при наличии выраженных различий по окружности талии и окружности шеи подчёркивает ограниченность использования ИМТ в качестве единственного антропометрического критерия у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном значении висцерального и верхнетуловищного распределения жировой ткани в патогенезе СОАС и его модифицирующем влиянии на клиническое течение АГ [223].

Таким образом, пациенты с сочетанием АГ и СОАС в настоящем исследовании характеризовались формированием клинического фенотипа, включающего преобладание модифицируемых факторов риска, выраженные антропометрические маркёры СОАС, более высокую частоту вегетативно-кардиальных и соматических жалоб, а также признаки метаболической и воспалительной нагрузки. Выявленные особенности формируют неблагоприятный клинический профиль, потенциально ассоциированный с более тяжёлым течением АГ.

Далее проведён сравнительный анализ частоты жалоб среди пациентов обеих групп, результаты которого представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Частота клинических жалоб у пациентов исследуемых групп

Жалобы	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Головная боль	83 (92,2%)	34 (85,0%)	p=0,359
Головокружение	63 (70,0%)	22 (55,0%)	p=0,152
Шаткость при ходьбе	48 (53,3%)	27 (67,5%)	p=0,186
Сердцебиение	51 (56,7%)	4 (10,0%)	p<0,001***
Общая слабость	60 (66,7%)	20 (50,0%)	p=0,114
Кардиалгия	46 (51,1%)	2 (5,0%)	p<0,001***
Тошнота	23 (25,6%)	5 (12,5%)	p=0,134
Шум/звон в ушах	26 (28,9%)	21 (52,5%)	p=0,020*
Храп	84 (93,3%)	18 (45,0%)	p<0,001***
Остановки дыхания во сне	46 (51,1%)	9 (22,5%)	p=0,004**
Пробуждение ото сна с чувством удушья	30 (33,3%)	4 (10,0%)	p=0,006**

Продолжение таблицы 3.2

Жалобы	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Беспокойный неосвежающий сон	53 (58,9%)	9 (22,5%)	p<0,001***
Учащенное ночное мочеиспускание (никтурия)	30 (33,3%)	6 (15,0%)	p=0,017*
Избыточная ночная потливость	22 (24,4%)	4 (10,0%)	p=0,079
Разбитость, головная боль по утрам	51 (56,7%)	10 (25,0%)	p=0,001**
Сухость во рту по утрам	52 (57,8%)	3 (7,5%)	p<0,001***
Мучительная дневная сонливость	26 (28,9%)	13 (32,5%)	p=0,834
Бессонница	31 (34,4%)	18 (45,0%)	p=0,319
Хроническая усталость	49 (54,4%)	8 (20,0%)	p<0,001***
Снижение памяти и внимания	37 (41,1%)	6 (15,0%)	p=0,004**
Быстрое нарастание массы тела	30 (33,3%)	5 (12,5%)	p=0,017*
Сексуальные нарушения	23 (25,6%)	12 (30,0%)	p=0,757
Изжога ночью	17 (18,9%)	2 (5,0%)	p=0,048*

Примечание – * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по отношению к группе сравнения.

У пациентов основной группы статистически значимо чаще выявлялись жалобы, отражающие как кардиальные проявления заболевания, так и типичные симптомы СОАС. К ним относились сердцебиение (p<0,001), кардиалгия

($p < 0,001$), храп и эпизоды остановок дыхания во сне ($p < 0,001$), пробуждения с чувством удушья ($p = 0,006$), беспокойный неосвежающий сон ($p < 0,001$), никтурия ($p = 0,017$), утренняя разбитость и головная боль ($p = 0,001$), сухость во рту по утрам ($p < 0,001$), хроническая усталость ($p < 0,001$), снижение памяти и внимания ($p = 0,004$), быстрое увеличение массы тела ($p = 0,017$) и ночная изжога ($p = 0,048$). Полученные данные соответствуют характерной клинической картине СОАС и позволяют предположить дополнительное влияние нарушений сна на самочувствие пациентов и эффективность контроля артериального давления [108,224].

При этом ряд жалоб, включая головную боль, головокружение, общую слабость, тошноту и ночную потливость, встречался с сопоставимой частотой в обеих группах ($p > 0,05$), что ограничивает их диагностическую ценность при выявлении СОАС у пациентов с АГ.

Жалобы на дневную сонливость и бессонницу регистрировались в обеих группах без достоверной межгрупповой разницы ($p > 0,05$), что может быть связано с влиянием сопутствующих факторов (ожирение, тревожно-депрессивные проявления, коморбидная соматическая патология) и требует комплексной клинической интерпретации, а не опоры на один симптом.

При объективном осмотре все пациенты, независимо от наличия СОАС, были сопоставимы по большинству оцениваемых клинических параметров. Среди анализируемых клинических признаков межгрупповые различия были установлены только для пастозности и отёков голеней и стоп. Данные изменения выявлены у 45,6% пациентов с сочетанием АГ и СОАС и у 25,0% пациентов без СОАС ($p = 0,040$) (Таблица 3.3). Более высокая частота периферических отёков у пациентов основной группы может свидетельствовать о большей гемодинамической нагрузке и наличии ранних проявлений сердечной недостаточности. Такое предположение согласуется с современными представлениями о СОАС как о самостоятельном факторе, способствующем развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, включая ХСН. По данным ряда исследований, вне зависимости от этиологии ХСН, СОАС

выявляется более чем у 50% пациентов, за исключением периодов острой декомпенсации. Кроме того, наличие СОАС у пациентов с ХСН ассоциируется с ухудшением прогноза, увеличением частоты госпитализаций и ростом смертности [225,226]. Приведённые литературные данные позволяют рассматривать выявленную более высокую частоту пастозности и отёков у пациентов с сочетанием АГ и СОАС как клинически значимую особенность, требующую внимания при комплексной оценке состояния таких больных, при этом интерпретация результатов настоящего исследования носит ассоциативный характер и не предполагает установления причинно-следственных связей.

Таблица 3.3 – Результаты физикального обследования пациентов

Физикальные данные, абс.число (%)	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Везикулярное дыхание	72 (80,0%)	35 (87,5%)	p=0,419
Жесткое дыхание	13 (14,4%)	4 (10,0%)	p=0,675
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких	5 (5,6%)	1 (2,5%)	p=0,749
Расширение границ сердца влево	37 (41,1%)	14 (35,0%)	p=0,639
Акцент второго тона над аортой	31 (34,4%)	18 (45,0%)	p=0,349
Пастозность/отеки голеней и стоп	41 (45,6%)	10 (25,0%)	p=0,040*

Примечание – * – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

С учётом альтернативного распределения показателя ЧСС в исследуемых группах для его описания использовались медиана и межквартильный размах. В основной группе медиана ЧСС составила 78,5 (76,0; 82,0) уд/мин, в группе

сравнения - 71,0 (68,5; 78,0) уд/мин ($p < 0,001$). Статистически значимо более высокая ЧСС у пациентов с СОАС может отражать хроническую симпатическую гиперактивацию и выступать одним из механизмов, усугубляющих течение АГ и формирующих более высокий кардиоваскулярный риск у данной категории больных.

При измерении офисного САД статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,752$), тогда как офисное ДАД было несколько выше у пациентов с СОАС ($p = 0,014$). Таким образом, различия между группами по офисному АД носили ограниченный характер и затрагивали лишь диастолический компонент, тогда как в целом группы можно считать сопоставимыми по исходному уровню офисного АД. Это позволяет интерпретировать выявленные далее межгрупповые различия по данным суточного мониторинга как отражение особенностей циркадной регуляции АД при СОАС, а не исходной несопоставимости групп.

Таблица 3.4 – Офисные показатели САД и ДАД у пациентов основной группы и группы сравнения

Параметры АД, мм рт.ст.	Основная группа n=90, Me(Q ₁ ;Q ₃)	Группа сравнения n=40, Me (Q ₁ ;Q ₃)	Статистическая значимость
САД	160 (160;165)	160 (160;165)	$p = 0,752$
ДАД	95 (90;100)	92,5 (90;95)	$p = 0,014^*$

Примечание – * – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

Лабораторные показатели продемонстрировали ряд особенностей у пациентов с сочетанием АГ и СОАС. В основной группе отмечены более высокие значения гемоглобина ($147,5 \pm 1,67$ г/л против $139,11 \pm 1,5$ г/л; $p = 0,007$) и эритроцитов ($5,01 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$ против $4,67 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$; $p < 0,001$). Вероятным патофизиологическим объяснением может являться адаптационный ответ на интермиттирующую гипоксемию при СОАС, сопровождающийся стимуляцией

эритропоеза [227]; при этом интерпретация должна оставаться осторожной, так как на показатели крови влияют сопутствующие факторы (включая курение и метаболические нарушения), которые также различались между группами.

Несмотря на то что показатели лейкоцитов в обеих группах не выходили за пределы референсных значений, у пациентов с сочетанием АГ и СОАС их уровень был выше по сравнению с группой без СОАС ($7,46 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ и $6,42 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,001$). Это наблюдение согласуется с концепцией участия СОАС в формировании хронического низкоинтенсивного воспаления и может отражать вклад интермиттирующей гипоксии в активацию воспалительных каскадов, активации транскрипционных факторов, в том числе NF- κ B, который модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей α , интерлейкины-6 и -8, и способствует активации лейкоцитов [228]. В ряде клинических исследований показано, что повышение адгезивной активности лейкоцитов у пациентов с АГ ассоциируется со статистически значимым увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и летальные исходы [229,230].

По данным биохимического анализа крови (Таблица 3.5) группы были сопоставимы по АЛТ, АСТ и билирубину ($p > 0,05$).

В то же время у пациентов с СОАС выявлены более высокие значения глюкозы ($p = 0,015$), креатинина ($p < 0,001$), мочевой кислоты ($p = 0,015$), натрия ($p < 0,001$). Совокупно данные различия указывали на более выраженную кардиометаболическую и нефрометаболическую нагрузку у пациентов с СОАС, что клинически значимо, поскольку такие изменения потенциально ассоциируются с худшим прогнозом и могут усложнять достижение целевых уровней АД.

При анализе показателей липидного обмена в настоящем исследовании установлено, что уровни общего холестерина и липопротеидов высокой плотности у пациентов обеих групп были сопоставимы. В то же время концентрации триглицеридов и липопротеидов низкой плотности были статистически значимо выше у пациентов с сочетанием АГ и СОАС ($p < 0,001$ и

$p=0,026$ соответственно). Полученные результаты согласуются с данными ряда зарубежных исследований. Так, в Шанхайском проспективном исследовании, проводившемся в течение 7 лет и посвящённом анализу липидного профиля при СОАС в различные фазы сна, было показано, что нарушения липидного обмена тесно связаны с наличием и тяжестью СОАС. В исследовании Ниајун Хи и соавт., включавшем 2983 пациента, при многомерном логистическом регрессионном анализе повышение уровня ЛПНП (ОШ = 1,430; 95% ДИ 1,221–1,675) было идентифицировано как независимый фактор риска СОАС [231]. По мнению ряда авторов, выявленные изменения липидного профиля могут способствовать развитию атеросклеротического процесса на фоне повторяющихся эпизодов интермиттирующей гипоксии и сопровождаться увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [232].

Таблица 3.5 – Показатели биохимического анализа крови пациентов основной группы и группы сравнения

Лабораторные показатели крови	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ;Q ₃) или M±m	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ;Q ₃) или M±m	Статистическая разница
АЛТ, ЕД/л	25,3 (18,7; 36,8)	23,4 (18,9; 29,6)	p=0,176
АСТ, ЕД/л	23,4 (18,5; 29,5)	21,8 (18,8; 30,3)	p=0,729
Билирубин, мкмоль/л	14,6 (13,7; 16,8)	15,8 (12,3; 16,9)	p=0,732
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0 5,9)	5,1 (4,6; 5,7)	p=0,015*
Креатинин, мкмоль/л	94,0 (86,0; 105,0)	81,5 (75.5; 90,0)	p<0,001***
СКФ, мл/мин/1,73м ²	67,51±1,48	71,82±2,30	p=0,05
Натрий, ммоль/л	140,2 (139,0;142,1)	137,1 (133,9; 140,0)	p<0,001***

Продолжение таблицы 3.5

Лабораторные показатели крови	Основная группа n=90 Me (Q1;Q3) или $M \pm m$	Группа сравнения n=40 Me (Q1;Q3) или $M \pm m$	Статистическая разница
Калий, ммоль/л	4,5 $\pm$ 0,05	4,80 $\pm$ 0,86	p=0,07
Мочевая кислота, мкмоль/л	406,98 $\pm$ 10,28	365,21 $\pm$ 10,56	p=0,015*
Холестерин, ммоль/л	5,9 (4,9; 6,9)	5,2 (4,6; 6,4)	p=0,732
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,8; 2,4)	1,6 (1,1; 2,1)	p<0,001***
ЛПНП, ммоль/л	3,66 $\pm$ 0,11	3,21 $\pm$ 0,18	p=0,026*
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,7)	1,3 (1,1; 1,60)	p=0,832

Примечания

1 Данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального.

2 * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

Таким образом, при исходной сопоставимости по полу, возрасту, длительности АГ и офисному САД, пациенты с сочетанием АГ и СОАС характеризовались более неблагоприятным профилем ряда модифицируемых факторов риска (курение, ожирение/избыточная масса тела), антропометрических маркёров СОАС (окружность талии и шеи), большей выраженностью симптомов нарушений дыхания во сне и ряда вегетативно-кардиальных жалоб, а также лабораторными признаками более высокой метаболической и воспалительной нагрузки. Указанные особенности следует учитывать при интерпретации дальнейших межгрупповых различий по данным СМАД, ЭКГ-мониторирования, ВСР и ЭхоКГ как потенциально отражающих вклад СОАС в клинический фенотип и тяжесть течения АГ.

3.2. Анализ показателей суточного мониторингирования артериального давления

Для характеристики особенностей суточного распределения АД у пациентов с СОАС проанализировали результаты СМАД. Оценивали средние значения САД, ДАД и среднего АД за 24 часа, в дневной и ночной периоды, а также показатели нагрузки давлением, вариабельность АД, скорость утреннего подъёма и варианты суточного профиля АД.

Несмотря на сопоставимость исследуемых групп по уровню офисного АД, сравнительный анализ СМАД выявил у пациентов с сочетанием АГ и СОАС ряд клинически значимых особенностей, указывающих на более выраженные нарушения циркадной регуляции АД. У данной категории больных чаще регистрировались патологические типы суточной кривой АД, более высокие среднесуточные значения АД, преимущественно за счёт ночных показателей, а также повышенные значения ИНД, вариабельности АД и СУП АД.

У пациентов с сочетанием АГ и СОАС значения САД были достоверно выше как за 24-часовой период, так и в ночное время по сравнению с пациентами без СОАС ($p < 0,001$ в обоих случаях). Также в группе пациентов с СОАС отмечались более высокие значения ночного ДАД ($p = 0,005$), а также среднего АД за сутки и в ночной период ($p = 0,025$ и $p < 0,001$ соответственно).

Вместе с тем различий по дневным значениям САД, ДАД и среднего АД, а также по среднесуточному уровню ДАД между группами не установлено ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают ведущую роль нарушений дыхания во сне в формировании неблагоприятного ночного профиля АД.

Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, в которых показано, что СОАС ассоциируется с преимущественным повышением АД в ночные часы и нарушением физиологического ночного снижения АД, что отражает влияние интермиттирующей гипоксии и симпатической гиперактивации на циркадную регуляцию АД [109,233].

Таблица 3.6 – Показатели САД, ДАД и СрАД в суточном, дневном и ночном периодах у пациентов исследуемых групп (по результатам СМАД)

Показатели СМАД, мм рт. ст.	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹	Статистическая значимость
Суточное САД	136 (130;144)	130 (123,5;134)	p<0,001***
Суточное ДАД	81,53±0,87	79,47±1,14	p=0,178
Суточное СрАД	99,65±0,89	96,22±1,07	p=0,025*
Дневное САД	137,66±1,22	134,12±1,72	p=0,105
Дневное ДАД	83,23±0,95	82,05±1,20	p=0,473
Дневное СрАД	101,45±0,98	99,16±1,11	p=0,164
Ночное САД	132,5 (125; 141)	123 (117,5; 129)	p<0,001***
Ночное ДАД	77,63±1,01	72,87±1,07	p=0,005**
Ночное СрАД	95,0 (90; 101)	89,5 (85; 94)	p<0,001***

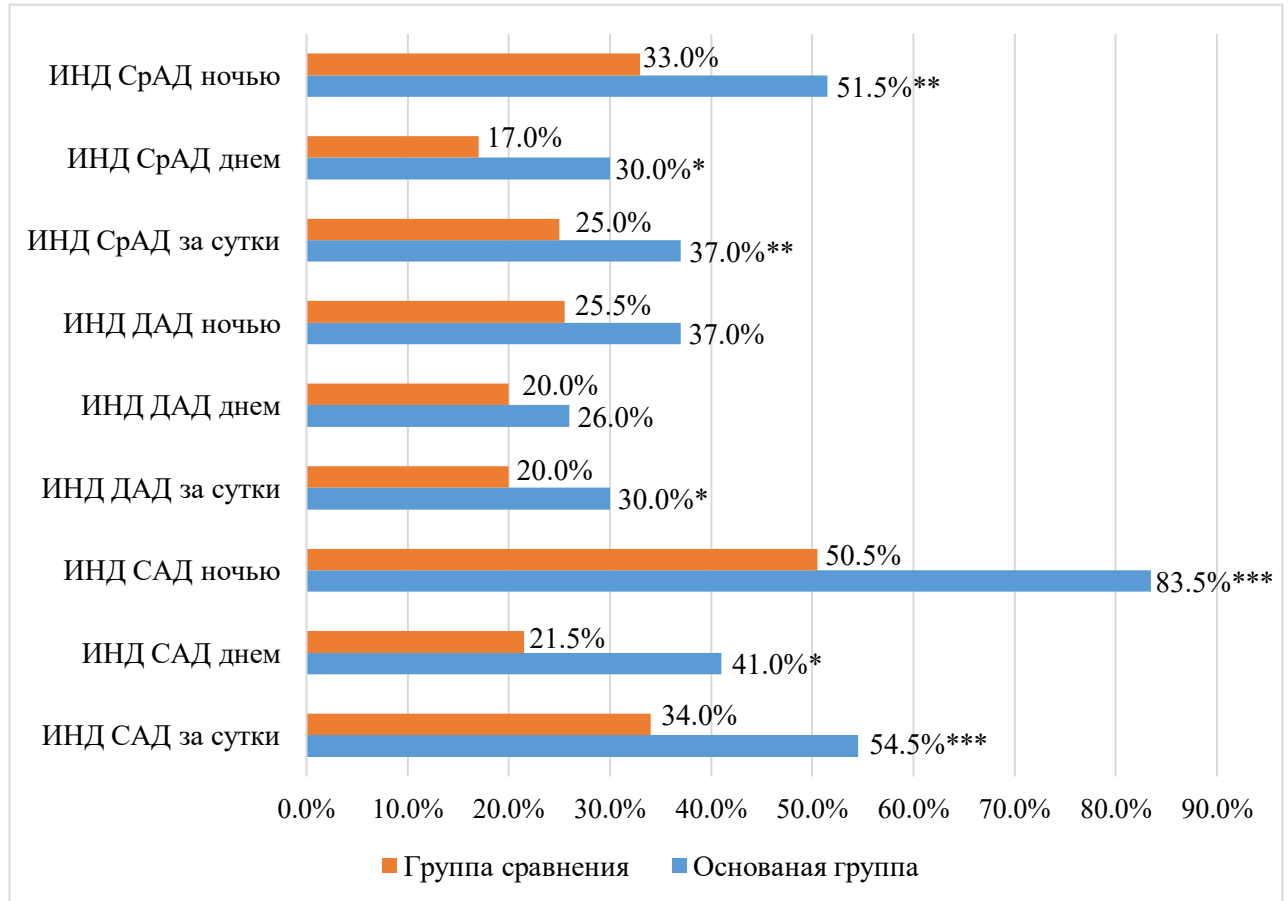
Примечания

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

2 * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по сравнению с группой сравнения.

Учитывая отсутствие клинически значимых межгрупповых различий по уровню офисного АД на момент включения в исследование, выявленные особенности суточной динамики АД, вероятно, отражают различия циркадной регуляции, связанные с наличием СОАС, а не исходной тяжестью АГ. Более высокие средние значения АД у пациентов с СОАС сочетались с увеличением ИНД. В отличие от усреднённых показателей артериального давления, ИНД в большей степени отражает продолжительность периода повышенного АД и

связанную с этим гемодинамическую нагрузку на органы-мишени. Поэтому увеличение данного показателя рассматривается как неблагоприятный признак течения заболевания [234] (Рисунок 3.1).



Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.1 – Индексы нагрузки давлением САД, ДАД и СрАД у пациентов исследуемых групп.

У пациентов с сочетанием АГ и СОАС индекс нагрузки давлением был выше по всем основным параметрам. Среднесуточные значения ИНД САД, ДАД и среднего АД в основной группе составили 54,5 (34,0; 69,0)%, 30,0 (15,0; 52,0)% и 37,0 (23,0; 61,0)% соответственно, тогда как у пациентов без СОАС аналогичные показатели были ниже - 34,0 (25,5; 45,0)%, 20,0 (11,0; 38,0)% и 25,0 (14,0; 38,5)%. Межгрупповые различия достигали статистической значимости для всех трёх показателей ($p < 0,001$, $p = 0,042$ и $p = 0,001$ соответственно).

При сравнении ИНД в дневной и ночной периоды у пациентов с сочетанием АГ и СОАС выявлены более высокие значения ИНД САД в оба периода ($p=0,019$ и $p<0,001$ соответственно). Аналогичная межгрупповая разница установлена для ИНД среднего АД: $p<0,001$ в дневное и $p=0,007$ в ночное время. В дневное время суток у пациентов основной группы медиана ИНД САД составила 41,0 (21,0; 60,0)%, а ИНД среднего АД - 30,0 (12,0; 58,0)%, тогда как у пациентов группы сравнения данные показатели составляли 21,5 (10,0; 43,0)% и 17,0 (9,0; 34,0)% соответственно. В ночные часы у пациентов с сочетанием АГ и СОАС отмечались особенно выраженные значения ИНД: медиана ночного ИНД САД достигала 83,5 (60,0; 100,0)%, а ИНД среднего АД — 51,5 (32,0; 80,0)%, тогда как в группе сравнения соответствующие показатели составляли 50,5 (33,0; 75,5)% и 33,0 (13,5; 52,0)% соответственно.

В то же время показатели ИНД ДАД при раздельном анализе дневного и ночного периодов статистически значимо не различались между группами ($p>0,05$). Так, в основной группе медиана дневного ИНД ДАД составила 26,0 (7,0; 45,0)%, ночного - 37,0 (11,0; 58,0)%, тогда как в группе сравнения соответствующие значения составляли 20,0 (10,0; 34,0)% и 25,5 (8,0; 50,0)%.

У пациентов с сочетанием АГ и СОАС значения ИНД для САД и среднего АД были выше как в течение суток, так и в дневные и ночные часы. Кроме того, в данной группе зарегистрированы более высокие показатели суточного ИНД ДАД по сравнению с пациентами без СОАС. Таким образом, у пациентов с сочетанием АГ и СОАС отмечалось более длительное воздействие повышенных значений АД, сопровождавшееся большей гемодинамической нагрузкой.

При анализе пульсового артериального давления (PsАД) также были установлены межгрупповые различия. У пациентов с СОАС среднесуточные, дневные и ночные значения пульсового АД были выше, чем в группе сравнения. Помимо этого, у них отмечалась большая вариабельность пульсового АД в течение суток и в дневное время (таблица 3.7). С клинических позиций данные изменения отражают повышение жёсткости сосудистой стенки и увеличение

нагрузки на миокард, что рассматривается как неблагоприятная характеристика течения АГ у коморбидных пациентов.

Таблица 3.7 – Средний уровень и показатели вариабельности пульсового АД по результатам СМАД в исследуемых группах

Показатели СМАД, мм рт.ст.	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Статистическая значимость
PsАД за сутки	54,5(48,5; 60,0)	48,5 (43,5; 53,5)	p=0,003**
ВАР PsАД за сутки	10,95 (9,0; 13,0)	8,5 (6,0; 11,0)	p<0,001***
PsАД днем	53,5 (48,0; 60,0)	49,5 (44,5; 55,0)	p=0,037*
ВАР PsАД днем	11,0 (9,0; 14,0)	8,0 (6,0; 11,0)	p<0,001***
PsАД ночью	56,5 (47,0; 64,0)	46,5 (42,5; 55,0)	p<0,001***
ВАР PsАД ночью	8,0 (5,0; 10,3)	6,5 (4,0; 8,0)	p=0,126

Примечания

1 Данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде Me (Q₁; Q₃) при распределении, отличном от нормального.

2 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения.

Оценка вариабельности АД и СУП АД показала, что у пациентов с сочетанием АГ и СОАС данные показатели были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без СОАС. Согласно опубликованным данным, повышенная вариабельность АД и выраженная скорость его утреннего повышения у пациентов с АГ связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней, причём данная взаимосвязь особенно актуальна при сопутствующем СОАС [143]. Эти сведения дополнительно подчёркивают клиническую значимость выявленных нарушений суточной регуляции АД.

Таблица 3.8 – Показатели вариабельности САД, ДАД и СрАД в исследуемых группах (по результатам СМАД)

Показатели СМАД, мм рт. ст.	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹	Статистическая значимость
ВАР САД за сутки	16,13±0,5	13,20±0,7	p<0,001***
ВАР ДАД за сутки,	11,74±0,4	9,03±0,5	p<0,001***
ВАР СрАД за сутки	12,6 (10,2; 15,0)	9,0 (7,5; 12,0)	p<0,001***
ВАР САД днем	15,0 (11,1; 19,0)	11 (9; 14,5)	p<0,001***
ВАР ДАД днем	11,3±0,5	8,2±0,5	p<0,001***
ВАР СрАД днем	11,6 (9,0; 15,0)	8,5 (6,5; 11,0)	p<0,001***
ВАР САД ночью	12,0 (10;0 16,0)	11,0 (6,5; 15,5)	p=0,017*
ВАР ДАД ночью	9,2 ±0,5	7,6±0,7	p=0,070
ВАР СрАД ночью	9,8 (6,4; 12)	7,0 (5,0; 10,5)	p=0,060
СУП САД, мм рт. ст./час	25,4 (13,7; 36,6)	11,7 (7,04; 25,0)	p=0,001**
СУП ДАД, мм рт. ст./час	14,9 (8,7; 22,6)	9,6 (5,8; 16,6)	p<0,011*

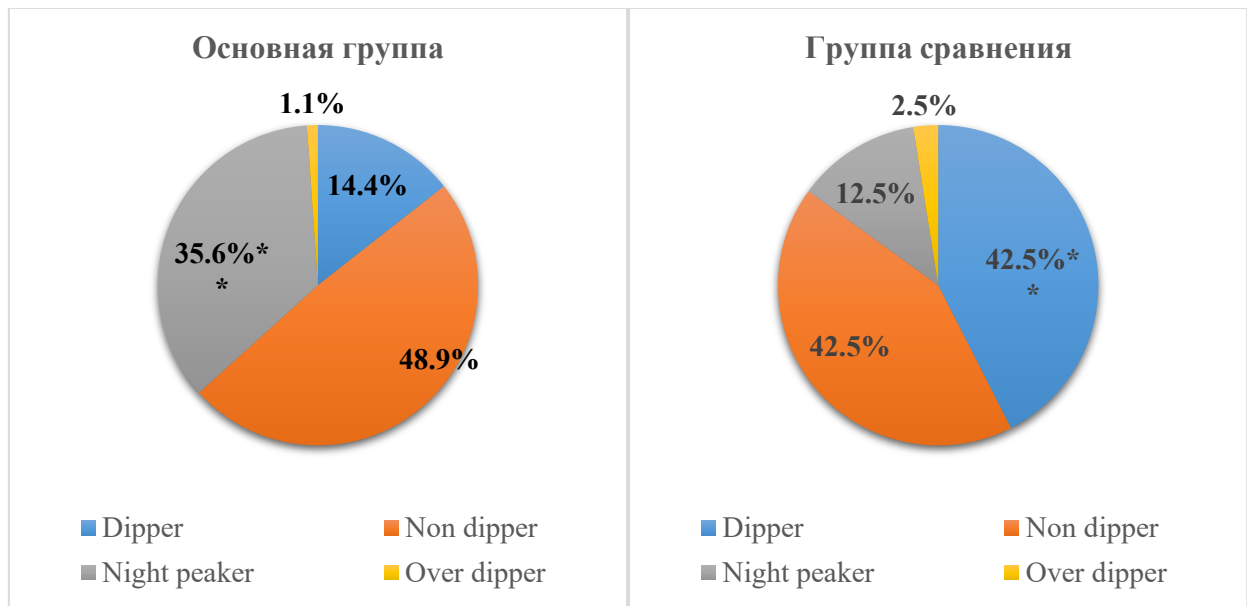
Примечания

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

2 * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по сравнению с группой сравнения.

Оценка степени ночного снижения систолического АД показала, что нормальный суточный профиль типа «dipper» статистически значимо реже выявлялся у пациентов основной группы по сравнению с пациентами без СОАС -

в 14,4% случаев (13 пациентов) и 42,5% случаев (17 пациентов) соответственно ($p=0,002$) (Рисунок 3.2).



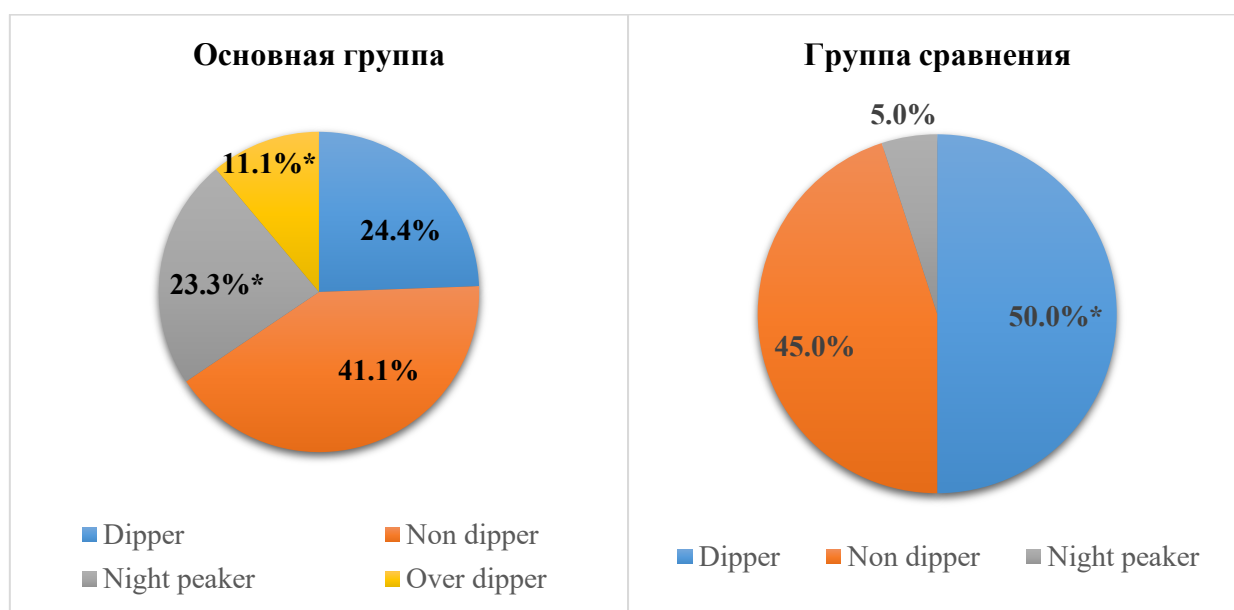
Примечание – * – $p<0,05$ по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.2 – Суточные профили САД у пациентов исследуемых групп

В обеих группах наиболее распространённым вариантом суточного профиля САД оказался тип «non-dipper», характеризующийся недостаточным ночным снижением АД. В основной группе он зарегистрирован у 44 (48,9%) пациентов, в группе сравнения - у 17 (42,5%). Частота выявления данного профиля между группами статистически значимо не различалась ($p=0,922$). Вместе с тем профиль «night-peaker», характеризующийся повышением САД в ночные часы, статистически значимо чаще регистрировался у пациентов с сочетанием АГ и СОАС: 32 случая (35,6%) против 5 (12,5%) в группе без СОАС ($p=0,009$).

У пациентов с СОАС прогностически неблагоприятные варианты суточного профиля САД («non-dipper» и «night-peaker») выявлены у 76 (84,5%) человек, что существенно превышало аналогичный показатель в группе сравнения - 22 (55,0%) пациента ($p=0,005$). Профиль «over-dipper», характеризующийся чрезмерным ночным снижением САД, встречался редко и с одинаковой частотой в обеих группах - по одному наблюдению ($p=0,857$).

Аналогичный анализ выполнен для суточных профилей диастолического артериального давления (рисунок 3.3). Профиль «dipper» статистически значимо реже выявлялся у пациентов с АГ и СОАС - у 22 (24,5%) пациентов, тогда как в группе сравнения данный профиль отмечался у 20 (50,0%) пациентов ($p=0,010$). В обеих группах наиболее часто встречался профиль ДАД «non-dipper»: в основной группе он был зарегистрирован у 37 пациентов (41,1%), в группе сравнения - у 18 (45,0%); межгрупповое различие статистически незначимо ($p=0,826$).



Примечание – * – $p<0,05$ по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.3 – Суточные профили ДАД у пациентов исследуемых групп

Профиль ДАД типа «night-peaker» статистически значимо чаще выявлялся в основной группе: у 21 пациента (23,3%) против 2 пациентов (5,0%) в группе сравнения ($p=0,011$). В отличие от профиля САД, профиль ДАД типа «over-dipper» был выявлен только у пациентов основной группы - у 10 (11,1%) пациентов, тогда как в группе сравнения данный профиль не регистрировался ($p=0,023$).

В совокупности, у пациентов с сочетанием АГ и СОАС чаще выявлялись неблагоприятные в прогностическом отношении варианты суточного профиля АД- «non-dipper» и «night-peaker». Их наличие связано с повышенным риском поражения органов-мишеней, прежде всего сердечно-сосудистой системы, и

может свидетельствовать о более выраженном нарушении циркадной регуляции АД при сочетании АГ и СОАС [109,129].

Таким образом, данные СМАД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС свидетельствуют о более выраженных нарушениях циркадной регуляции АД, повышенной гемодинамической нагрузке и преобладании прогностически неблагоприятных типов суточного профиля АД по сравнению с пациентами с АГ без СОАС. Полученные результаты подтверждают важность СМАД для объективной оценки особенностей течения АГ у пациентов с СОАС и лиц с высоким риском данного заболевания.

Выявленные нами изменения суточной динамики АД при сочетании АГ и СОАС соответствуют данным, представленным М. В. Горбуновой и соавторами. В их работе у пациентов с СОАС также отмечались более высокие средние значения АД, повышенная вариабельность АД, большая суточная прессорная нагрузка и более частое выявление патологических типов суточной кривой АД по данным СМАД [235]. Результаты данного и других исследований подчёркивают важную роль СМАД в обследовании пациентов с АГ при наличии СОАС или высокой вероятности его развития. Использование метода позволяет своевременно выявлять нарушения суточной регуляции АД и уточнять ССР, что имеет значение для выбора тактики ведения пациентов [138].

Наибольшую клиническую значимость в рамках настоящего исследования имели повышение ночных значений САД и среднего АД, увеличение ИНД и преобладание патологических типов суточного профиля АД, поскольку именно эти параметры в наибольшей степени ассоциируются с риском ПОМ и неблагоприятным прогнозом.

3.3. Анализ показателей суточного мониторирования электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма

В рамках настоящего исследования, помимо анализа показателей СМАД, у пациентов исследуемых групп было проведено СМЭКГ с оценкой нарушений ритма и проводимости, средних значений ЧСС, а также показателей ВСР.

Известно, что развитие нарушений ритма у пациентов с СОАС связывают с комплексом патофизиологических механизмов, включающих рецидивирующую интермиттирующую гипоксемию, фрагментацию сна, колебания внутригрудного давления и хроническую активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Указанные факторы оказывают как острое, так и хроническое проаритмогенное воздействие, создавая неблагоприятный электрофизиологический фон. Подобные механизмы неоднократно описаны в клинических исследованиях, посвящённых нарушениям ритма при СОАС [236].

У пациентов обеих групп по данным СМЭКГ отмечались различные нарушения ритма и проводимости. Наиболее часто регистрировались наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, включая парные формы, неустойчивые пароксизмы наджелудочковой и желудочковой тахикардии, кратковременные эпизоды фибрилляции предсердий, а также нарушения проводимости в виде атриовентрикулярной блокады I степени и синоатриальной блокады II степени с паузами более 2 секунд.

Нарушения ритма и проводимости статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с сочетанием АГ и СОАС, чем у пациентов с АГ без СОАС (таблица 3.9). В основной группе чаще регистрировались частые наджелудочковые экстрасистолы (более 100 в сутки; $p=0,022$), неустойчивые пароксизмы наджелудочковой тахикардии ($p<0,001$), парные наджелудочковые экстрасистолы ($p=0,012$) и кратковременные эпизоды фибрилляции предсердий ($p=0,005$). Кроме того, у пациентов с АГ и СОАС чаще выявлялись редкие и частые желудочковые экстрасистолы ($p=0,032$ и $p=0,024$ соответственно), парные желудочковые экстрасистолы ($p=0,029$) и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии ($p=0,037$). Нарушения проводимости также чаще встречались в основной группе и были представлены синоатриальной блокадой II степени и атриовентрикулярной блокадой I степени ($p=0,016$ и $p=0,035$ соответственно).

Таблица 3.9 – Частота нарушений ритма и проводимости в исследуемых группах (по результатам СМЭКГ)

Нарушения ритма и проводимости, абс.число (%)	Основная группа n=90 (%)	Группа сравнения n=40 (%)	Статистическая значимость
Наджелудочковые экстрасистолы (до 100 за сутки)	46 (51,1%)	25 (62,5%)	p=0,310
Наджелудочковые экстрасистолы (больше 100 за сутки)	43 (47,8%)	10 (25%)	p=0,022*
Неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии	30 (33,3%)	2 (5%)	p<0,001***
Парные наджелудочковые экстрасистолы	34 (37,8%)	6 (15%)	p=0,012*
Пароксизмы фибрилляции предсердий	13 (14,4%)	0 (0%)	p=0,005**
Желудочковые экстрасистолы (до 30 в час)	28 (31,1%)	5 (12,5%)	p=0,032*
Желудочковые экстрасистолы (больше 30 в час)	16(17,7%)	2 (5,0%)	p=0,024*
Желудочковые полиморфные экстрасистолы	11 (12,2%)	2 (5%)	p=0,093
Желудочковые парные экстрасистолы	22 (24,4%)	3 (7,5%)	p=0,029*
Неустойчивый пароксизм желудочковой тахикардии	9 (10%)	0 (0%)	p=0,037*
СА блокады 2 ст.	16 (17,8%)	1 (2,5%)	p=0,016*
АВ блокады 1 ст.	14 (15,6%)	1 (2,5%)	p=0,035*
Пауза 2-2,5 секунд	5 (5,6%)	0 (0%)	p=0,053

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по отношению к группе сравнения.

Сравнительный анализ показателей СМЭКГ продемонстрировал наличие межгрупповых различий по среднесуточной, дневной и ночной ЧСС. Вместе с тем показатели циркадного индекса и общей вариабельности ЧСС оставались сопоставимыми у пациентов обеих групп ($p>0,05$) (таблица 3.10).

Более высокая ЧСС у пациентов с сочетанием АГ и СОАС отражает хроническую симпатическую гиперактивацию, характерную для данной категории больных, и может рассматриваться как дополнительный неблагоприятный функциональный признак.

Таблица 3.10 – Среднесуточные, дневные и ночные показатели ЧСС и параметры циркадного индекса у пациентов исследуемых групп

Параметры	Основная группа, n=90 Me (Q1; Q3) или M $\pm$ m1	Группа сравнения, n=40 Me (Q1; Q3) или M $\pm$ m1	Статистическая значимость
ЧСС за сутки, уд/мин	72,4 $\pm$ 1,2	68,7 $\pm$ 1,3	p=0,048*
ВАР ЧСС за сутки	10 (7; 12)	8 (6; 11)	p=0,055
ЧСС днем, уд/мин	75,8 $\pm$ 1,3	71,2 $\pm$ 1,3	p=0,037*
ВАР ЧСС днем	9 (6; 12)	7 (6; 9)	p=0,055
ЧСС ночью, уд/мин	65,9 $\pm$ 1,2	61,8 $\pm$ 1,2	p=0,042*
ВАР ЧСС ночью	5 (4; 8,3)	4 (3; 6,5)	p=0,040*
Циркадный индекс	1,16 (1,0; 1,2)	1,15 (1,0; 1,2)	p=0,733

Примечание – * – $p<0,05$ по отношению к группе сравнения.

Для характеристики вегетативной регуляции сердечной деятельности по результатам СМЭКГ оценивали показатели временного анализа ВСР (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50, HRVTI), а также параметры спектрального анализа, рассчитанные с использованием быстрого преобразования Фурье. При спектральной оценке определяли мощность компонентов ВСР в отдельных частотных диапазонах и рассчитывали соотношение низкочастотной и высокочастотной составляющих в дневное и ночное время (таблица 3.11).

Сочетание АГ и СОАС ассоциировалось со снижением всех основных среднесуточных показателей временного анализа ВСР. У пациентов основной группы значения SDNN ($p=0,001$), SDNNi ($p=0,001$) и SDANN ($p=0,005$), характеризующие общий вегетативный тонус, были достоверно ниже по сравнению с группой пациентов без СОАС. Аналогичная тенденция отмечена и для показателей парасимпатической активности – RMSSD ($p=0,035$), pNN50 ($p=0,016$) и HRVTI ($p<0,001$).

Таблица 3.11 – Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов изучаемых групп

Показатели ВСР	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Статистическая значимость
SDNN, мс	107,5 (80,0; 145,0)	135,0 (112,5; 155,0)	$p=0,001^{**}$
SDNNi, мс p	38,5 (31,0; 51,0)	48,0 (41,5; 59,0)	$p=0,001^{**}$
SDANN, мс	95,0 (70,0; 125,0)	120,5 (97,0; 140,5)	$p=0,005^{**}$
RMSSD, мс	32,0 (26,5; 38,0)	35,0 (30,0; 53,0)	$p=0,035^{*}$
pNN50, %	8,0 (4,0; 13,0)	11,5 (7,5; 15,5)	$p=0,016^{*}$
HRVTI, мс	416,0 (344,0; 568,0)	584,0 (496,0; 696,0)	$p<0,001^{***}$

Продолжение таблицы 3.11

Показатели BCP	Основная группа n=90 Me (Q1; Q3)	Группа сравнения n=40 Me (Q1; Q3)	Статистическая значимость
ОчНЧд	4,0 (2,0; 8,0)	5,0 (4,0; 9,0)	p=0,098
ВЧд м ²	5,0(1,0; 7,0)	3,0 (1,5; 7,0)	p=0,584
НЧд м ²	3,5 (1,0; 7,0)	3,5 (1,0; 5,5)	p=0,384
НЧ/ВЧд	0,9 (0,7; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	p=0,838
ОчНЧн	4,5 (2,0; 7,0)	5,5 (4,0; 8,5)	p=0,110
ВЧн м ²	2,0 (1,0; 7,0)	2,0 (1,0; 4,0)	p=0,893
НЧн м ²	2,0 (1,0; 4,0)	1,5 (1,0; 4,0)	p=0,779
НЧ/ВЧн	1,04 (0,6; 1,4)	0,9 (0,6; 1,3)	p=0,722

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по отношению к группе сравнения.

Полученные нами данные соответствуют результатам ранее опубликованных исследований, в которых у пациентов с сочетанием АГ и СОАС также отмечалось снижение показателей BCP. Такие изменения рассматриваются как проявление автономной дисфункции с преобладанием симпатических влияний и снижением парасимпатической активности. Клиническое значение выявленных нарушений определяется их связью с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, включая аритмии и внезапную сердечную смерть [87]. Полученные в настоящем исследовании результаты соответствуют данным О. В. Пилясовой, согласно которым у пациентов с сочетанием АГ и СОАС также отмечалось снижение показателя RMSSD, указывающее на ослабление парасимпатического влияния на сердечный ритм [237].

Клиническая значимость данного изменения определяется тем, что снижение SDNN до уровня менее 50 мс связано с увеличением риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Кроме того, уменьшение HRVTI рассматривается как неблагоприятный прогностический признак, связанный с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХСН [238,239]. В рамках настоящей работы указанные данные используются для клинической интерпретации выявленных различий и подчёркивают неблагоприятный вегетативный профиль пациентов с сочетанием АГ и СОАС, без самостоятельной оценки прогноза.

При этом спектральный анализ ВСР не выявил статистически значимых различий между группами по показателям низкочастотной и высокочастотной составляющих и их соотношению ($p > 0,05$), что указывает на преимущественные изменения временных характеристик ВСР у коморбидных пациентов.

В совокупности результаты СМЭКГ и анализа ВСР дополняют данные СМАД и свидетельствуют о наличии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС выраженного дисбаланса автономной регуляции сердечной деятельности с доминированием симпатических влияний и снижением вагусной активности. Выявленные особенности следует рассматривать как клинико-функциональные характеристики неблагоприятного фенотипа АГ у пациентов с СОАС и учитывать при комплексной оценке течения заболевания и мониторинге эффективности лечебных мероприятий, включая использование параметров ВСР.

3.4. Анализ показателей эхокардиографии

С целью оценки структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с сочетанием АГ и СОАС был проведён сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов обеих групп (Таблица 3.12, Рисунок 3.4).

Таблица 3.12 – Структурно-функциональные показатели сердца в исследуемых группах (по данным эхокардиографии)

Показатели ЭхоКГ	Основная группа, n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Группа сравнения, n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Статистическая значимость
Открытие аортального клапана, см	2,0 (1,8; 2,1)	1,8 (1,8; 2,0)	p=0,081
КДР ЛЖ, см	4,8 (4,5; 5,0)	4,7 (4,4; 4,9)	p=0,099
КСР ЛЖ, см	3,2 (3,0; 3,4)	3,2 (2,9; 3,6)	p=0,765
Толщина МЖП, см	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,1; 1,2)	p=0,040*
Толщина ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,1)	p=0,031*
Левое предсердие, см	4,0±0,04	3,88±0,07	p=0,113
Правое предсердие, см	3,7 (3,6; 4,0)	3,8 (3,6; 3,9)	p=0,775
Правый желудочек, см	2,4 (2,3; 2,7)	2,2 (2,0; 2,4)	p<0,001***
Легочная артерия, см	2,1 (2,0; 2,2)	1,9 (1,8; 2,0)	p<0,001***
ФВ, %	59,0 (57,0; 61,0)	61,5 (55,0; 65,5)	p=0,048*
Аорта, корень, см	3,2 (3,0; 3,5)	3,1 (2,8; 3,3)	p=0,015
Аорта, восходящий отдел, см	3,1 (3,0; 3,4)	3,1 (2,9; 3,3)	p=0,573

Примечания

1 Данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде Me (Q₁; Q₃) при распределении, отличном от нормального.

2 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к группе сравнения

У пациентов с АГ и СОАС выявлены признаки более выраженного структурного ремоделирования сердца. По сравнению с пациентами без СОАС у них отмечались большие размеры правого желудочка ($p<0,001$), большая толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка ($p=0,040$ и $p=0,031$ соответственно), а также больший диаметр лёгочной артерии ($p<0,001$). Межгрупповых различий по другим линейным и объёмным эхокардиографическим показателям не установлено ($p>0,05$).



Примечание – * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.4 – Патологические изменения эхокардиографии у пациентов исследуемых групп

С клинических позиций выявленные изменения могут отражать влияние хронической интермиттирующей гипоксии, эпизодов повышения внутригрудного давления и гиперсимпатикотонии, характерных для СОАС, на ремоделирование миокарда и формирование признаков давления в малом круге кровообращения. Увеличение размеров правого желудочка и диаметра лёгочной артерии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС возможно рассматривать как структурно-функциональные маркёры вовлечения правых отделов сердца, что является характерной особенностью коморбидного фенотипа [239].

При анализе показателей систолической функции левого желудочка выявлена статистически значимая разница показателей фракции выброса у пациентов ОГ по сравнению с ГС ($p=0,048$). При этом значения фракции выброса в обеих группах находились в пределах референсных значений. Тем не менее, даже умеренное снижение сократительной функции левого желудочка у коморбидных пациентов может рассматриваться как раннее проявление неблагоприятного ремоделирования миокарда и функционального резерва сердца.

При сопоставлении эхокардиографических параметров у пациентов с сочетанием АГ и СОАС статистически значимо чаще выявлялась гипертрофия левого желудочка ($p=0,031$) и диастолическая дисфункция ($p<0,001$), чем у пациентов с АГ без СОАС. Полученные данные согласуются с результатами других клинических исследований, в которых показано, что СОАС ассоциируется с развитием диастолической дисфункции левого желудочка, гипертрофией левого и правого желудочков независимо от наличия АГ, а при сочетании СОАС и АГ структурно-функциональные изменения миокарда имеют более выраженный характер [239,240].

В рамках настоящего исследования выявленные эхокардиографические особенности следует рассматривать как отражение неблагоприятного структурно-функционального фенотипа сердца у пациентов с сочетанием АГ и СОАС, что дополняет данные СМАД и СМЭКГ и подчёркивает мультифакторное влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему.

3.5. Анализ психофизиологического профиля и показателей качества жизни

В национальных клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых психоэмоциональные и социально-экономические факторы относятся к числу факторов, способных неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистый прогноз наряду с курением, дислипидемией, недостаточной физической активностью и ожирением. Особое значение при этом придаётся низкому социально-экономическому статусу, депрессивным и тревожным расстройствам, а также

социальной изоляции, которые ассоциируются с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. В рекомендациях по диагностике и лечению СОАС также подчёркивается важность оценки психосоциальной адаптации и проведения мероприятий психологической реабилитации у пациентов с СОАС [211].

Для изучения психоэмоционального статуса пациентов проведена оценка качества жизни и выраженности депрессивных расстройств у больных с сочетанием АГ и СОАС в сравнении с пациентами, страдающими АГ без нарушений дыхания во сне.

Качество жизни оценивали с использованием опросника SF-36. Анализ полученных данных показал, что снижение показателей качества жизни наблюдалось у пациентов обеих групп, что отражает общее неблагоприятное влияние хронического сердечно-сосудистого заболевания. Вместе с тем у пациентов с сочетанием АГ и СОАС отмечалось статистически значимое снижение показателей по большинству шкал качества жизни по сравнению с группой без СОАС. Наиболее выраженные межгрупповые различия отмечены по шкалам физического функционирования ($p<0,001$), общего состояния здоровья ($p<0,001$), жизненной активности ($p<0,001$), социального функционирования ($p<0,001$) и психического здоровья ($p=0,003$) (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Показатели качества жизни в основной группе и группе сравнения (по данным опросника SF-36)

Шкала КЖ, баллы	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Статистическая значимость
PF	47,8±2,5	67±3,6	$p<0,001^{***}$
RP	25,5 (0; 50)	25 (0; 63,5)	$p=0,346$
BP	52,0 (32,0; 74,0)	51,0 (41,0; 74,0)	$p=0,977$
GH	35,0 (20; 50)	53,5 (42,5; 71,0)	$p<0,001^{***}$

Продолжение таблицы 3.13

Шкала КЖ, баллы	Основная группа n=90 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Группа сравнения n=40 Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m	Статистическая значимость
VT	40,0 (25,0; 50,0)	55,0 (42,5; 70,0)	p<0,001***
SF	50,5 (50; 75)	75 (56,4; 88,5)	p<0,001***
RE	33,3 (0; 66,7)	33,4 (0; 100)	p=0,490
MH	52,0 (36,0; 68,0)	64,0 (46; 80)	p=0,004**

Примечания

1 Данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде Me (Q₁; Q₃) при распределении, отличном от нормального.

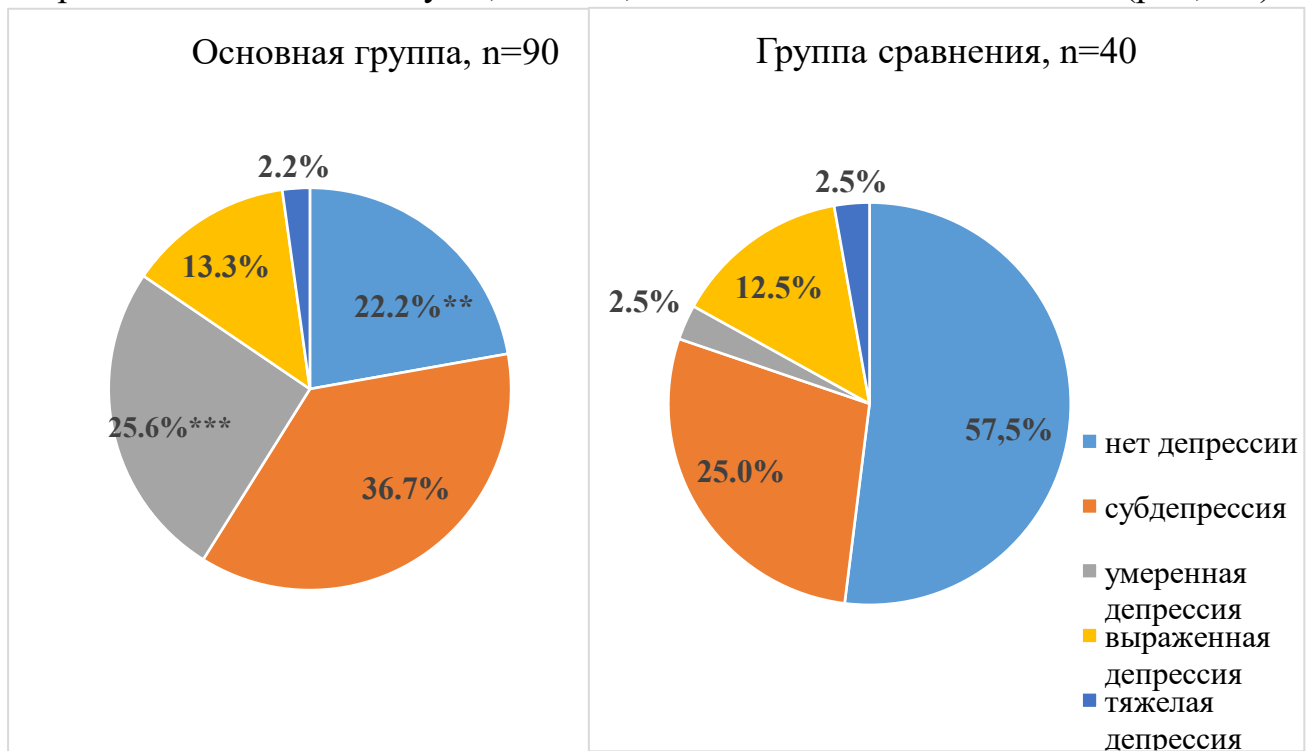
2 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

При анализе суммарных показателей качества жизни установлено, что у пациентов с сочетанием АГ и СОАС медиана физического компонента здоровья составила 34,8 (29,7; 41,8), а психического компонента здоровья — 38,4 (31,2; 45,7). В группе пациентов с АГ без СОАС соответствующие показатели были статистически значимо выше и составили 38,9 (34,7; 49,0) ($p < 0,01$) и 43,8 (36,9; 53,6) ($p < 0,01$) соответственно. Полученные данные указывают на более выраженное снижение как физического, так и психического компонентов здоровья у коморбидных пациентов.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других клинических работ, в которых показано, что наличие СОАС в структуре коморбидной патологии (в том числе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ИБС, фибрилляции предсердий) ассоциируется с более выраженным снижением показателей качества жизни по сравнению с изолированным течением основного заболевания [241].

С учётом выявленного снижения показателей психического здоровья пациентам обеих групп была проведена оценка выраженности депрессивных расстройств с использованием шкалы депрессии Бека. Результаты представлены на рисунке 3.5.

Наличие СОАС у пациентов с АГ ассоциировалось с более высокой распространённостью депрессивных расстройств. В основной группе пациенты без признаков депрессии встречались реже ($p=0,008$), тогда как депрессия умеренной степени тяжести диагностировалась чаще ($p<0,001$) по сравнению с группой без СОАС. В целом депрессивные расстройства различной степени выраженности выявлены у 77,8% и 42,5% пациентов соответственно ($p<0,001$).



Примечание – * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.5 – Выраженность депрессивных расстройств по шкале Бека у пациентов изучаемых групп.

Полученные результаты показывают, что влияние СОАС у пациентов с АГ не ограничивается нарушениями дыхания во сне и изменениями гемодинамических показателей. Более низкое качество жизни и высокая распространённость депрессивных расстройств сочетались с неблагоприятными изменениями суточного профиля АД, вариабельности сердечного ритма и структурно-функциональных характеристик сердца. Это позволяет рассматривать СОАС как фактор, оказывающий комплексное влияние на клиническое течение артериальной гипертензии.

3.6. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями респираторной полиграфии и параметрами суточного мониторинга артериального давления, вариабельности сердечного ритма, эхокардиографии и показателями качества жизни

Для определения взаимосвязей между наличием СОАС и клинико-функциональными характеристиками АГ выполняли корреляционный анализ, включавший показатели респираторной полиграфии, параметры СМАД и эхокардиографии, показатели ВСР, а также характеристики качества жизни и психоэмоционального состояния. Анализ выполнен в группе пациентов с сочетанием АГ и СОАС ($n=90$) с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Установлены статистически значимые связи между тяжестью нарушений дыхания во сне и параметрами суточного профиля АД. Увеличение ИАГ сопровождалось повышением среднесуточного САД ($\rho=0,298$; $p=0,004$) и ночного САД ($\rho=0,211$; $p=0,046$). Аналогичные взаимосвязи отмечены для индекса десатураций, который коррелировал как со среднесуточным ($\rho=0,280$; $p=0,008$), так и с ночным уровнем САД ($\rho=0,255$; $p=0,016$).

Полученные результаты свидетельствуют о связи выраженности СОАС с более высокой гемодинамической нагрузкой, особенно в ночные часы.

При анализе эхокардиографических параметров индекс десатураций положительно коррелировал с конечным диастолическим размером левого желудочка ($\rho=0,254$; $p=0,017$) и конечным систолическим размером левого желудочка ($\rho=0,229$; $p=0,031$). Одновременно отмечена отрицательная корреляция между индексом десатураций и фракцией выброса левого желудочка ($\rho=-0,259$; $p=0,014$).

Минимальная сатурация кислорода крови также демонстрировала статистически значимую отрицательную корреляцию с конечным систолическим размером левого желудочка ($\rho=-0,216$; $p=0,041$). Кроме того, увеличение выраженности гипоксемии ассоциировалось со снижением фракции выброса, что

подтверждается отрицательной корреляцией между ИАГ и ФВ ЛЖ ($\rho=-0,236$; $p=0,025$).

Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что более выраженные эпизоды ночной гипоксемии ассоциируются с признаками неблагоприятного структурно-функционального ремоделирования миокарда у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

В ходе анализа выявлены устойчивые корреляционные связи между показателями тяжести СОАС и психоэмоциональным состоянием пациентов. Так, ИАГ положительно коррелировал с выраженностью депрессивных симптомов по шкале Бека ($\rho=0,363$; $p=0,0004$). Аналогичная взаимосвязь выявлена между индексом десатураций и показателем депрессии ($\rho=0,371$; $p=0,0003$). В то же время минимальная сатурация кислорода демонстрировала отрицательную корреляцию с уровнем депрессивных расстройств ($\rho=-0,326$; $p=0,002$).

Показатели качества жизни по опроснику SF-36 также были связаны с выраженностью нарушений дыхания во сне. Так, увеличение ИАГ ассоциировалось со снижением физического компонента здоровья ($\rho=-0,281$; $p=0,007$), а индекс десатураций - с аналогичным снижением данного показателя ($\rho=-0,236$; $p=0,026$). Напротив, более высокие значения минимальной сатурации кислорода крови коррелировали с более высокими показателями физического компонента здоровья ($\rho=0,275$; $p=0,009$).

Полученные данные подчёркивают значимое влияние тяжести СОАС и степени ночной гипоксемии на субъективное восприятие физического состояния и психоэмоциональное благополучие пациентов.

При анализе взаимосвязей между показателями респираторной полиграфии и параметрами ВСП статистически значимых корреляций выявлено не было ($p>0,05$). Отсутствие достоверных линейных связей между показателями ИАГ, индексом десатураций и временными характеристиками ВСП может отражать сложный, нелинейный характер вегетативных нарушений при СОАС и влияние дополнительных факторов, включая длительность заболевания, медикаментозную терапию и индивидуальные особенности автономной регуляции.

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что выраженность СОАС и степень ночной гипоксемии ассоциируются с неблагоприятными изменениями суточного профиля АД, признаками структурно-функционального ремоделирования сердца, снижением качества жизни и увеличением выраженности депрессивных расстройств у пациентов с АГ. Отсутствие значимых корреляций с параметрами ВСР подчёркивает многофакторность и сложность механизмов автономной регуляции сердечной деятельности при СОАС.

Наиболее клинически значимыми в рамках настоящего исследования представляются взаимосвязи между показателями тяжести СОАС и ночными значениями АД, параметрами ремоделирования миокарда и показателями качества жизни, что подчёркивает системный характер влияния СОАС на течение АГ.

Полученные взаимосвязи следует рассматривать как ассоциативные и не предполагающие установления причинно-следственных зависимостей в рамках настоящего исследования, однако они дополняют результаты предыдущих подразделов главы 3 и подтверждают системный характер влияния СОАС на клиническое течение АГ.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ ОПРОСНИКОВ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И АЛГОРИТМ СКРИНИНГА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

4.1. Дизайн скринингового этапа и распределение пациентов по результатам опросников

С целью оценки диагностической эффективности скрининговых опросников СОАС у пациентов с АГ на начальном этапе исследования всем обследованным пациентам ($n = 130$) было проведено анкетирование с использованием трех широко применяемых и валидированных в клинической практике инструментов: Берлинского опросника, опросника STOP-Bang и шкалы сонливости Эпворта.

Выбор указанных опросников был обусловлен их частым использованием в научных исследованиях и клинической практике, а также упоминанием в действующих рекомендациях. В частности, шкала сонливости Эпворта рассматривается в клинических рекомендациях по лечению АГ и документах Европейского общества кардиологов в качестве инструмента оценки патологической сонливости, ассоциированной с СОАС [1,2]. Опросники STOP-Bang и Берлинский являются распространёнными инструментами скрининга риска СОАС [161], что послужило основанием для их включения в сравнительный анализ.

В качестве референсного метода диагностики использовалась респираторная полиграфия сна. Диагноз СОАС и его степень тяжести устанавливались на основании общепринятых критериев ($\text{ИАГ} \geq 5$ событий/час). По результатам полиграфии пациенты были разделены на две группы: с подтверждённым СОАС любой степени тяжести ($n = 90$) и без СОАС ($n = 40$). В группе пациентов с СОАС лёгкая степень была выявлена у 31 (34.4%) пациента, средняя - у 39 (43.3%) пациентов, тяжёлая - у 20 (22.2%) пациентов.

Распределение пациентов по уровням риска СОАС и выраженности дневной сонливости по данным изучаемых опросников представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Распределение пациентов по уровням риска СОАС по данным скрининговых опросников в зависимости от наличия и степени тяжести СОАС.

Опросник / Группа пациентов	Пациенты без СОАС (n = 40 (%))	СОАС, лёгкая степень (n = 31(%))	СОАС, средняя степень (n = 39 (%))	СОАС, тяжёлая степень (n = 20 (%))
Берлинский опросник				
Низкий риск	32 (80%)	3 (9,7%)	2 (5,1%)	1 (5%)
Высокий риск	8 (20%)	28 (90,3%)	37 (94,9%)	19 (95%)
Опросник STOP-Bang				
Низкий риск	21 (52,5%)	0	0	0
Средний риск	19 (47,5%)	27 (87,1%)	13 (33,3%)	1 (5%)
Высокий риск	0	4 (12,9%)	26 (66,7%)	19 (95%)
Шкала сонливости Эпворта				
Норма	9 (22,5%)	8 (25,8%)	18 (46,2%)	6 (30%)
Умеренная сонливость	17 (42,5%)	15 (48,4%)	13 (33,3%)	7 (35%)
Патологическая сонливость	14 (35%)	8 (25,8%)	8 (20,5%)	7 (35%)

По данным Берлинского опросника большинство пациентов с подтверждённым СОАС относились к категории высокого риска, тогда как среди пациентов без СОАС преобладала категория низкого риска. По результатам опросника STOP-Bang пациенты с подтверждённым СОАС преимущественно относились к категории среднего и высокого риска, при этом пациенты с низким риском СОАС по STOP-Bang в группе с подтверждённым заболеванием

отсутствовали. Шкала сонливости Эпворта позволяла распределить пациентов по категориям нормальной, умеренной и патологической дневной сонливости; при этом отмечалось перекрытие указанных категорий между группами пациентов с наличием и отсутствием СОАС.

Таким образом, уже на этапе описательного анализа распределения пациентов по результатам скрининговых опросников выявлялись различия в способности используемых инструментов стратифицировать риск СОАС у пациентов с АГ, что послужило основанием для последующего количественного анализа их диагностической эффективности.

4.2. Диагностическая эффективность скрининговых опросников в выявлении синдрома обструктивного апноэ сна

С целью количественной оценки диагностической эффективности скрининговых опросников был проведён их сравнительный анализ относительно референсного метода - респираторной полиграфии сна. Оценка выполнялась для выявления СОАС любой степени тяжести, что соответствует задачам первичного скрининга в амбулаторной практике у пациентов с АГ.

Положительным результатом скринингового тестирования считали следующие варианты:

- по Берлинскому опроснику - категория высокого риска;
- по опроснику STOP-Bang - средний или высокий риск СОАС при суммарной оценке ≥ 3 баллов;
- по шкале сонливости Эпворта - наличие патологически выраженной дневной сонливости.

Дополнительно проанализирована эффективность STOP-Bang при более строгом пороге (только «высокий риск», ≥ 5 баллов).

Для каждого опросника рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, а также общей диагностической точности. Доверительные интервалы для

чувствительности и специфичности определяли с использованием точного биномиального метода Клоппера-Пирсона. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Диагностическая эффективность скрининговых опросников для выявления СОАС

Показатель	Берлинский опросник (высокий риск)	STOP-Bang (порог ≥ 3)	STOP-Bang (порог ≥ 5)	Шкала сонливости Эпворта (патологическая сонливость)
Чувствительность, % (95% ДИ)	93.3 (86.1-97.5)	100.0 (96.0-100.0)	54.4 (43.7-64.9)	25.6 (16.9-35.8)
Специфичность, % (95% ДИ)	80.0 (64.4-90.9)	52.5 (43.0-62.0)	100.0 (91.2-100.0)	65.0 (48.3-79.4)
Положительная прогностическая ценность, %	91.3	82.57	100.0	62.16
Отрицательная прогностическая ценность, %	84.21	100.0	49.4	27.96
Диагностическая точность, %	89.23	85.38	68,5	37.69
Истинно положительные, n	84	90	49	23
Ложноотрицательные, n	6	0	41	67
Истинно отрицательные, n	32	21	40	26
Ложноположительные, n	8	19	0	14

Поскольку все пациенты, участвующие в исследовании, прошли скрининг с использованием всех трёх опросников, сравнение диагностической эффективности инструментов было выполнено с применением статистических методов для связанных выборок.

Сравнение чувствительности опросников проводили среди пациентов с подтверждённым СОАС (n=90), тогда как специфичность оценивали в группе пациентов, у которых по данным респираторной полиграфии признаки СОАС отсутствовали (n=40).

Проведение классического ROC-анализа с расчетом AUC было ограничено форматом полученных данных (категориальные, а не непрерывные баллы опросников). Поэтому для сравнительной оценки был применен более адекватный для данного дизайна метод парного сравнения диагностических показателей с помощью критерия Мак-Немара с поправкой Йетса, что соответствует современным стандартам анализа эффективности диагностических тестов при наличии одного референсного метода.

Таблица 4.3 – Парное сравнение чувствительности и специфичности скрининговых опросников (критерий Мак-Немара)

Сравниваемые опросники	Анализируемый показатель (группа)	χ^2 Мак-Немара	p
STOP-Bang (≥ 3) и Берлинский опросник	Чувствительность (СОАС+, n=90)	5,04	0,0248*
STOP-Bang (≥ 3) и Берлинский опросник	Специфичность (СОАС-, n=40)	10,23	0,0015**
STOP-Bang (≥ 3) и Шкала сонливости Эпворта	Чувствительность (СОАС+, n=90)	66,004	<0.0001***
STOP-Bang (≥ 3) и Шкала сонливости Эпворта	Специфичность (СОАС-, n=40)	1,35	0,245

Продолжение таблицы 4.3

Сравниваемые опросники	Анализируемый показатель (группа)	χ^2 Мак-Немара	p
Берлинский опросник и Шкала сонливости Эпворта	Чувствительность (СОАС+, n=90)	60,004	<0.0001***
Берлинский опросник и Шкала сонливости Эпворта	Специфичность (СОАС-, n=40)	2,51	0,112

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,0001$ по отношению к сравниваемому опроснику.

Статистический анализ выявил значимые различия между исследуемыми опросниками. Опросник STOP-Bang при пороговом значении ≥ 3 баллов продемонстрировал наибольшую чувствительность (100%), которая была статистически значимо выше по сравнению как со шкалой сонливости Эпворта (25,6%; $p < 0,0001$), так и с Берлинским опросником (93,3%; $p = 0,0248$).

При этом специфичность STOP-Bang составила 52,5%, что было ниже аналогичного показателя Берлинского опросника (80,0%; $p = 0,0015$). Полученные данные отражают известную закономерность диагностического тестирования: повышение чувствительности сопровождается снижением специфичности и увеличением числа ложноположительных результатов [242].

Использование более высокого порогового значения для STOP-Bang (≥ 5 баллов) приводило к увеличению специфичности до 100%, однако сопровождалось снижением чувствительности до 54,4%, что ограничивает применение данного порога для целей первичного скрининга. Полученные результаты позволяют рассматривать порог ≥ 3 баллов как наиболее целесообразный для выявления пациентов с высоким риском СОАС.

В целом опросник STOP-Bang продемонстрировал наиболее высокую чувствительность при сохранении приемлемой специфичности, что делает его эффективным инструментом первичного скрининга СОАС.

Берлинский опросник также показал высокие диагностические характеристики, сочетая чувствительность 93,3% и специфичность 80,0%. Несмотря на несколько более низкую чувствительность, по сравнению с STOP-Bang, его результаты свидетельствуют о хорошей способности выявлять пациентов с высоким риском СОАС.

Шкала сонливости Эпворта характеризовалась низкой чувствительностью (25,6%) при умеренной специфичности (65,0%), что указывает на высокую вероятность пропуска пациентов с СОАС при её использовании в качестве единственного инструмента скрининга в данной когорте больных.

4.3. Сравнительный анализ времени заполнения скрининговых опросников

Помимо диагностической точности, ключевым фактором внедрения скринингового инструмента в рутинную амбулаторную практику является его удобство, определяемое временем заполнения и простотой интерпретации.

В рамках исследования было зафиксировано время, необходимое для заполнения каждого опросника. Дальнейший анализ показателей проводился среди пациентов с подтверждённым СОАС (n=90). Такой подход был выбран осознанно и обусловлен задачами исследования, направленными на оценку практической применимости скрининговых инструментов именно в клинически значимой когорте пациентов, у которых выявление СОАС имеет непосредственные диагностические и терапевтические последствия. У пациентов с АГ без признаков СОАС анализ временных затрат не проводился с целью оптимизации дизайна исследования и предотвращения его избыточного усложнения.

В связи с ненормальным распределением показателей времени заполнения опросников результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки различий между тремя скрининговыми инструментами применяли непараметрический критерий Фридмана для связанных выборок. При

выявлении статистически значимых различий выполняли парные сравнения с использованием критерия Вилкоксона. Результаты представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Время заполнения скрининговых опросников у пациентов с АГ и подтверждённым СОАС (n = 90)

Опросник (n = 90)	Время заполнения, сек, Me [Q1; Q3]	Минимум– максимум, сек
STOP-Bang	79 [69; 89]	55–121
Берлинский опросник	600,5 [563,25; 645,0]	450–724
Шкала сонливости Эпворта	697,5 [658,25; 719,75]	602–900

Выявлено, что STOP-Bang заполнялся в 7-8 раз быстрее, чем берлинский опросник и Шкала сонливости Эпворт, что имеет критическое значение для условий ограниченного времени амбулаторного приема.

По результатам анализа выявлены статистически значимые различия во времени заполнения между всеми тремя опросниками. При парных сравнениях установлено, что опросник STOP-Bang заполнялся статистически значимо быстрее как по сравнению с Берлинским опросником, так и со шкалой сонливости Эпворта ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Кроме того, шкала сонливости Эпворта требовала статистически значимо большего времени заполнения по сравнению с Берлинским опросником ($p < 0,001$).

4.4. Оценка практической применимости опросников в амбулаторной практике

Полученные результаты позволяют провести дифференцированную оценку скрининговых инструментов СОАС в контексте амбулаторной кардиологической практики с ограниченным временным ресурсом на приеме врача.

Главным и клинически наиболее значимым результатом является абсолютная чувствительность (100%) опросника STOP-Bang с порогом ≥ 3 баллов

в исследуемой когорте пациентов с АГ. Данный показатель не только превосходит значения, полученные для других опросников, но и находится на верхней границе диапазона, описанного в мета-анализах (90-96% для популяций с высоким претестом) [165,243]. Столь высокая чувствительность в нашей выборке может быть объяснена особенностями патофизиологической связи АГ и СОАС, приводящей к большей выраженности общих клинических признаков (ожирение, храп, резистентность АД), учитываемых в опроснике. Важно, что чувствительность STOP-Bang была не только максимальной, но и статистически значимо превышала чувствительность Берлинского опросника ($p=0.0248$), что подчеркивает его более высокую эффективность в выявлении заболевания. С позиций доказательной медицины, этот параметр делает STOP-Bang идеальным «правилом исключения» (rule-out test) для скрининга. В условиях амбулаторного приема кардиолога, где цель первичного этапа - минимизировать риск пропуска заболевания, данное свойство является определяющим.

Парное сравнение также выявило статистически значимое отличие специфичности опросника STOP-Bang от Берлинского опросника (52.5% и 80.0%, $p=0.0015$). Однако, для скринингового инструмента, задачей которого является формирование группы риска для последующей инструментальной верификации, умеренная специфичность является допустимой. Более высокий процент ложноположительных результатов (19 из 40 пациентов без СОАС) в данном контексте представляется менее опасным, чем риск ложноотрицательного заключения (6 случаев для Берлинского опросника и 67 для Шкалы сонливости Эпворта среди 90 пациентов с СОАС).

Крайне низкая чувствительность шкалы Эпворта (25.6%) требует отдельного патогенетического обсуждения. Полученные данные убедительно демонстрируют, что субъективная дневная сонливость, оцениваемая по данной шкале, является ненадежным маркером СОАС у пациентов с АГ. Это согласуется с концепцией «фенотипа СОАС с минимальной сонливостью» (nonsleepy OSA phenotype), который ассоциирован с более высоким ССР, в том числе с резистентной АГ. Патогенетически это может быть связано с хронической

гиперактивацией симпатической нервной системы, нивелирующей ощущение сонливости [121]. Таким образом, несмотря на упоминание шкалы сонливости Эпворта в клинических рекомендациях по АГ, её использование в качестве самостоятельного скринингового инструмента у данной категории пациентов не может быть рекомендовано ввиду высокого риска ложноотрицательных результатов.

Практическое преимущество STOP-Bang, подтвержденное анализом временных затрат, невозможно переоценить. Затрачиваемое на его заполнение время (менее 2 минут) является минимальным и приемлемым даже в условиях высокозагруженного амбулаторного приема. Внедрение опросника STOP-Bang в рутинную практику не требует кардинальной реорганизации рабочего процесса врача.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях в удобстве применения анализируемых скрининговых инструментов в амбулаторной практике. Существенно меньшие временные затраты, необходимые для заполнения опросника STOP-Bang, в сочетании с его высокой диагностической чувствительностью подчёркивают его практическую целесообразность для использования в качестве инструмента первичного скрининга СОАС у пациентов с АГ.

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

Результаты настоящего исследования, включающие сравнительную оценку диагностической эффективности и удобства применения скрининговых опросников, позволили сформировать практико-ориентированный алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ в условиях амбулаторного приёма.

При разработке алгоритма учитывались следующие положения:

1. необходимость высокой чувствительности скринингового этапа с целью минимизации риска недовыявления СОАС;

2. ограниченные временные ресурсы амбулаторного приёма;
3. целесообразность использования простых и воспроизводимых инструментов первичной оценки риска с четкой маршрутизацией.

Предлагаемый практико-ориентированный алгоритм скрининга СОАС для условий амбулаторного приема кардиолога:

Шаг 1. На амбулаторном приёме у пациента с АГ проводится клиническая оценка наличия симптомов и факторов риска СОАС, включая храп, эпизоды остановок дыхания во сне по словам окружающих, ожирение, увеличение окружности шеи, а также резистентное течение АГ.

Шаг 2. Выполняется скрининг с использованием опросника STOP-Bang. При получении результата, соответствующего уровню риска, большему либо равному среднему, пациент расценивается как имеющий высокий риск наличия СОАС и подлежит направлению на инструментальную верификацию.

Шаг 3. При значении STOP-Bang ниже среднего уровня риска, но при наличии выраженных клинических подозрений на СОАС (ожирение, резистентная АГ, характерный анамнез сна), рекомендуется индивидуальное решение о проведении респираторной полиграфии сна либо дополнительное использование Берлинского опросника для уточнения риска.

Шаг 4. После подтверждения диагноза СОАС по данным инструментального обследования определяется степень тяжести заболевания, на основании которой формируется дальнейшая лечебно-диагностическая тактика в рамках патогенетического контроля АГ.

Таким образом, предложенный алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ основан на результатах собственного исследования и ориентирован на повышение выявляемости заболевания при минимальных временных затратах и сохранении высокой диагностической точности (Рисунок 4.1).

Использование опросника STOP-Bang в качестве ключевого инструмента первичного скрининга позволяет обеспечить оптимальный баланс между диагностической эффективностью и практической применимостью в условиях амбулаторной практики.

Следует отметить ограничения исследования. Когорта набрана на базе специализированного кардиологического стационара, что может ограничивать экстраполяцию результатов на общую популяцию первичного звена. Однако именно у пациентов с верифицированной АГ, особенно резистентной, выявление СОАС имеет наибольшую клиническую значимость. Тем не менее следует отметить, что предложенный алгоритм СОАС основан на результатах настоящего исследования и требует дальнейшей проспективной и внешней валидации для оценки его эффективности в различных клинических условиях

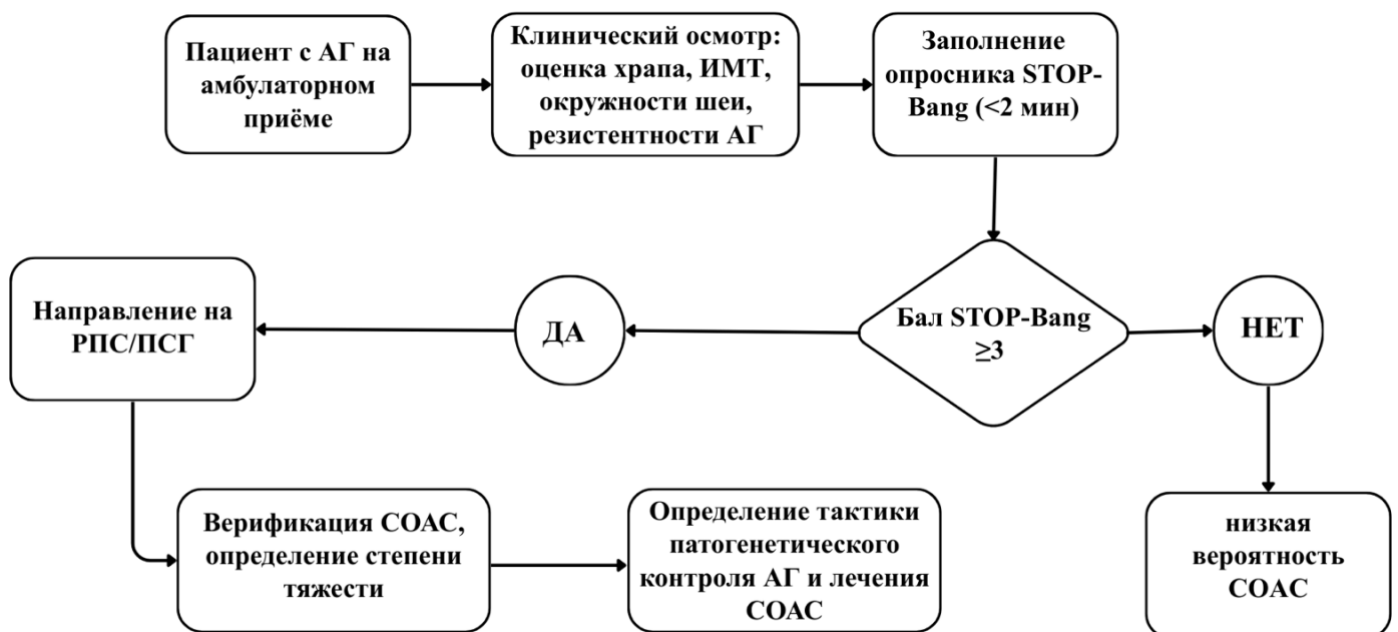


Рисунок 4.1 – Алгоритм скрининга синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике.

ГЛАВА 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

5.1. Оценка эффективности стартовых двухкомпонентных комбинаций антигипертензивной терапии

Пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, антропометрические показатели, исходные значения офисного АД, ЧСС и степень тяжести СОАС, что обеспечивало корректность последующего межгруппового сравнения. Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей в группах 1 и 2

Параметры	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Статистическая значимость
Возраст (года)	54,5 ±1,4	55,4±1,5	p=0,671
мужчины: женщины	23 (51,1%): 22 (48,9%)	21 (46,7%): 24 (53,3%)	p=0,834
ИМТ	30,8 ±0,7	29,6 ±0,3	p=0,107
Масса тела	90 (85; 99)	90 (88; 96)	p=0,692
Исходное офисное САД	160 (160; 165)	160 (160; 165)	p=0,436
Исходное офисное ДАД	95 (90;100)	95 (90;100)	p=0,619

Продолжение таблицы 5.1

Параметры	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Статистическая значимость
Исходная ЧСС	79,4 ± 0,7	78,8 ± 0,7	p= 0,591
СОАС ст. тяжести 1:2:3	16 (35,6%):	15(33,3%):	p= 1,0
	20 (44,4%):	19(42,2%):	p= 1,0
	9 (20%)	11 (24,4%)	p= 0,803

Примечание - Данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального.

В качестве стартовой антигипертензивной терапии в группе 1 применялась комбинация иАПФ и диуретика (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг), в группе 2 - комбинация иАПФ и БКК (периндоприл 10 мг и амлодипин 10 мг). Выбор указанных схем в максимальных дозах обусловлен их рекомендованным применением в качестве терапии «первого шага» при лечении АГ и возможным патогенетическим влиянием на ключевые механизмы повышения АД у пациентов с СОАС [1,2].

Через 4 недели применения стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика офисных показателей АД. Однако достижение целевых значений АД было зафиксировано лишь у 31 (34,4%) пациента, тогда как у 59 (65,6%) больных контроль АД на фоне двухкомпонентной терапии достигнут не был, что потребовало последующей коррекции лечебной стратегии.

В группе 1 целевых значений АД достигли 16 (35,5%) пациентов, в группе 2 - 15 (33,3%) пациентов. Статистически значимых различий между группами по доле пациентов, достигших целевого уровня АД, выявлено не было (p=1,0). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой антигипертензивной эффективности обеих стартовых комбинаций у пациентов с сочетанием АГ и СОАС при использовании их в качестве терапии «первого шага».

Для уточнения клинической эффективности и переносимости стартовых двухкомпонентных схем антигипертензивной терапии был проведён анализ динамики жалоб, показателей офисного АД и данных СМАД у пациентов, ответивших на лечение (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика жалоб у пациентов с АГ и СОАС, ответивших на стартовую двухкомпонентную антигипертензивную терапию

Жалобы, абс.число (%)	Группа 1 (ответившие), n=16		Группа 2 (ответившие), n=15	
	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
Головная боль	14(87,5%)	4 (25%) p=0,033*	15 (100%)	5 (33,3%) p=0,044*
Головокружение	9(56,3%)	3 (18,8%) p=0,148	8 (53,3%)	3 (20%) p=0,227
Шаткость при ходьбе	10 (62,5%)	2 (13,3%) p=0,043*	8 (53,3%)	1 (6,7%) p=0,045*
Сердцебиение	8(50%)	1 (6,25%) p=0,045*	5 (33,3%)	1 (6,7%) p=0,220
Тошнота	5(31,3%)	0 (0%) p=0,073	4 (26,7%)	0 (0%) p=0,133
Шум/ звон в ушах	10 (62,5%)	2 (12,5%) p=0,043*	8 (53,3%)	0 (0%) p=0,013*

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сравнение показателей в динамике продемонстрировало статистически значимое уменьшение частоты симптомов, ассоциированных с повышением АД, при использовании обеих стартовых схем антигипертензивной терапии. Наиболее выраженное снижение отмечалось в отношении головной боли ($p < 0,05$), ощущения сердцебиения ($p < 0,05$), шаткости при ходьбе и шума в ушах ($p < 0,05$).

В то же время ни одна из изучаемых стартовых схем антигипертензивной терапии не оказала статистически значимого влияния на выраженность жалоб, характерных для СОАС, таких как храп, эпизоды остановок дыхания во сне, дневная сонливость, хроническая усталость и сухость во рту по утрам. Данный факт подчёркивает, что медикаментозная антигипертензивная терапия, даже при достижении контроля АД, не оказывает существенного влияния на клинические проявления СОАС и не может рассматриваться в качестве метода коррекции дыхательных нарушений сна.

Следующим этапом был проведён анализ динамики показателей офисного АД и параметров СМАД у пациентов, достигших целевых значений АД на фоне стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии.

Таблица 5.3 – 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 из 45)		Группа 2 (n=15 из 45)		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***		

Продолжение таблицы 5.3

Показатели АД мм рт.ст.	Группа 1 (n=16 из 45)		Группа 2 (n=15 из 45)		p ₁
	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения	
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 СрАД	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 СрАД	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 СрАД	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 $M \pm m$ при нормальном распределении и в виде $Me (Q1; Q3)$ при распределении, отличном от нормального.

2 * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

3 p₁ – уровень статистической значимости различий между двумя группами.

Анализ показателей СМАД показал статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений систолического и диастолического АД в обеих группах. При межгрупповом сравнении достоверных различий по степени снижения большинства параметров СМАД выявлено не было, что свидетельствовало о сопоставимой эффективности изучаемых

стартовых схем антигипертензивной терапии в отношении контроля суточного профиля АД.

Вместе с тем у пациентов группы 1, получавших комбинацию иАПФ и диуретика, отмечалось более выраженное снижение показателей диастолического АД [134], включая среднесуточные, дневные и ночные значения. Данное наблюдение может быть связано с особенностями патогенеза АГ у пациентов с СОАС, для которых характерны преимущественно повышения диастолического АД [191,244], а также с возможным влиянием диуретической терапии на перераспределение жидкости и снижение нагрузки на сосудистое русло. Следует подчеркнуть, что данное предположение носит гипотетический характер и требует дальнейшего подтверждения.

В свою очередь, у пациентов группы 2, получавших комбинацию иАПФ и БКК, было зафиксировано статистически значимое снижение ночных показателей систолического АД, что имеет клиническое значение с точки зрения снижения общего ССР у пациентов с нарушенным суточным профилем АД [134].

Анализ степени тяжести СОАС у пациентов, достигших целевых значений АД на фоне стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии, показал, что контроль АД в обеих группах чаще достигался при лёгком и умеренном течении заболевания.

Среди пациентов, достигших целевых значений АД на фоне стартовой двухкомпонентной терапии, в группе 1 СОАС 1 степени диагностирован у 13 (81,2%) человек, СОАС 2 степени - у 3 (18,8%); в группе 2 соответствующие показатели составили 11 (73,3%) и 4 (26,7%) пациента соответственно. Случаев достижения целевых значений АД у пациентов с тяжёлой степенью СОАС на фоне стартовой двухкомпонентной терапии в обеих группах не зарегистрировано.

В группе пациентов, не достигших целевых значений АД, преобладали больные со средней и тяжёлой степенью СОАС. Доля пациентов с СОАС 2–3 степени составила 89,7% в группе 1 и 86,7% в группе 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии снижается по мере

увеличения тяжести СОАС. У пациентов с СОАС 2–3 степени назначение стандартной двухкомпонентной антигипертензивной терапии «первого шага» зачастую оказывается недостаточным для достижения контроля АД и требует применения более интенсивных лечебных стратегий.

Вместе с тем полученные результаты свидетельствовали о целесообразности рассмотрения стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии в качестве возможного варианта достижения контроля АД у пациентов с СОАС 1 степени тяжести.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать относительно небольшое число включённых пациентов, что ограничивает возможности их экстраполяции на более широкую популяцию больных. Дальнейшие исследования с большим объёмом выборки позволят уточнить полученные данные и определить наиболее эффективные подходы к контролю АД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

5.2. Оценка клинической эффективности различных стратегий усиления антигипертензивной терапии

По завершении первого этапа исследования 31 пациент, достигший целевых уровней АД на фоне стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии, был исключён из дальнейшего анализа в рамках оценки стратегий усиления антигипертензивной терапии. В последующее исследование были включены 59 пациентов, у которых контроль АГ на фоне терапии «первого шага» достигнут не был.

Для сравнения эффективности различных подходов к лечению пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени тяжести СОАС. В группе 3 применялась трёхкомпонентная антигипертензивная терапия, включавшая иАПФ (периндоприл 10 мг), БКК (амлодипин 10 мг) и диуретик (индапамид 2,5 мг). В группе 4 пациенты продолжали ранее назначенную двухкомпонентную антигипертензивную терапию, дополненную

СРАР-терапией с продолжительностью использования не менее 4,5 часов за ночь не менее 5 дней в неделю.

Через 4 недели лечения оценены изменения клинической симптоматики, показателей офисного АД и параметров СМАД.

5.2.1. Анализ динамики клинических жалоб

В обеих группах наблюдалась положительная динамика клинических симптомов, наиболее часто сопровождающих повышение АД, включая головную боль, головокружение, сердцебиение, тошноту и шум в голове (Таблица 5.4). Однако статистически значимых различий при сравнении абсолютной частоты жалоб до и после лечения не установлено ($p>0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности обеих терапевтических стратегий в отношении контроля симптомов, связанных с АГ. Следует отметить, что аналогичный клинический эффект в группе 4 был достигнут при использовании двух антигипертензивных препаратов в сочетании с СРАР-терапией.

Таблица 5.4 – Динамика клинических жалоб у пациентов с сочетанием АГ и СОАС на фоне различных стратегий усиления антигипертензивной терапии

Жалобы	Группа 3 (n=31)			Группа 4 (n=28)		
	До терапии	На фоне терапии	p	До терапии	На фоне терапии	p
Головная боль	27 (87,1%)	15 (48,4%)	p=0,0011 **	24 (85,7%)	5 (17,9%)	p=0,0008 **
Головокружение	26 (83,8%)	8 (25,8%)	p=0,0036 **	25 (89,3%)	10 (35,7%)	p=0,0180 *

Продолжение таблицы 5.4

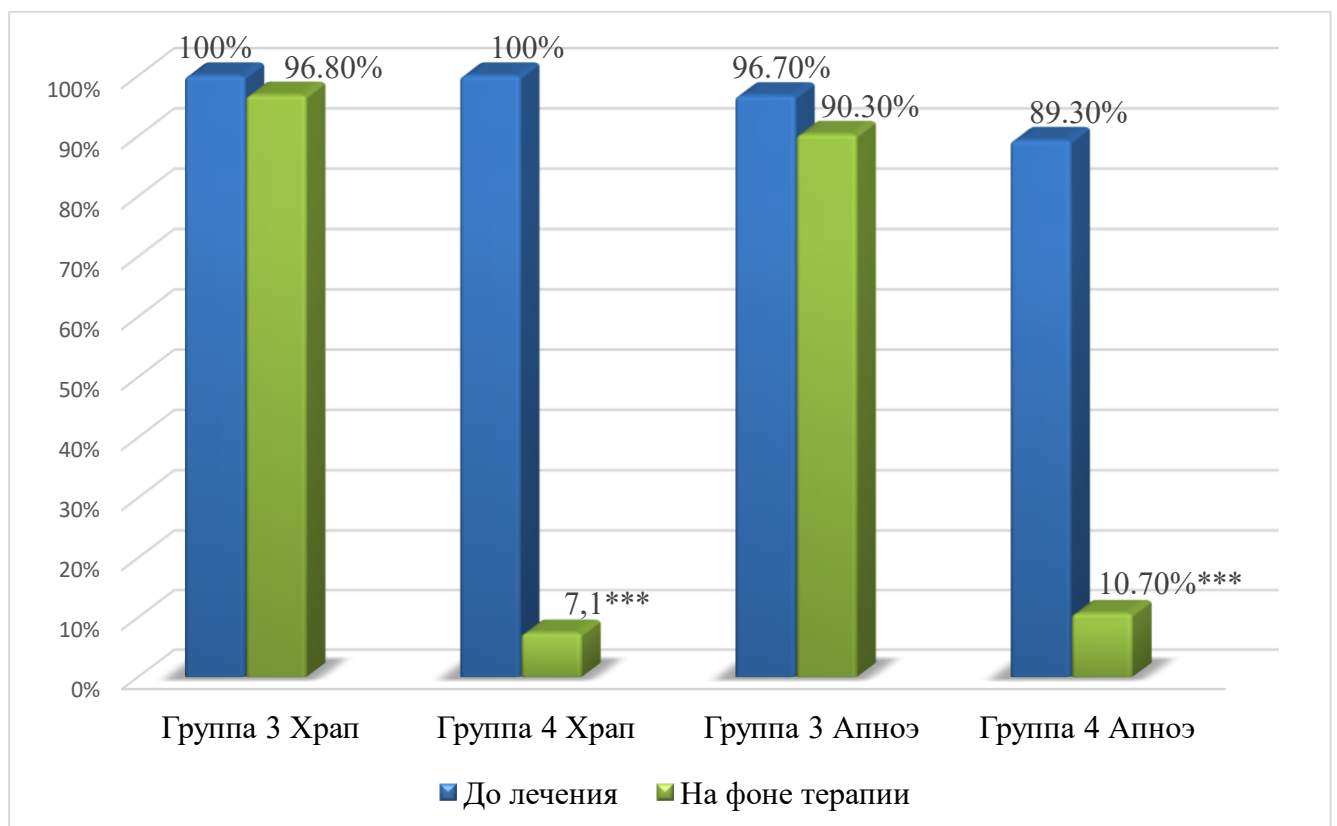
Жалобы	Группа 3 (n=31)			Группа 4 (n=28)		
	До терапии	На фоне терапии	p	До терапии	На фоне терапии	p
Сердцебиение	28 (90,3%)	4 (12,9%)	p< 0,001 ***	20 (71,4%)	2 (7,1%)	p=0,0003 ***
Тошнота	16 (51,6%)	0	p=0,0002 ***	15 (53,6%)	0	p=0,0003 ***
Шум в голове/звон в ушах	25 (80,6%)	6 (19,4%)	p=0,0012 **	21 (75%)	6 (21,4%)	p=0,0071 **
Общая слабость	27 (87,1%)	15 (48,4%)	p=0,0896	27 (96,4%)	3 (10,7%)	p<0,0001 ***
Храп	31 (100%)	30 (96,8%)	p=1,0000	28 (100%)	2 (7,1%)	p<0,0001 ***
Остановки дыхания во сне	30 (96,7%)	28 (90,3%)	p=0,8955	25 (89,3%)	3 (10,7%)	p=0,0001 ***
Дневная сонливость	30 (96,8%)	27 (87,1%)	p=1,0000	27 (96,4%)	4 (14,3%)	p=0,0001 ***
Хроническая усталость	24 (77,4%)	25 (80,6%)	p=1,0000	26 (92,9%)	7 (25%)	p=0,0017 ***
Сухость во рту по утрам	30 (96,8%)	30 (96,8%)	p=0,8973	27 (96,4%)	0	p<0,0001 ****
Пробуждение ото сна с чувством удушья	17 (54,8%)	15 (48,4%)	p=0,8597	14 (50%)	2 (7,1%)	p=0,0060 **

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по отношению к первичным данным.

При анализе жалоб, характерных для СОАС, выявлены принципиальные различия между изучаемыми стратегиями. У пациентов группы 3 интенсификация медикаментозной антигипертензивной терапии не сопровождалась значимыми изменениями симптомов СОАС (p>0,05). Частота храпа, эпизодов остановок

дыхания во сне, дневной сонливости, хронической усталости и пробуждений с чувством удушья оставалась сопоставимой с исходными значениями.

Включение СРАР-терапии в схему лечения пациентов группы 4 ассоциировалось со статистически значимым уменьшением выраженности основных клинических проявлений СОАС ($p < 0,01-0,001$). Это свидетельствовало о том, что медикаментозная коррекция АГ сама по себе не оказывала существенного влияния на симптомы нарушений дыхания во сне, тогда как их регресс напрямую связан с устранением респираторных нарушений (Рисунок 5.1).



Примечание – *** – $p < 0,001$ по отношению к первичным данным.

Рисунок 5.1 – Динамика жалоб на храп и остановки дыхания во сне у пациентов с сочетанием АГ и СОАС через 4 недели применения различных стратегий лечения

Таким образом, обе стратегии лечения оказывали сопоставимое влияние на клинические проявления АГ, однако положительная динамика симптомов СОАС отмечалась только при использовании СРАР-терапии.

5.2.2. Динамика показателей офисного артериального давления

Изучение динамики показателей офисного систолического и диастолического АД показало статистически значимое снижение их значений в обеих группах через четыре недели от начала лечения (Таблица 5.5). В группе 3 целевых уровней АД не достигли 2 пациента, в группе 4 - 3 пациента.

Таблица 5.5 – Показатели офисного артериального давления у пациентов с сочетанием АГ и СОАС до и после применения различных стратегий усиления антигипертензивной терапии

Показатели офисного АД	Группа 3 (n=31), Me (Q ₁ ;Q ₃)		Группа 4 (n=28), Me (Q ₁ ;Q ₃)	
	До терапии	На фоне терапии	До терапии	На фоне терапии
САД мм рт.ст.	160 (160;165)	135(120;140) *** p<0,001	160 (160;165)	135(131,5;140,0) *** p<0,001
ДАД мм рт.ст.	100 (95;100)	80 (75;89)*** p<0,001	97,5 (90;100)	85 (80;85)*** p<0,001

Примечание – *** – p<0,001 по отношению к первичным данным.

Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий по степени снижения офисного АД ($p>0,05$), что позволило рассматривать трёхкомпонентную антигипертензивную терапию и сочетание двухкомпонентной терапии с СРАР-терапией как сопоставимые подходы к контролю офисного АД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Таким образом, добавление СРАР-терапии к двухкомпонентной антигипертензивной терапии обеспечивало достижение сопоставимого уровня контроля офисного АД по сравнению с медикаментозной интенсификацией до трёхкомпонентной схемы, при меньшем количестве назначаемых антигипертензивных препаратов.

5.3. Оценка влияния изучаемых стратегий усиления антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления

С целью углублённой оценки эффективности различных стратегий усиления антигипертензивной терапии у пациентов с сочетанием АГ и СОАС был проведён анализ показателей СМАД, включая параметры ЧСС, суточного индекса, индекса нагрузки давления, вариабельности АД и скорости утреннего подъёма артериального давления).

5.3.1. Анализ циркадного профиля артериального давления и частоты сердечных сокращений

При анализе циркадного индекса АД статистически значимых изменений на фоне проводимой терапии в обеих группах выявлено не было ($p>0,05$), что указывает на относительную устойчивость суточного профиля АД в течение краткосрочного периода наблюдения.

В то же время при оценке динамики показателей ЧСС по данным СМАД выявлены различия между изучаемыми группами.

Таблица 5.6 – Динамика показателей частоты сердечных сокращений у пациентов с сочетанием АГ и СОАС через 4 недели лечения (по данным СМАД)

Показатели СМАД, уд/мин	Группа 3 (n=31), $M \pm m^1$			Группа 4 (n=28), $M \pm m^1$		
	До терапии	На фоне терапии	p	До терапии	На фоне терапии	p
СутСрЧСС	70,77 $\pm$ 2,21	69,74 $\pm$ 1,89	p=0,53	74,43 $\pm$ 2,19	69,21 $\pm$ 1,68	p=0,02 *
ДнСрЧСС	73,97 $\pm$ 2,51	73,35 $\pm$ 2,01	p=0,75	78,14 $\pm$ 2,31	73,04 $\pm$ 1,88	p=0,03 *
НочСрЧСС	65,81 $\pm$ 2,01	63,00 $\pm$ 1,66	p=0,07	66,75 $\pm$ 2,15	62,04 $\pm$ 1,34	p=0,02 *

Примечание – * – $p<0,05$ по отношению к первичным данным.

У пациентов группы 4, получавших сочетание двухкомпонентной антигипертензивной терапии и СРАР-терапии, отмечалось статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений ЧСС ($p < 0,05$). В группе 3, где применялась трёхкомпонентная медикаментозная антигипертензивная терапия, достоверной динамики указанных показателей выявлено не было ($p > 0,05$).

Выявленные различия могут быть связаны с уменьшением эпизодов дыхательных коллапсов и ассоциированной симпатической активации на фоне СРАР-терапии, что способствует нормализации вегетативного баланса и снижению ЧСС у пациентов с СОАС [236]. Данное наблюдение имеет клиническое значение, учитывая роль повышенной ЧСС (выше 80 ударов в минуту), как независимого фактора ССР у больных с АГ [1,2].

5.3.2. Анализ суточных показателей артериального давления

Оценка динамики показателей систолического, диастолического и среднего АД по данным СМАД показала, что в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечалось статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД ($p < 0,001$).

На старте исследования у пациентов группы 3 ($n=31$) было зарегистрировано среднее суточное САД $137,54 \pm 1,48$ мм рт. ст. Через 4 недели на фоне лечения этот показатель снизился до $120 \pm 1,48$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среднее дневное САД до терапии составляло $137,23 \pm 1,83$ мм рт. ст., а ночное среднее САД — $138,48 \pm 2,01$ мм рт. ст., через 4 недели лечения эти цифры составили $121,97 \pm 1,89$ мм рт. ст. и $115,03 \pm 2,25$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей) (Рисунок 5.2.).

Также выявлены статистически значимые отличия по динамике снижения показателей ДАД: среднее суточное ДАД до терапии составляло $81,93 \pm 1,43$ мм рт. ст., среднее дневное ДАД — $83,48 \pm 1,57$ мм рт. ст., среднее ночное ДАД — $78,55 \pm 1,53$ мм рт. ст. На фоне терапии через 4 недели эти показатели снизились

до $72,84 \pm 1,19$ мм рт. ст., $74,26 \pm 1,31$ мм рт. ст. и $69,90 \pm 1,26$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для всех показателей). Также через 4 недели лечения было зафиксировано снижение среднего суточного среднего АД (СрАД) с $99,84 \pm 1,27$ мм рт. ст. до $88,29 \pm 1,33$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среднее дневное СрАД уменьшилось с $101,16 \pm 1,83$ мм рт. ст. до $89,97 \pm 1,89$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а ночное СрАД — с $96,87 \pm 1,42$ мм рт. ст. до $84,80 \pm 1,50$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

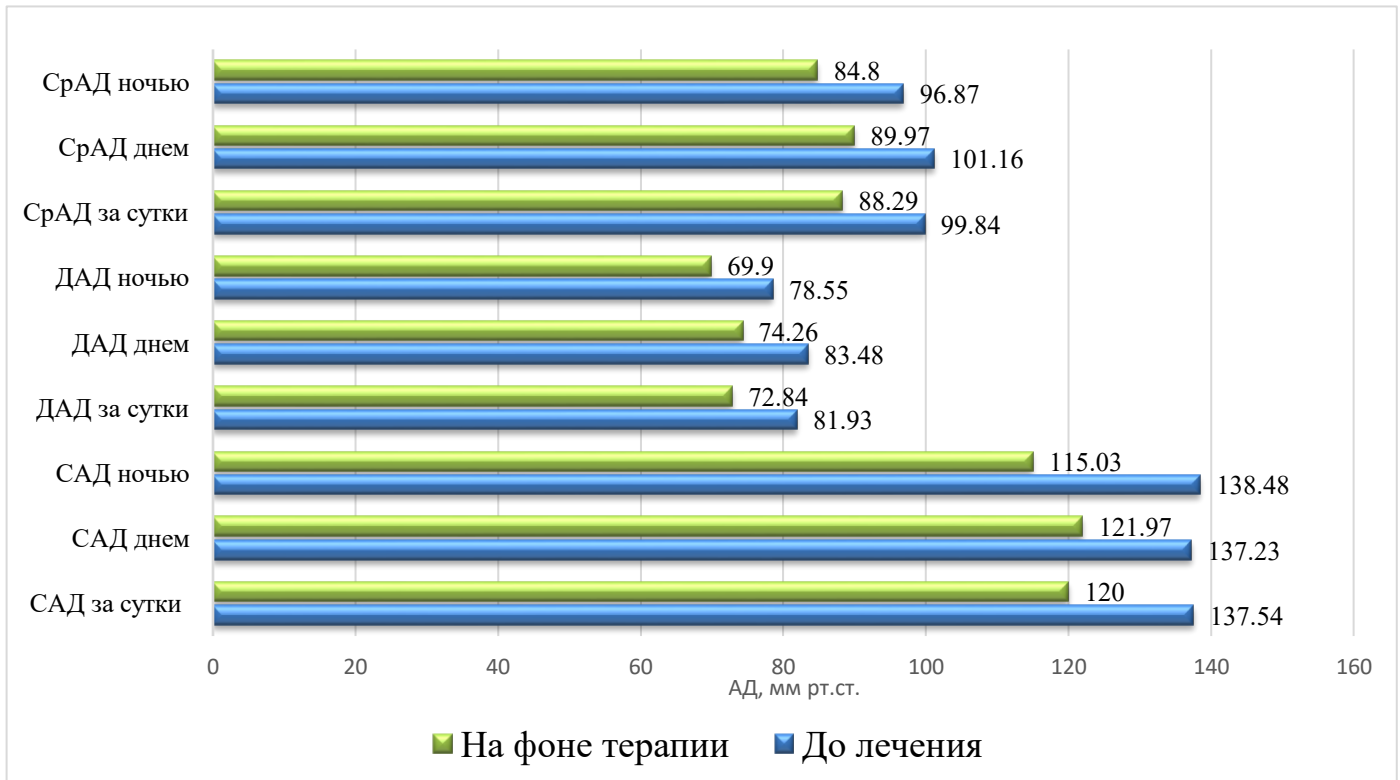


Рисунок 5.2 – Динамика показателей СМАД у пациентов группы 3 через 4 недели от начала трёхкомпонентной антигипертензивной терапии

Применение СРАР-терапии в сочетании с двухкомпонентной антигипертензивной терапией в группе 4 ($n=28$) также способствовало статистически значимому снижению показателей СрАД, САД и ДАД у пациентов спустя 4 недели лечения. В начале исследования среднее суточное САД пациентов составляло $143,07 \pm 1,72$ мм рт. ст. На фоне терапии этот показатель снизился до $125,57 \pm 1,59$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среднее дневное САД до лечения составляло $142,07 \pm 2,16$ мм рт. ст., а ночное среднее САД - $140,82 \pm 2,86$ мм рт.

ст. После 4 недель терапии эти цифры снизились до $128,57 \pm 1,57$ мм рт. ст. и $120,03 \pm 2,14$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Также определены статистически значимые изменения по динамике снижения ДАД: среднее суточное ДАД до лечения было $85,32 \pm 1,57$ мм рт. ст., среднее дневное ДАД — $86,32 \pm 1,79$ мм рт. ст., среднее ночное — $81,71 \pm 1,94$ мм рт. ст. После 4 недель терапии показатели изменились на $74,75 \pm 1,32$ мм рт. ст., $77,25 \pm 1,29$ мм рт. ст. и $69,11 \pm 1,18$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для всех случаев). Также было зафиксировано снижение среднего суточного СрАД с $103,25 \pm 1,68$ мм рт. ст. до $92,35 \pm 1,45$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего дневного СрАД - с $104,82 \pm 1,84$ мм рт. ст. до $95,00 \pm 1,50$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднего ночного СрАД - с $100,18 \pm 2,27$ мм рт. ст. до $87,11 \pm 1,73$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

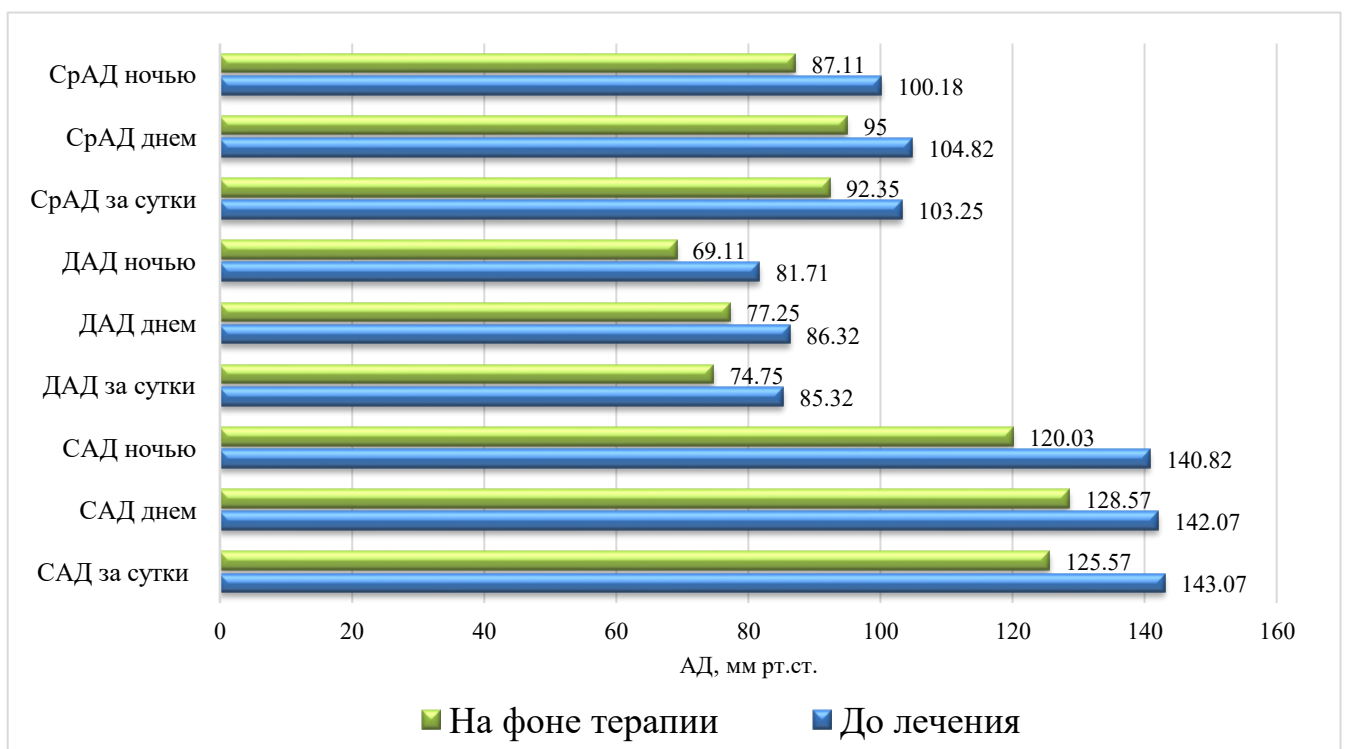


Рисунок 5.3 – Динамика показателей СМАД у пациентов группы 4 через 4 недели лечения сочетанием двухкомпонентной антигипертензивной терапии и СРАР-терапии

При межгрупповом сравнении степени снижения показателей АД статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$), что указывает на

сопоставимую эффективность обеих стратегий в отношении контроля абсолютных значений суточного АД.

5.3.3. Анализ суточного индекса и ночной вариабельности артериального давления

Коррекция нарушенного суточного профиля АД отмечалась преимущественно в группе пациентов, получавших СРАР-терапию. Через 4 недели наблюдения значения суточного индекса САД, ДАД и среднего АД в группе 4 статистически значимо увеличились ($p < 0,05$), тогда как в группе 3 существенной динамики данных показателей не зарегистрировано.

Так, до начала лечения в группе 4 тип суточного профиля «night-peaker» был зарегистрирован у 11 (39,3%) пациентов, тогда как после 4 недель терапии его частота снизилась до 1 (3,6%) случая ($p < 0,01$). Данная коррекция ночной вариабельности АД имеет существенное клиническое значение, поскольку нарушения суточного профиля АД ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений в ночные и ранние утренние часы [2, 103,206].

5.3.4. Анализ индексов нагрузки артериального давления

Анализ показателей индекса нагрузки АД показал статистически значимое снижение как систолического, так и диастолического индекса нагрузки в обеих группах ($p < 0,001$). При сравнении динамики индекса нагрузки между группами статистически значимых различий по степени его снижения не выявлено ($p > 0,05$). Полученные результаты указывают на сопоставимое уменьшение продолжительности периода превышения целевых значений АД при использовании изучаемых стратегий усиления антигипертензивной терапии (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Динамика показателей индекса нагрузки артериального давления у пациентов с сочетанием АГ и СОАС через 4 недели лечения

Данные ИНД, %	Группа 3 (n=31), Ме (Q ₁ ;Q ₃)			Группа 4 (n=28), Ме (Q ₁ ;Q ₃)		
	До терапии	На фоне терапии	p	До терапии	На фоне терапии	p
ИНСАД за сутки	50 (41;69)	15 (6;30)	p<0,001 ***	66 (42,5;88,5)	22 (10,0;50,5)	p<0,001 ***
ИНСАД дневной	41 (33;57)	10 (4;22)	p<0,001 ***	56 (27;76)	20 (5,5;37,5)	p<0,001 ***
ИНСАД ночной	87 (59;100)	25 (0;66)	p<0,001 ***	89 (68,5;100,0)	50 (13;75)	p<0,001 ***
ИНДАД за сутки	31 (20;52)	4 (0;19)	p<0,001 ***	37,5 (18,5;64,5)	10 (1,5;26,5)	p<0,001 ***
ИНДАД дневной	28 (8;44)	3 (0;16)	p<0,001 ***	37 (7,0;58,5)	8,5 (0,0; 20,0)	p<0,001 ***
ИНДАД ночной	54 (22;63)	9 (0;33)	p<0,001 ***	37,5 (18,0; 65,5)	11,5 (0,0; 22,0)	p<0,001 ***
ИНСрАД за сутки	37 (26;54)	7 (2; 25)	p<0,001 ***	52,5 (27,5;77,0)	13 (3,5;39,5)	p<0,001 ***
ИНСрАД дневной	33 (13;50)	6 (0;16)	p<0,001 ***	50 (18,5;71,5)	11 (2,0; 30,0)	p<0,001 ***
ИНСрАД ночной	58 (26;81)	9 (0;40)	p<0,001 ***	61 (43,0; 84,5)	21,5 (0,0; 50)	p<0,001 ***

Примечание – *** – p<0,001 по отношению к первичным данным.

5.3.5 Вариабельность артериального давления и скорость утреннего подъёма

На следующем этапе анализа СМАД оценивалась динамика показателей вариабельности АД и скорости утреннего подъема на фоне изучаемых стратегий контроля АД у пациентов с СОАС (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Динамика показателей вариабельности артериального давления и скорости утреннего подъёма АД у пациентов с АГ и СОАС через 4 недели лечения

Показатели ВАР мм рт.ст.	Группа 3 (n=31), Me (Q ₁ ;Q ₃) или M±m			Группа 4 (n=28), Me (Q ₁ ;Q ₃) или M±m		
	До терапии	На фоне терапии	p	До терапии	На фоне терапии	p
ВАР САД суточная	15,42±0,8	14,16±0,9	p=0,269	16,0 (13,0;19,0)	13,5 (10,0;16,5)	p=0,003 **
ВАР САД дневная	15 (11;19)	12 (10;18)	p=0,249	14,5 (12,5;19,0)	12,05 (10,6;15,0)	p=0,013 *
ВАР САД ночная	12 (9;15)	10 (8;14)	p=0,198	13,0 (10,1;16,3)	12 (8,3; 15,0)	p=0,048 *
ВАР ДАД суточная	11,22±0,6	9,67±0,68	p=0,084	12,18±0,9	9,75±0,5	p=0,003 **
ВАР ДАД дневная	11,62±0,7	8,65±0,7	p=0,001 **	11,04±1,0	9,09±0,6	p=0,041 *
ВАР ДАД ночная	8,0 (6,0;11,0)	8,0 (5,0; 9,8)	p=0,399	8,5 (6,0;13,5)	7,9 (5,4;9,9)	p=0,012 *
ВАР СрАД суточная	11,58±0,6	10,73±0,7	p=0,336	12,85±0,9	11,01±0,6	p=0,014 *
ВАР СрАД дневная	11,91±0,6	9,98±0,7	p=0,015 *	11,84±1,0	10,19±0,7	p=0,109
ВАР СрАД ночная	9,33±0,7	9,18±0,9	p=0,892	10,62±1,0	9,19±0,8	p=0,091
СУП САД, мм рт. ст./час	25,4 (10,9;38)	11,7 (6,2;25,5)	p < 0,001 ***	26,2 (16,8;39,3)	12,9 (9,5;21,2)	p < 0,001 ***
СУП ДАД, мм рт. ст./час	14,7 (6,8;25,7)	5,7 (3,2;14,1)	p < 0,001 ***	18,5 (10,5;27,3)	9,8 (5,6;18,9)	p < 0,001 ***

Примечания

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

2 * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по отношению к первичным данным.

При анализе показателей вариабельности АД выявлено статистически значимое преимущество коррекции ВАР АД в группе 4, где пациенты получали сочетание двухкомпонентной антигипертензивной терапии и СРАР-терапии. В данной группе отмечалось достоверное снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей вариабельности САД и ДАД, а также суточной вариабельности среднего АД ($p < 0,05-0,01$).

У пациентов группы 3 улучшение показателей вариабельности АД было менее выраженным и касалось главным образом дневной вариабельности диастолического и среднего АД. Это могло свидетельствовать о том, что медикаментозное усиление антигипертензивной терапии оказывало ограниченное влияние на нарушения вегетативной регуляции, характерные для пациентов с СОАС.

Скорость утреннего подъёма как систолического, так и диастолического АД статистически значимо снижалась в обеих группах ($p < 0,001$), что имело важное клиническое значение, учитывая ассоциацию повышенной СУП с риском развития инсульта и инфаркта миокарда в утренние часы [103].

Таким образом, результаты анализа СМАД показали, что обе стратегии усиления антигипертензивной терапии обеспечивают эффективный контроль абсолютных значений АД в течение суток. Включение СРАР-терапии в схему лечения оказывало дополнительное благоприятное влияние на показатели ЧСС, суточный профиль АД и вариабельность АД, что отражало более выраженную коррекцию патогенетических механизмов, связанных с симпатической гиперактивацией и ночной гипоксемией у пациентов с СОАС.

5.4. Оценка влияния изучаемых терапевтических стратегий на показатели качества жизни и степень выраженности депрессивных расстройств

Клиническая эффективность исследуемых стратегий лечения оценивалась по изменениям показателей качества жизни и выраженности депрессивных расстройств через 4 недели после начала терапии.

Оценка качества жизни осуществлялась с использованием универсального опросника SF-36, позволяющего охарактеризовать физический и психический компоненты здоровья. Выраженность депрессивной симптоматики определяли с использованием шкалы депрессии Бека.

5.4.1 Анализ динамики показателей качества жизни

У пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии было отмечено статистически значимое улучшение показателей качества жизни, отражающих как физическое, так и психоэмоциональное состояние.

В группе 3, где пациенты получали трёхкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую периндоприл, индапамид и амлодипин, до начала лечения среднее значение показателя физического функционирования составляло $49,2 \pm 3,2$ балла, тогда как через 4 недели терапии данный показатель увеличился до $62,0 \pm 3,9$ балла ($p < 0,01$). Медианное значение показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, возросло с 28 (0; 68) до 75 (23; 92) баллов ($p < 0,001$). На фоне проводимой терапии также отмечено статистически значимое улучшение по шкале интенсивности болевого синдрома: средний показатель увеличился с $58,3 \pm 4,4$ до $76,5 \pm 2,7$ балла ($p < 0,001$).

Показатель общего состояния здоровья повысился с $38,2 \pm 3,5$ до $43,1 \pm 2,9$ балла ($p < 0,05$). Среднее значение показателя жизненной активности увеличилось с $41,3 \pm 3,5$ до $52,1 \pm 3,6$ балла ($p < 0,01$). Медиана баллов по шкале социального функционирования возросла с 59,5 (50; 76) до 63,6 (51; 88,5) балла ($p < 0,01$). Показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, увеличился с медианного значения 34,9 (1; 65,7) до 67,3 (33,4; 100) балла ($p < 0,001$). Средний показатель психического здоровья повысился с $53,4 \pm 3,8$ до $61,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,01$).

Кроме того, на фоне трёхкомпонентной антигипертензивной терапии были зафиксированы статистически значимые изменения интегральных показателей качества жизни. Физический компонент здоровья увеличился с $38,3 \pm 1,4$ до $43,7 \pm$

1,3 балла, а психический компонент здоровья — с $40,7 \pm 1,8$ до $46,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,05$ для обоих показателей).

В группе 4, где пациенты получали комбинацию двухкомпонентной антигипертензивной терапии и терапии с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях, также были выявлены выраженные положительные изменения по всем основным шкалам опросника SF-36. Среднее значение показателя физического функционирования увеличилось с $48,7 \pm 3,4$ до $67,2 \pm 3,1$ балла ($p < 0,001$). Медиана показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, возросла с 26 (0; 52) до 74 (23; 98) баллов ($p < 0,001$).

Средний показатель интенсивности болевого синдрома увеличился с $53,2 \pm 3,7$ до $78,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,001$), а показатель общего состояния здоровья - с $39,6 \pm 3,2$ до $49,7 \pm 2,7$ балла ($p < 0,01$). Показатель жизненной активности до начала лечения составлял $38,2 \pm 3,1$ балла, а через 4 недели терапии увеличился до $49,8 \pm 2,9$ балла ($p < 0,01$). Медианное значение показателя социального функционирования изменилось с 51 (50; 61,3) до 62,7 (61; 74,5) балла ($p < 0,01$). Показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, возрос с медианного значения 33,3 (0; 65,4) до 100 (33; 100) баллов ($p < 0,001$).

Средний показатель психического здоровья в данной группе увеличился с $51,2 \pm 3,2$ до $64,1 \pm 2,5$ балла ($p < 0,01$). Интегральные показатели физического и психического компонентов здоровья после проведённого лечения возросли с $38,9 \pm 1,6$ до $49,8 \pm 1,4$ балла ($p < 0,001$) и с $37,7 \pm 1,7$ до $54,5 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$) соответственно.

Через 4 недели лечения в обеих группах отмечена положительная динамика большинства показателей качества жизни. Улучшение было статистически значимым как при применении трёхкомпонентной антигипертензивной терапии, так и при сочетании двухкомпонентной антигипертензивной терапии с СРАР-терапией ($p < 0,05$).

При этом выявлены различия в характере и направленности полученного клинического эффекта. В обеих группах улучшение показателей физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и уменьшение выраженности болевого синдрома отражали влияние достижения контроля АД на общее соматическое состояние пациентов. Данные изменения носили статистически значимый характер и были сопоставимы по направленности в обеих группах ($p < 0,05$).

Вместе с тем включение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях в схему лечения ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой показателей, отражающих психоэмоциональное состояние и социальную активность пациентов. У пациентов группы 4 положительная динамика качества жизни в большей степени затрагивала показатели жизненной активности, социального взаимодействия, эмоционального функционирования и психического здоровья. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении интегрального показателя психического компонента здоровья.

Выявленные различия могут быть связаны с воздействием СРАР-терапии на ключевые механизмы, лежащие в основе нарушений дыхания во сне, включая уменьшение фрагментации сна, выраженности ночной гипоксемии и симпатической гиперактивации. Это, в свою очередь, может способствовать улучшению эмоционального состояния и субъективной оценки качества жизни пациентов с СОАС [241].

Таким образом, результаты межгруппового анализа свидетельствовали о том, что контроль АД является необходимым условием улучшения физического компонента качества жизни у пациентов с сочетанием АГ и СОАС, тогда как включение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях обеспечивает дополнительное преимущество в отношении психоэмоциональных аспектов качества жизни.

5.4.2. Анализ выраженности депрессивных расстройств

Оценка степени выраженности депрессивных расстройств показала, что в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечалось статистически значимое снижение выраженности депрессии. Результаты представлены на рисунке 5.4 и рисунке 5.5.

В группе 3 на фоне трёхкомпонентной антигипертензивной терапии было зафиксировано статистически значимое уменьшение степени выраженности депрессивных расстройств по шкале Бека ($p < 0,05$).

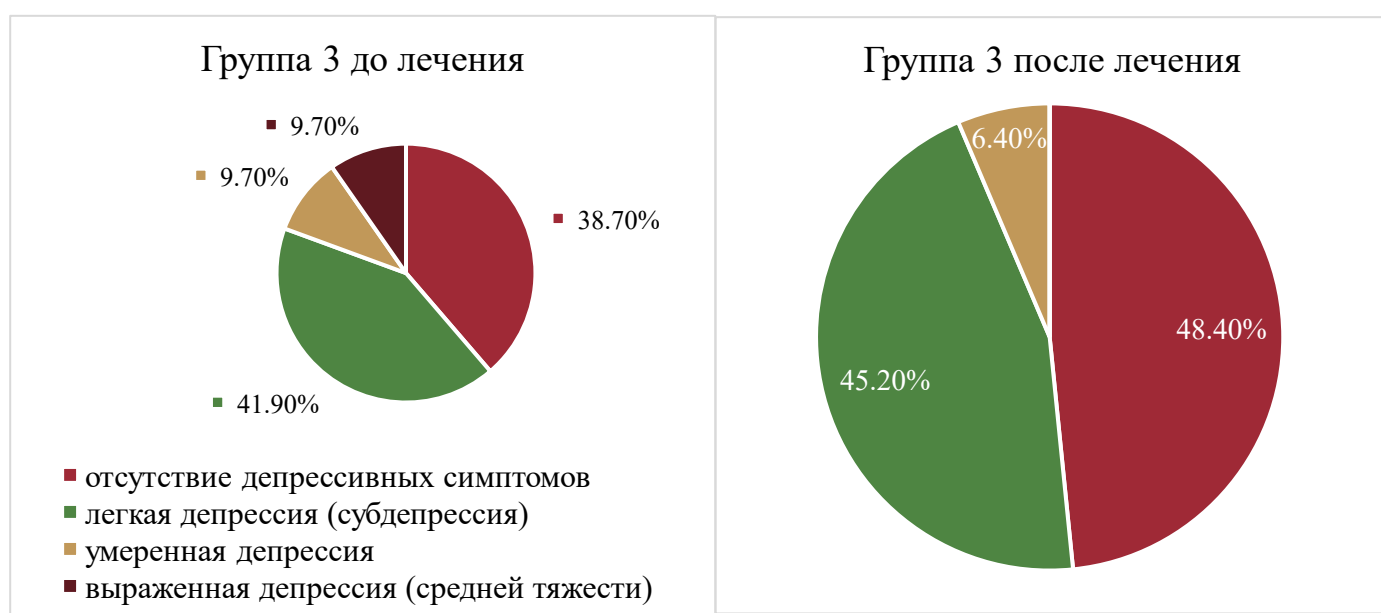


Рисунок 5.4 – Динамика степени выраженности депрессивных расстройств у пациентов с сочетанием АГ и СОАС на фоне трёхкомпонентной антигипертензивной терапии

В группе 4 снижение степени выраженности депрессивных расстройств было более выраженным и статистически значимо превосходило таковое в группе 3 ($p < 0,05$), что отражало дополнительное положительное влияние СРАР-терапии на эмоциональное состояние пациентов.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что контроль АД способствовал улучшению физического состояния и качества жизни пациентов с сочетанием АГ и СОАС, тогда как коррекция нарушений дыхания во

сне с помощью СРАР-терапии оказывала дополнительное благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние и снижала выраженность депрессивных расстройств.

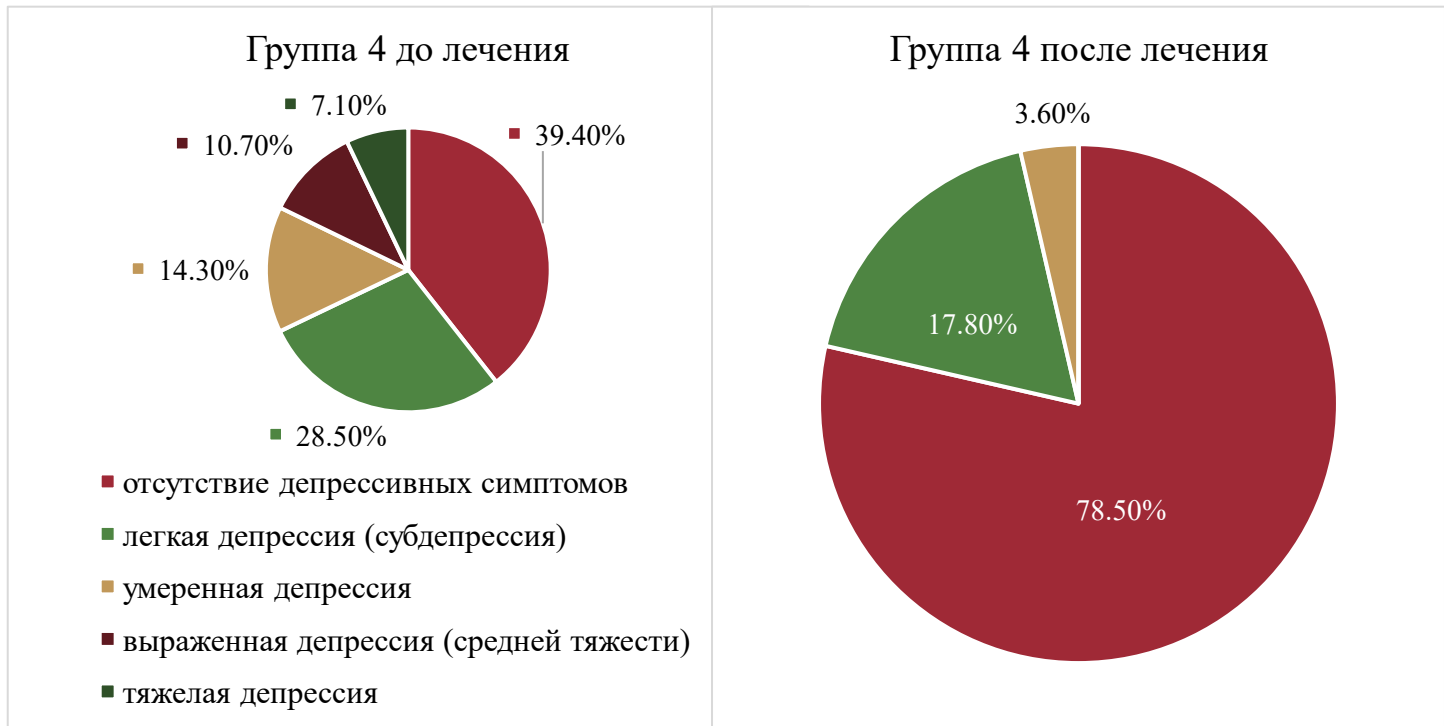


Рисунок 5.5 – Динамика степени выраженности депрессивных расстройств у пациентов с сочетанием АГ и СОАС на фоне лечения комбинацией двухкомпонентной антигипертензивной терапии и СРАР-терапии

5.5. Оценка отдалённых результатов проводимой терапии через 6 месяцев наблюдения

С целью оценки устойчивости достигнутого эффекта и клинической реализуемости изучаемых стратегий контроля АГ у пациентов с СОАС был проведён анализ отдалённых результатов лечения через 6 месяцев от начала исследования.

В группе 3 (n=31), где применялась трёхкомпонентная антигипертензивная терапия (периндоприл/индапамид/амлодипин), через 6 месяцев наблюдения 27 (87,0%) пациентов продолжали рекомендованное лечение в прежних дозировках и

удерживали целевые уровни АД. У 1 (3,3%) пациента потребовалась коррекция антигипертензивной терапии в связи с отсутствием адекватного контроля АД. Трое пациентов (9,7%) самостоятельно изменяли схему лечения, в связи с чем оценка эффективности терапии в данной группе была затруднена.

В группе 4 ($n=28$), где в целях контроля АД применялась комбинация двухкомпонентной антигипертензивной терапии и СРАР-терапии, лишь 9 (32,1%) пациентов смогли сохранить исходную лечебную стратегию и удерживать целевые уровни АД через 6 месяцев наблюдения. Основной причиной прекращения СРАР-терапии являлось отсутствие возможности приобретения аппарата для постоянного использования.

У 15 (53,6%) пациентов группы 4 отмечалось быстрое нарастание утренних значений АД и возобновление клинических симптомов, характерных для СОАС, в течение 2–3 дней после прекращения СРАР-терапии. В связи с этим данным пациентам была рекомендована трёхкомпонентная антигипертензивная терапия, аналогичная применяемой в группе 3. Четверо пациентов (14,3%) самостоятельно изменяли схему лечения, в связи с чем оценка эффективности терапии в данной группе была затруднена.

Результаты наблюдения свидетельствовали о том, что пациенты чаще сохраняли приверженность медикаментозной антигипертензивной терапии, тогда как длительное использование СРАР-терапии ограничивалось необходимостью постоянного применения оборудования, а также рядом организационных, технических и экономических факторов.

За период 6-месячного наблюдения количество госпитализаций по поводу гипертонических кризов статистически значимо не различалось между группами ($p>0,05$). В группе 3 в кардиологический стационар были госпитализированы 2 (6,5%) пациента, в группе 4 - 3 (10,7%) пациента.

Следует отметить, что интерпретация данного показателя в группе 4 ограничена тем обстоятельством, что у значительной части пациентов (67,9%) после окончания активного этапа исследования была изменена стратегия лечения

с отменой СРАР-терапии и переходом на трёхкомпонентную антигипертензивную терапию.

Оценка результатов через 6 месяцев наблюдения показала, что применение трёхкомпонентной антигипертензивной терапии сопровождалось сохранением достигнутого уровня контроля артериального давления у большего числа пациентов, что может быть связано с более высокой приверженностью лечению.

В то же время СРАР-терапия, демонстрируя выраженный клинический и патогенетический эффекты в отношении симптомов СОАС и суточного профиля АД на этапе активного лечения, в реальных условиях оказалась ограниченной факторами доступности и соблюдения режима терапии. Быстрое ухудшение контроля АД и рецидив симптомов СОАС после отмены СРАР подчёркивает необходимость непрерывного применения данного метода для сохранения клинического эффекта.

Таким образом, результаты 6-месячного наблюдения свидетельствовали о том, что выбор стратегии контроля АД у пациентов с СОАС должен учитывать не только краткосрочную эффективность и патогенетическую обоснованность лечения, но и его долгосрочную клиническую реализуемость, приверженность пациентов и социально-экономические факторы.

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой приверженности пациентов к медикаментозной антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. В то же время использование СРАР-терапии ограничивается рядом организационных, экономических и поведенческих факторов, что может снижать приверженность лечению в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна являются широко распространёнными хроническими заболеваниями, нередко формирующими клинически значимую коморбидность. Несмотря на наличие доказательной базы, подтверждающей неблагоприятное влияние СОАС на течение АГ и сердечно-сосудистый прогноз, в реальной клинической практике вопросы своевременного выявления дыхательных нарушений во сне и выбора оптимальной патогенетической стратегии контроля артериального давления у данной категории пациентов остаются недостаточно разработанными. Это определило актуальность и направленность настоящего исследования.

Проведённое исследование позволило комплексно оценить клинические, функциональные и структурные особенности пациентов с сочетанием АГ и СОАС, определить диагностическую значимость различных скрининговых подходов и проанализировать эффективность современных стратегий лечения. Полученные результаты расширяют представления о влиянии СОАС на течение АГ и подтверждают необходимость дифференцированного и патогенетически ориентированного подхода к диагностике и ведению данной категории пациентов.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с сочетанием АГ и СОАС формируется особый клинико-функциональный фенотип, не отражающийся в полной мере при стандартной оценке офисных показателей АД. Ключевыми характеристиками данного фенотипа являются повышение ночных значений АД, увеличение индексов нагрузки давлением, выраженная вариабельность АД и преобладание патологических типов суточного профиля. Полученные данные подтверждают, что именно нарушения циркадной регуляции АД играют ведущую роль в формировании неблагоприятного течения АГ у пациентов с СОАС.

Дополнительный вклад в формирование неблагоприятного клинического профиля вносит дисбаланс автономной регуляции сердечной деятельности, выявленный по данным суточного мониторирования электрокардиограммы и анализа вариабельности сердечного ритма. Повышение ЧСС и снижение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием АГ и СОАС отражают хроническую симпатическую гиперактивацию, ассоциированную с интермиттирующей ночной гипоксемией и фрагментацией сна. Эти изменения следует рассматривать как важные клинико-функциональные маркёры неблагоприятного течения заболевания.

Результаты исследования показали, что стандартные стартовые двухкомпонентные схемы антигипертензивной терапии обладают ограниченной эффективностью у пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Достижение целевых уровней АД на фоне терапии «первого шага» наблюдалось лишь у трети пациентов и преимущественно при лёгкой степени дыхательных нарушений во сне. При средней и тяжёлой степени СОАС указанные схемы в большинстве случаев не обеспечивали адекватного контроля АД, что подчёркивает необходимость пересмотра стандартных терапевтических подходов у данной категории больных.

Сравнительный анализ стратегий усиления антигипертензивной терапии показал, что медикаментозная интенсификация лечения и включение СРАР-терапии приводят к сопоставимому снижению офисных и среднесуточных значений АД. Вместе с тем выявлены принципиальные различия в их влиянии на ключевые патогенетические механизмы. Включение СРАР-терапии сопровождалось более выраженной коррекцией суточного профиля АД, снижением вариабельности АД, уменьшением частоты патологических циркадных типов и снижением ЧСС, что отражает влияние на симпатическую гиперактивацию и ночную гипоксемию.

Принципиально важным является тот факт, что включение СРАР-терапии обеспечивало выраженную положительную динамику клинических проявлений СОАС, а также улучшение показателей качества жизни и снижение выраженности

депрессивных симптомов. Медикаментозное усиление антигипертензивной терапии, несмотря на эффективность в отношении контроля АД, не оказывало существенного влияния на указанные параметры. Это подчёркивает ограниченность исключительно фармакологического подхода к лечению АГ у пациентов с дыхательными нарушениями во сне и подтверждает необходимость патогенетического воздействия на основной механизм заболевания.

Важным разделом работы явилась оценка диагностической эффективности скрининговых опросников СОАС у пациентов с АГ. В ходе исследования установлено, что опросник STOP-Bang обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с Берлинским опросником и шкалой сонливости Эпворта. Низкая чувствительность шкалы сонливости Эпворта у пациентов с АГ указывает на её ограниченную диагностическую ценность при использовании в качестве единственного инструмента скрининга СОАС в данной клинической когорте.

На основании полученных данных был разработан практико-ориентированный алгоритм скрининга СОАС у пациентов с АГ, основанный на первичном применении высокочувствительного опросника STOP-Bang с последующей инструментальной верификацией диагноза. Предложенный алгоритм учитывает реальные условия амбулаторной практики, ограниченные временные ресурсы врача и необходимость раннего выявления пациентов с высоким риском дыхательных нарушений во сне.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что 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 невозможен без учёта роли дыхательных нарушений во сне и включения методов этиопатогенетического воздействия. Полученные данные имеют как теоретическое, так и практическое значение и могут быть использованы для оптимизации ведения пациентов с АГ в условиях амбулаторной и специализированной медицинской помощи.

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±2,19 до 69,21±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 ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. 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 минимизировать вероятность пропуска клинически значимых форм СОАС, обеспечив своевременное выявление ключевого модифицируемого фактора ССР.

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 вариабельности сердечного ритма 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 артериальной гипертензии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна.
2. Изучение долгосрочного влияния СРАР-терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления, вариабельность сердечного ритма и сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с артериальной гипертензией.
3. Разработка персонализированных алгоритмов выбора антигипертензивной терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 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 артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ББК – блокаторы кальциевых каналов
ВАР – вариабельность
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ВЧ – мощность в диапазоне высоких частот
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИНД – индекс нагрузки давлением
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПКС – линейная плотность капиллярной сети
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
НЧ – мощность в диапазоне низких частот
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи

- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОШ – отношение шансов
- ПАД – пульсовое артериальное давление
- ПОМ – поражение органов-мишеней
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РПС – респираторная полиграфия сна
- САД – систолическое артериальное давление
- СИ – суточный индекс
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СН – сердечная недостаточность
- СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
- ССР – сердечно-сосудистый риск
- СрАД – среднее артериальное давление
- ФВ – фракция выброса
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЦИ – циркадный индекс
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография
- АСС – Американское общество кардиологов
- АНА – Американская ассоциация сердца
- ВР – шкала «интенсивность боли»
- СКD-EPI – формула расчета СКФ
- CPAP - continuous positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях
- ESC – Европейское общество кардиологов
- ESH – Европейское общество по изучению гипертензии
- GH – шкала «общее состояние здоровья»

Me – медиана

MH – шкала «психическое здоровье»

NF-κB – Транскрипционный ядерный фактор каппа-B

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

PF – шкала «физическое функционирование»

Q – квартиль

RE – шкала «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»

RP – шкала «ролевое функционирование», обусловленное физическим состоянием

pNN50 – процент смежных интервалов RR, разница между которыми составляет больше 50 мс

rMSSD – среднеквадратическое отклонение разницы последовательных интервалов RR

SDANN – стандартное отклонение средних значений RR -интервалов для каждого из 5-минутных сегментов в течение 24-часовой записи электрокардиограммы.

SDNN – стандартное отклонение RR интервалов

SDNNi – среднее значение стандартных отклонений всех интервалов RR для каждого 5-минутного сегмента 24-часовой электрокардиограммы

SF – шкала «социальное функционирование»

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

VT – шкала «жизненная активность»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117.
2. McEvoy J. W., McCarthy C. P., Bruno R. M. et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, No. 38. – P. 3912–4018.
3. Zhou B., Carrillo-Larco R. M., Danaei G. et al. Worldwide Trends in Hypertension Prevalence and Progress in Treatment and Control from 1990 to 2019: A Pooled Analysis of 1201 Population-Representative Studies with 104 Million Participants // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10304. – P. 957–980.
4. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
5. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global Burden and Strength of Evidence for 88 Risk Factors in 204 Countries and 811 Subnational Locations, 1990–2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // The Lancet. – 2024. – Vol. 403, No. 10440. – P. 2162–2203.
6. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 164–174.
7. Schutte A. E., Srinivasapura Venkateshmurthy N., Mohan S. et al. Addressing Global Disparities in Blood Pressure Control: Perspectives of the International Society of Hypertension // Cardiovascular Research. – 2022. – Vol. 119, No. 2. – P. 381–409.

8. Маздорова Е. В., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В. и др. Осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии в популяции (обзор литературы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 4S. – С. 168–182.
9. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466. – DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
10. Jones D. W., Ferdinand K. C., Taler S. J. et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. – 2025. – Vol. 82, No. 10. – P. e212–e316. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000249.
11. Rahimi K., Bidel Z., Nazarzadeh M. et al. Pharmacological Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, No. 10285. – P. 1625–1636.
12. Lauder L., Mahfoud F., Kario K. et al. European Guidelines for Hypertension in 2024: A Comparison of Key Recommendations for Clinical Practice // Nature Reviews Cardiology. – 2025. – Vol. 22, No. 9. – P. 675–688.
13. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J. R. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. – 2021. – Vol. 144, No. 3. – P. e56–e67.
14. Malhotra A., Ayappa I., Ayas N. et al. Metrics of Sleep Apnea Severity: Beyond the Apnea-Hypopnea Index // Sleep. – 2021. – Vol. 44, No. 7. – P. zsab030.
15. Senaratna C. V., Perret J. L., Lodge C. J. et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the General Population: A Systematic Review // Sleep Medicine Reviews. – 2017. – Vol. 34. – P. 70–81.

16. de Araujo Dantas A. B., Winck J. C., Pereira E. D. B. Worldwide Prevalence and Associated Risk Factors of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis and Meta-Regression // *Sleep and Breathing*. – 2023. – Vol. 27, No. 6. – P. 2083–2109.
17. Hou H., Zhao Y., Yu W. et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Global Health*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 010405.
18. Liu L., Cao Q., Guo Z. et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertensive Heart Disease: From Pathophysiology to Therapeutics // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 24, No. 12. – P. 342.
19. Литвин А. Ю., Чазова И. Е., Елфимова Е. М. и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) / Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2024) // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2024. – № 3. – С. 6–27. – DOI: 10.38109/2225-1685-2024-3-6-27.
20. Peppard P. E., Young T., Palta M. et al. Prospective Study of the Association Between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, No. 19. – P. 1378–1384.
21. Ahmed A. M., Nur S. M., Xiaochen Y. Association between Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1200952. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1200952.
22. Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С. и др. Проблема диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30, № 8. – С. 6543. – DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6543.
23. Пальман А. Д., Шишкин Р. К. Обструктивное апноэ сна и артериальная гипертензия: состояние проблемы глазами сомнолога // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 12–17. – DOI: 10.26442/20751753.2025.1.203051.

24. Stergiou G. S., Palatini P., Parati G. et al. 2021 European Society of Hypertension Practice Guidelines for Office and Out-of-Office Blood Pressure Measurement // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, No. 7. – P. 1293–1302. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002843.
25. Lévy P., Kohler M., McNicholas W. T. et al. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2015. – Vol. 1. – P. 15015. – DOI: 10.1038/nrdp.2015.15.
26. Tietjens J. R., Claman D., Kezirian E. J. et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, No. 1. – P. e010440. – DOI: 10.1161/JAHA.118.010440.
27. Arnaud C., Bochaton T., Pépin J.-L. et al. Obstructive Sleep Apnoea and Cardiovascular Consequences: Pathophysiological Mechanisms // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 113, No. 5. – P. 350–358. – DOI: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.
28. Wolf J., Hering D., Narkiewicz K. Non-Dipping Pattern of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Syndrome // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33, No. 9. – P. 867–871. – DOI: 10.1038/hr.2010.120.
29. Ou Y.-H., Tan A., Lee C.-H. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea // *American Journal of Preventive Cardiology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 100475. – DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100475.
30. Kario K., Hettrick D. A., Prejbisz A. et al. Obstructive Sleep Apnea-Induced Neurogenic Nocturnal Hypertension: A Potential Role of Renal Denervation? // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, No. 4. – P. 1047–1060. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16378.
31. Iftikhar I. H., Valentine C. W., Bittencourt L. et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32, No. 12. – P. 2341–2350.

32. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F. et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients with OSA/Hypopnea: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Chest*. – 2014. – Vol. 145, No. 4. – P. 762–771.
33. Javaheri S., Barbé F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, No. 7. – P. 841–858.
34. Labarca G., Dreyse J., Drake L. et al. Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-Analysis // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 52. – P. 101312.
35. World Health Organization. Global Report on Hypertension 2025: High Stakes: Turning Evidence into Action [Electronic resource]. – Geneva : World Health Organization, 2025. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240115569> (дата обращения: 14.06.2026).
36. Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 3246. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246.
37. Богачевская С. А., Киселев С. Н. Анализ сердечно-сосудистой смертности в России и ДФО в рамках реализации федеральных и региональных программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: целевые показатели, прогноз и факты // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2024. – № 1. – С. 44–50.
38. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 34. – P. 3227–3337.
39. Mills K. T., Stefanescu A., He J. The Global Epidemiology of Hypertension // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 223–237.

40. Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 3785. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3785.
41. Carey R. M., Muntner P., Bosworth H. B. et al. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128, No. 7. – P. 827–846.
42. Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В. и др. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть II // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 342–353. – DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2447.
43. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, No. 22. – P. 2103–2116. – DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
44. SPRINT Research Group. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, No. 20. – P. 1921–1930. – DOI: 10.1056/NEJMoa1901281.
45. Georgianos P. I., Agarwal R. Hypertension in Chronic Kidney Disease – Treatment Standard 2023 // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2023. – Vol. 38, No. 12. – P. 2694–2703.
46. Mouton A. J., El Hajj E. C., Ninh V. K. et al. Interaction of Obesity and Hypertension on Cardiac Metabolic Remodeling and Survival Following Myocardial Infarction // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, No. 6. – P. e018212.
47. Oscullo G., Cortijo A., Romero-Peralta S. et al. Resistant/Refractory Hypertension and Sleep Apnoea: Current Knowledge and Future Challenges // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, No. 11. – P. 1872. – DOI: 10.3390/jcm8111872.
48. Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И. и др. Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных

рекомендаций // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 103-111. – DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4140.

49. Lauder L., Mahfoud F., Kario K. et al. Hypertension Management in Patients with Cardiovascular Comorbidities // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, No. 23. – P. 2066–2077.

50. Moiz A., Zolotarova T., Eisenberg M. J. Outpatient Management of Essential Hypertension: A Review Based on the Latest Clinical Guidelines // Annals of Medicine. – 2024. – Vol. 56, No. 1. – P. 2338242.

51. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4–9. – DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000510.

52. World Heart Federation. World Heart Report 2024: The Economic Toll of Cardiovascular Disease. – Geneva : World Heart Federation, 2024.

53. Derington C. G., Bress A. P., Moran A. E. et al. Antihypertensive Medication Regimens Used in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial // Hypertension. – 2023. – Vol. 80, No. 3. – P. 590–597. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20373.

54. Muntner P., Shimbo D., Carey R. M. et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association // Hypertension. – 2019. – Vol. 73, No. 5. – P. e35–e66.

55. Schinzari F., Montenero R., Cardillo C. et al. Emerging Pharmacological Approaches for the Treatment of Arterial Hypertension // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, No. 4. – P. 790. – DOI: 10.3390/biomedicines13040790.

56. Hynes D., Mansfield D. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnoea in Adults // Australian Prescriber. – 2024. – Vol. 47, No. 2. – P. 52–56.

57. Sateia M. J. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: Highlights and Modifications // Chest. – 2014. – Vol. 146, No. 5. – P. 1387–1394.

58. Chang J. L., Goldberg A. N., Alt J. A. et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea // International Forum of Allergy and Rhinology. – 2023. – Vol. 13, No. 7. – P. 1061–1482. – DOI: 10.1002/alr.23079.
59. Escobar-Córdoba F., Benavides-Cordoba V., Eslava-Schmalbach J. et al. International Classification of Sleep Disorders: A Brief Account of Its History and of Its Importance for Clinical Practice // Revista de la Facultad de Medicina. – 2025. – Vol. 73. – P. 1–12.
60. Российское общество сомнологов. Клинические рекомендации по обследованию, ведению и длительному лечению обструктивного апноэ сна у взрослых [Электронный ресурс]. – URL: <https://rossleep.ru/klinicheskie-rekomendatsii-po-obsledovaniyu-vedeniyu-i-dlitelnomu-lecheniyu-obstruktivnogo-apnoe-sna-u-vzroslyih-2/> (дата обращения: 12.02.2026).
61. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года // Вестник репродуктивного здоровья. – 2025. – Т. 4, № 2. – С. 14–30. – DOI: 10.14341/brh12763.
62. Peker Y., Akdeniz B., Altay S. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? // Anatolian Journal of Cardiology. – 2023. – Vol. 27, No. 7. – P. 375–389. – DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3307.
63. Vultur M. A., Popescu A. C., Rusu A. et al. Exploring the Link Between Obstructive Sleep Apnea and Diabetes Mellitus: A Retrospective Single-Center Analysis // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, No. 9. – P. 2261.
64. Jin Z., Wang H., Wen H. B. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk in Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study // PLOS One. – 2025. – Vol. 20, No. 11. – P. e0337232.
65. Qian Y., Yi H., Zou J. et al. Obstructive Sleep Apnea Predicts Risk of Metabolic Syndrome Independently of Obesity: A Meta-Analysis // Archives of Medical Science. – 2016. – Vol. 12, No. 5. – P. 1077–1087.

66. Benjafield A. V., Ayas N. T., Eastwood P. R. et al. Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 7, No. 8. – P. 687–698.
67. Hein M., Lanquart J.-P., Loas G. et al. Prevalence and Risk Factors of Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Insomnia Sufferers: A Study on 1311 Subjects // *Respiratory Research*. – 2017. – Vol. 18, No. 1. – P. 135. – DOI: 10.1186/s12931-017-0616-8.
68. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in the General Population: The HypnoLaus Study // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 3, No. 4. – P. 310–318.
69. Heinzer R., Petitpierre N. J., Marti-Soler H. et al. Prevalence and Characteristics of Positional Sleep Apnea in the HypnoLaus Population-Based Cohort // *Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 48. – P. 157–162.
70. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 36. – P. 3599–3726.
71. Khokhrina A., Andreeva E., Degryse J.-M. The Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Northwest Russia: The ARKHsleep Study // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – Vol. 17. – P. 1-12. – DOI: 10.1177/1479973120928103.
72. Turnbull C. Editorial on Paper: The Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Northwest Russia – A Problem Worth Knowing About? // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – Vol. 17. – P. 1479973120931863.
73. Garbarino S., Scoditti E., Lanteri P. et al. Estimating the Hidden Burden of Obstructive Sleep Apnoea: Challenges and Pitfalls // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, No. 1. – P. e1.
74. Patel S. R. Obstructive Sleep Apnea // *Annals of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 171, No. 11. – P. ITC81–ITC96.
75. Jordan A. S., McSharry D. G., Malhotra A. Adult Obstructive Sleep Apnoea // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, No. 9918. – P. 736–747.

76. Bixler E. O., Vgontzas A. N., Lin H.-M. et al. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Women: Effects of Gender // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163, No. 3. – P. 608–613.
77. Dempsey J. A., Veasey S. C., Morgan B. J. et al. Pathophysiology of Sleep Apnea // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90, No. 1. – P. 47–112.
78. Redline S., Azarbarzin A., Peker Y. Obstructive Sleep Apnoea Heterogeneity and Cardiovascular Disease // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20, No. 8. – P. 560–573.
79. Сурикова Н. А., Глухова А. С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы // *CardioСоматика*. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 67–76. – DOI: 10.17816/CS321374.
80. Meliante P. G., Zoccali F., Cascone F. et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 6. – P. 5478. – DOI: 10.3390/ijms24065478.
81. Orrù G., Storari M., Scano A. et al. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, Inflammation and Endothelial Dysfunction – An Overview of Predictive Laboratory Biomarkers // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 24, No. 12. – P. 6939–6948. – DOI: 10.26355/eurrev_202006_21685.
82. Ryan S., Taylor C. T., McNicholas W. T. Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, No. 17. – P. 2660–2667. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
83. Nadeem R., Molnar J., Madbouly E. M. et al. Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9, No. 10. – P. 1003–1012. – DOI: 10.5664/jcsm.3070.
84. Wang J., Yu W., Gao M. et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-Analysis and Metaregression of 18 Studies // *Journal of the*

American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, No. 11. – P. e002454. – DOI: 10.1161/JAHA.115.002454.

85. Михайлова О. О., Гогиберидзе К. О., Елфимова Е. М. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 41–47. – DOI: 10.38109/2075-082X-2022-3-41-47.

86. Maier L. E., Immanuel S. A., Escobar M. et al. Influence of Obstructive Sleep Apnea Severity on Muscle Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, No. 9. – P. 2091–2104.

87. Ucak S., Dissanayake H. U., Sutherland K. et al. Heart Rate Variability and Obstructive Sleep Apnea: Current Perspectives and Novel Technologies // Journal of Sleep Research. – 2021. – Vol. 30, No. 4. – P. e13274. – DOI: 10.1111/jsr.13274.

88. Lavie L. Oxidative Stress, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea // Frontiers in Bioscience (Elite Edition). – 2012. – Vol. 4, No. 4. – P. 1391–1403. – DOI: 10.2741/469.

89. Rajachandran M., Nickel N., Lange R. A. Sleep Apnea and Cardiovascular Risk // Current Opinion in Cardiology. – 2023. – Vol. 38, No. 5. – P. 456–461. – DOI: 10.1097/HCO.0000000000001065.

90. Behnoush A. H., Bahiraie P., Shokri Varniab Z. et al. Composite Lipid Indices in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis // Lipids in Health and Disease. – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 84. – DOI: 10.1186/s12944-023-01859-3.

91. Murphy A. M., Thomas A., Crinion S. J. et al. Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnoea Mediates Insulin Resistance Through Adipose Tissue Inflammation // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 49, No. 4. – P. 1601731. – DOI: 10.1183/13993003.01731-2016.

92. Gileles-Hillel A., Almendros I., Khalyfa A. et al. Prolonged Exposures to Intermittent Hypoxia Promote Visceral White Adipose Tissue Inflammation in a Murine

Model of Severe Sleep Apnea: Effect of Normoxic Recovery // *Sleep*. – 2017. – Vol. 40, No. 3. – DOI: 10.1093/sleep/zsw074.

93. Ryan S. Adipose Tissue Inflammation by Intermittent Hypoxia: Mechanistic Link Between Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Dysfunction // *Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595, No. 8. – P. 2423–2430. – DOI: 10.1113/JP273312.

94. Giampá S. Q. C., Lorenzi-Filho G., Drager L. F. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome // *Obesity*. – 2023. – Vol. 31, No. 4. – P. 900–911. – DOI: 10.1002/oby.23679.

95. Unnikrishnan D., Jun J., Polotsky V. Inflammation in Sleep Apnea: An Update // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 25–34. – DOI: 10.1007/s11154-014-9304-x.

96. Trzepizur W., Le Vaillant M., Meslier N. et al. Independent Association Between Nocturnal Intermittent Hypoxemia and Metabolic Dyslipidemia // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, No. 6. – P. 1584–1589. – DOI: 10.1378/chest.12-1652.

97. Joyeux-Faure M., Tamisier R., Borel J.-C. et al. Contribution of Obstructive Sleep Apnoea to Arterial Stiffness: A Meta-Analysis Using Individual Patient Data // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73, No. 12. – P. 1146–1151. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211513.

98. Jain S., Gurubhagavatula I., Townsend R. et al. Effect of CPAP, Weight Loss, or CPAP Plus Weight Loss on Central Hemodynamics and Arterial Stiffness // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, No. 6. – P. 1283–1290. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09392.

99. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, No. 13. – P. 1318–1327. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

100. Chirinos J. A., Segers P., Hughes T. et al. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review // *Journal of the American College of*

Cardiology. – 2019. – Vol. 74, No. 9. – P. 1237–1263. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.

101. Mitchell G. F. Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk // *Artery Research*. – 2009. – Vol. 3, No. 2. – P. 56–64. – DOI: 10.1016/j.artres.2009.02.002.

102. Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С. и др. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных // *Медицинский вестник Юга России*. – 2017. – № 1. – С. 32–38. – DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-32-38.

103. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, No. 33. – P. 3021–3104. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

104. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J. R. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, No. 3. – P. e56–e67. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988.

105. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D. J. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 165, No. 9. – P. 1217–1239. – DOI: 10.1164/rccm.2109080.

106. O'Connor G. T., Caffo B., Newman A. B. et al. Prospective Study of Sleep-Disordered Breathing and Hypertension: The Sleep Heart Health Study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179, No. 12. – P. 1159–1164. – DOI: 10.1164/rccm.200712-1809OC.

107. Li X., Sotres-Alvarez D., Gallo L. C. et al. Associations of Sleep-Disordered Breathing and Insomnia with Incident Hypertension and Diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol. 203, No. 3. – P. 356–365. – DOI: 10.1164/rccm.201912-2330OC.

108. Kwon Y., Tzeng W. S., Seo J. et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Critical Overview // *Clinical Hypertension*. – 2024. – Vol. 30, No. 1. – P. 19. – DOI: 10.1186/s40885-024-00276-7.
109. Shiina K. Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension: A Review of the Literature and Clinical Management Strategy // *Hypertension Research*. – 2024. – Vol. 47, No. 11. – P. 3085–3098. – DOI: 10.1038/s41440-024-01852-y.
110. Martínez-García M.-Á., Capote F., Campos-Rodríguez F. et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, No. 22. – P. 2407–2415. – DOI: 10.1001/jama.2013.281250.
111. Lui M. M.-S., Tse H. F., Lam D. C. et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Blood Pressure and Serum Cardiovascular Biomarkers in Obstructive Sleep Apnoea and Hypertension // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 58, No. 5. – P. 2003687. – DOI: 10.1183/13993003.03687-2020.
112. Pengo M. F., Soranna D., Giontella A. et al. Obstructive Sleep Apnoea Treatment and Blood Pressure: Which Phenotypes Predict a Response? A Systematic Review and Meta-Analysis // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55, No. 5. – P. 1901945. – DOI: 10.1183/13993003.01945-2019.
113. Chen Q., Cheng Y. B., Shen M. et al. A Randomized Controlled Trial on Ambulatory Blood Pressure Lowering Effect of CPAP in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Hypertension // *Blood Pressure*. – 2020. – Vol. 29, No. 1. – P. 21–30. – DOI: 10.1080/08037051.2019.1686343.
114. Pengo M. F., Schwarz E. I., Barbé F. et al. Effect of CPAP Therapy on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: A Worldwide Individual Patient Data Meta-Analysis // *European Respiratory Journal*. – 2025. – Vol. 65, No. 1. – P. 2400837. – DOI: 10.1183/13993003.00837-2024.
115. Михайлова О. О., Елфимова Е. М., Хачатрян Н. Т. и др. Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии // *Системные гипертензии*. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 47–54. – DOI: 10.38109/2075-082X-2023-3-47-54.

116. Logan A. G., Perlikowski S. M., Mente A. et al. High Prevalence of Unrecognized Sleep Apnoea in Drug-Resistant Hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 19, No. 12. – P. 2271–2277. – DOI: 10.1097/00004872-200112000-00022.
117. Pedrosa R. P., Drager L. F., Gonzaga C. C. et al. Obstructive Sleep Apnea: The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated with Resistant Hypertension // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58, No. 5. – P. 811–817. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
118. Литвин А. Ю., Михайлова О. О., Елфимова Е. М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь // *Consilium Medicum*. – 2015. – Т. 17, № 10. – С. 34–39.
119. Somers V. K., Dyken M. E., Clary M. P., Abboud F. M. Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 96, No. 4. – P. 1897–1904. – DOI: 10.1172/JCI118235.
120. Bradley T. D., Floras J. S. Obstructive Sleep Apnoea and Its Cardiovascular Consequences // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, No. 9657. – P. 82–93. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
121. Mazzotti D. R., Keenan B. T., Lim D. C. et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 200, No. 4. – P. 493–506. – DOI: 10.1164/rccm.201808-1509OC.
122. Gonzaga C. C., Gaddam K. K., Ahmed M. I. et al. Severity of Obstructive Sleep Apnea Is Related to Aldosterone Status in Subjects with Resistant Hypertension // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 6, No. 4. – P. 363–368.
123. Yumino D., Redolfi S., Ruttanaumpawan P. et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift: A Unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea in Men with Heart Failure // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, No. 14. – P. 1598–1605. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902452.
124. Redolfi S., Yumino D., Ruttanaumpawan P. et al. Relationship Between Overnight Rostral Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea in Nonobese Men //

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 179, No. 3. – P. 241–246. – DOI: 10.1164/rccm.200807-1076OC.

125. Остроумова О. Д., Исаев Р. И., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 9-2. – С. 46–54. – DOI: 10.17116/jnevro202012009146.

126. Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B. G. et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients with Obstructive Sleep Apnea // Circulation. – 2000. – Vol. 102, No. 21. – P. 2607–2610. – DOI: 10.1161/01.CIR.102.21.2607.

127. Ip M. S. M., Tse H. F., Lam B. et al. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 169, No. 3. – P. 348–353. – DOI: 10.1164/rccm.200306-767OC.

128. Gjørup P. H., Sadauskiene L., Wessels J. et al. Abnormally Increased Endothelin-1 in Plasma During the Night in Obstructive Sleep Apnea: Relation to Blood Pressure and Severity of Disease // American Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 20, No. 1. – P. 44–52. – DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.05.021.

129. Cuspidi C., Tadic M., Sala C. et al. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, No. 9. – P. 1367. – DOI: 10.3390/jcm8091367.

130. Drager L. F., Polotsky V. Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: An Emerging Risk Factor for Atherosclerosis // Chest. – 2011. – Vol. 140, No. 2. – P. 534–542. – DOI: 10.1378/chest.10-2223.

131. Leader B. A., Koritala B. S. C., Moore C. A. et al. Epigenetics of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2021. – Vol. 17, No. 12. – P. 2533–2541. – DOI: 10.5664/jcsn.9514.

132. Xu H., Liu F., Li Z. et al. Genome-Wide Association Study of Obstructive Sleep Apnea and Objective Sleep-Related Traits Identifies Novel Risk Loci in Han

Chinese Individuals // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 206, No. 12. – P. 1534–1545. – DOI: 10.1164/rccm.202109-2044OC.

133. Sofer T. Overcoming the Underdiagnosis of Obstructive Sleep Apnea to Empower Genetic Association Analyses // Sleep. – 2023. – Vol. 46, No. 3. – P. zsac312. – DOI: 10.1093/sleep/zsac312.

134. Ke X., Sun Y., Yang R. et al. Association of 24 h-Systolic Blood Pressure Variability and Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – Vol. 17, No. 1. – P. 287. – DOI: 10.1186/s12872-017-0723-y.

135. Baguet J.-P., Hammer L., Lévy P. et al. Night-Time and Diastolic Hypertension Are Common and Underestimated Conditions in Newly Diagnosed Apnoeic Patients // Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 23, No. 3. – P. 521–527. – DOI: 10.1097/01.HJH.0000160207.58781.4E.

136. Fagard R. H., Celis H., Thijs L. et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, No. 1. – P. 55–61. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.

137. Kwon Y., Baruch M., Stafford P. L. et al. Elucidation of Obstructive Sleep Apnoea-Related Blood Pressure Surge Using a Novel Continuous Beat-to-Beat Blood Pressure Monitoring System // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, No. 3. – P. 520–527. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003041.

138. Pio-Abreu A., Moreno H. Jr., Drager L. F. Obstructive Sleep Apnea and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Current Evidence and Research Gaps // Journal of Human Hypertension. – 2021. – Vol. 35, No. 4. – P. 315–324. – DOI: 10.1038/s41371-020-00470-8.

139. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk: Evidence and Perspectives // Hypertension. – 2010. – Vol. 56, No. 5. – P. 765–773. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.

140. Kario K., Hamasaki H. Nocturnal Blood Pressure Surge Behind Morning Surge in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Another Phenotype of Systemic

Hemodynamic Atherothrombotic Syndrome // Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 17, No. 9. – P. 682–685. – DOI: 10.1111/jch.12576.

141. Yasuma F., Noda A., Hayano J. Blood Pressure Regulation and Hypertension in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Historical Perspective // Internal Medicine. – 2024. – Vol. 63, No. 23. – P. 3131–3136. – DOI: 10.2169/internalmedicine.2960-23.

142. Huang K., Zhou Y., Huang Z. et al. Associations Between Nocturnal Continuous Blood Pressure Fluctuations and the Characteristics of Oxygen Desaturation in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study // Sleep Medicine. – 2021. – Vol. 84. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/j.sleep.2021.05.005.

143. Narita K., Hoshida S., Kario K. Short- to Long-Term Blood Pressure Variability: Current Evidence and New Evaluations // Hypertension Research. – 2023. – Vol. 46, No. 4. – P. 950–958. – DOI: 10.1038/s41440-023-01199-w.

144. Parati G., Ochoa J. E., Lombardi C., Bilo G. Blood Pressure Variability: Assessment, Predictive Value, and Potential as a Therapeutic Target // Current Hypertension Reports. – 2015. – Vol. 17, No. 4. – P. 537. – DOI: 10.1007/s11906-015-0537-1.

145. Sasaki N., Nagai M., Mizuno H. et al. Associations Between Characteristics of Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Blood Pressure Surge // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, No. 5. – P. 1133–1140. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11794.

146. Minutolo R., Gabbai F. B., Agarwal R. et al. Assessment of Achieved Clinic and Ambulatory Blood Pressure Recordings and Outcomes During Treatment in Hypertensive Patients with CKD: A Multicenter Prospective Cohort Study // American Journal of Kidney Diseases. – 2014. – Vol. 64, No. 5. – P. 744–752. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.014.

147. Cuspidi C., Tadic M., Sala C. et al. Reverse Dipping and Subclinical Cardiac Organ Damage: A Meta-Analysis of Echocardiographic Studies // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39, No. 8. – P. 1505–1512. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002836.

148. Marin J. M., Carrizo S. J., Vicente E., Agusti A. G. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Men with Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea with or Without Treatment with Continuous Positive Airway Pressure: An Observational Study // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, No. 9464. – P. 1046–1053. – DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.

149. Mancía G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41, No. 12. – P. 1874–2071. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.

150. Kapur V. K., Auckley D. H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13, No. 3. – P. 479–504. – DOI: 10.5664/jcsm.6506.

151. Collop N. A., Anderson W. M., Boehlecke B. et al. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients: Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 3, No. 7. – P. 737–747.

152. Corral J., Sánchez-Quiroga M. Á., Carmona-Bernal C. et al. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 196, No. 9. – P. 1181–1190. – DOI: 10.1164/rccm.201612-2497OC.

153. Massie F., Van Pee B., Bergmann J. Correlations Between Home Sleep Apnea Tests and Polysomnography Outcomes Do Not Fully Reflect the Diagnostic Accuracy of These Tests // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2022. – Vol. 18, No. 3. – P. 871–876. – DOI: 10.5664/jcsm.9744.

154. Клиническая сомнология : учебное пособие / М. Г. Полуэктов, Р. В. Бузунов, Б. А. Волель [и др.]. – Москва : Медконгресс, 2020. – 240 с. – ISBN 978-5-6043217-7-5.
155. Esteban-Amarilla C., Martin-Bote S., Jurado-Garcia A. et al. Usefulness of Home Overnight Pulse Oximetry in Patients with Suspected Sleep-Disordered Breathing // *Canadian Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1891285. – DOI: 10.1155/2020/1891285.
156. He S., Cistulli P. A., de Chazal P. A Review of Novel Oximetry Parameters for the Prediction of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnoea // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, No. 21. – P. 3323. – DOI: 10.3390/diagnostics13213323.
157. Johns M. W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14, No. 6. – P. 540–545. – DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
158. Silva G. E., Goodwin J. L., Sherrill D. L. et al. Relationship Between Reported and Measured Sleep Times: The Sleep Heart Health Study (SHHS) // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 3, No. 6. – P. 622–630.
159. Netzer N. C., Stoohs R. A., Netzer C. M. et al. Using the Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome // *Annals of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 131, No. 7. – P. 485–491. – DOI: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002.
160. Ahmadi N., Chung S. A., Gibbs A., Shapiro C. M. The Berlin Questionnaire for Sleep Apnea in a Sleep Clinic Population: Relationship to Polysomnographic Measurement of Respiratory Disturbance // *Sleep and Breathing*. – 2008. – Vol. 12, No. 1. – P. 39–45. – DOI: 10.1007/s11325-007-0125-y.
161. Amra B., Rahmati B., Soltaninejad F., Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review // *Oman Medical Journal*. – 2018. – Vol. 33, No. 3. – P. 184–192. – DOI: 10.5001/omj.2018.36.
162. US Preventive Services Task Force, Mangione C. M., Barry M. J. et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force

Recommendation Statement // JAMA. – 2022. – Vol. 328, No. 19. – P. 1945–1950. – DOI: 10.1001/jama.2022.20304.

163. Chung F., Subramanyam R., Liao P. et al. High STOP-Bang Score Indicates a High Probability of Obstructive Sleep Apnoea // British Journal of Anaesthesia. – 2012. – Vol. 108, No. 5. – P. 768–775. – DOI: 10.1093/bja/aes022.

164. Chung F., Yegneswaran B., Liao P. et al. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108, No. 5. – P. 812–821. – DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816d83e4.

165. Chung F., Abdullah H. R., Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea // Chest. – 2016. – Vol. 149, No. 3. – P. 631–638. – DOI: 10.1378/chest.15-0903.

166. Chiu H.-Y., Chen P.-Y., Chuang L.-P. et al. Diagnostic Accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-Analysis // Sleep Medicine Reviews. – 2017. – Vol. 36. – P. 57–70. – DOI: 10.1016/j.smrv.2016.10.004.

167. McEvoy R. D., Antic N. A., Heeley E. et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, No. 10. – P. 919–931. – DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.

168. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 194, No. 5. – P. 613–620. – DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC.

169. Sullivan C. E., Issa F. G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of Obstructive Sleep Apnoea by Continuous Positive Airway Pressure Applied Through the Nares // Lancet. – 1981. – Vol. 1, No. 8225. – P. 862–865. – DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.

170. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients with Obstructive Sleep Apnea: A

Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2012. – Vol. 307, No. 20. – P. 2161–2168. – DOI: 10.1001/jama.2012.4366.

171. Yang D., Li L., Dong J., Yang W., Liu Z. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Events and Metabolic Components in Patients with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2023. – Vol. 19, No. 12. – P. 2015–2025. – DOI: 10.5664/jcsm.10740.

172. Bratton D. J., Stradling J. R., Barbé F., Kohler M. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients with Minimally Symptomatic Obstructive Sleep Apnoea: A Meta-Analysis Using Individual Patient Data from Four Randomised Controlled Trials // Thorax. – 2014. – Vol. 69, No. 12. – P. 1128–1135. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204993.

173. Montesi S. B., Edwards B. A., Malhotra A., Bakker J. P. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2012. – Vol. 8, No. 5. – P. 587–596. – DOI: 10.5664/jcsm.2170.

174. Benning L., Herzig J. J., Mollet M. S., Bradicich M., Pengo M. F., Ulrich S., Schwarz E. I. Effects of CPAP on Blood Pressure Parameters Across Different Severities of Obstructive Sleep Apnoea: A Meta-Analysis // Journal of Sleep Research. – 2025. – Vol. 34, No. 5. – P. e70072. – DOI: 10.1111/jsr.70072.

175. Sabry M., Gundala C., Hamad M. et al. Impact of Sleep Apnea Treatment With Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) on Blood Pressure Control in Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis // Cureus. – 2025. – Vol. 17, No. 11. – P. e97569. – DOI: 10.7759/cureus.97569.

176. Sánchez-de-la-Torre M., Gracia-Lavedan E., Benitez I. D. et al. Adherence to CPAP Treatment and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events: A Meta-Analysis // JAMA. – 2023. – Vol. 330, No. 13. – P. 1255–1265. – DOI: 10.1001/jama.2023.17465.

177. Cowie M. R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure // New England Journal of

Medicine. – 2015. – Vol. 373, No. 12. – P. 1095–1105. – DOI: 10.1056/NEJMoa1506459.

178. Knitter J., Bailey O. F., Poongkunran C. et al. Comparison of Physiological Performance of Four Adaptive Servo Ventilation Devices in Patients with Complex Sleep Apnea // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 199, No. 7. – P. 925–928. – DOI: 10.1164/rccm.201807-1303LE

179. Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: современные аспекты лечения. Часть II // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4S. – С. 4724. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4724.

180. Patil S. P., Ayappa I. A., Caples S. M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2019. – Vol. 15, No. 2. – P. 335–343. – DOI: 10.5664/jcsm.7640.

181. Rajdev K., Idiculla P. S., Sharma S. et al. Recurrent Pneumothorax with CPAP Therapy for Obstructive Sleep Apnea // Case Reports in Pulmonology. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8898621. – DOI: 10.1155/2020/8898621.

182. Литвин А. Ю., Елфимова Е. М., Чазова И. Е. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией: мнение экспертов // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 77–78. – DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.77-78.

183. Чазова И. Е., Чихладзе Н. М., Блинова Н. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022) // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 1. – С. 6–65. – DOI: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65.

184. Ziegler M. G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2011. – Vol. 20, No. 1. – P. 50–55. – DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5.

185. Thunström E., Manhem K., Yucel-Lindberg T. et al. Neuroendocrine and Inflammatory Responses to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13, No. 11. – P. 2002–2011. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201602-126OC.

186. Prejbisz A., Kołodziejczyk-Kruk S., Lenders J. W. M. et al. Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea: Is This a Bidirectional Relationship? // *Hormone and Metabolic Research*. – 2017. – Vol. 49, No. 12. – P. 969–976. – DOI: 10.1055/s-0043-122887.

187. Sekizuka H. Body fluid management as a treatment for obstructive sleep apnea: a new possibility for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors // *Hypertension Research*. – 2025. – Vol. 48, No. 3. – P. 1225–1227. – DOI: 10.1038/s41440-024-02063-1.

188. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S. J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report // *Journal of Human Hypertension*. – 2010. – Vol. 24, No. 8. – P. 532–537. – DOI: 10.1038/jhh.2009.96.

189. Kraiczi H., Hedner J., Peker Y. et al. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – Vol. 161, No. 5. – P. 1423–1428. – DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9909024.

190. Svedmyr S., Hedner J., Zou D. et al. Superior hypertension control with betablockade in the European Sleep Apnea Database // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, No. 2. – P. 292–301. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002629.

191. Ziegler M. G., Milic M., Lu X. et al. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2017. – Vol. 39, No. 5. – P. 409–415. – DOI: 10.1080/10641963.2016.1259327.

192. Shi J., Yuan Y., Deng X. et al. Metoprolol has a similar therapeutic effect as amlodipine on BP lowering in hypertensive patients with obstructive sleep apnea //

Sleep and Breathing. – 2019. – Vol. 23, No. 1. – P. 227–233. – DOI: 10.1007/s11325-018-1688-5.

193. Abboud F., Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124, No. 4. – P. 1454–1457. – DOI: 10.1172/JCI70420.

194. de Miguel-Díez J., Núñez Villota J., Santos Pérez S. et al. Multidisciplinary Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease // *Archivos de Bronconeumología*. – 2024. – Vol. 60, No. 4. – P. 226–237. – DOI: 10.1016/j.arbres.2024.01.013.

195. Liang L., Kung J. Y., Mitchelmore B. et al. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2022. – Vol. 24, No. 5. – P. 536–554. – DOI: 10.1111/jch.14436.

196. Cichelero F. T., Fuchs S. C., Jorge J. A. et al. Effect of antihypertensive agents on sleep apnea and ambulatory blood pressure in patients with hypertension: A randomized controlled trial // *Sleep Medicine*. – 2024. – Vol. 119. – P. 417–423. – DOI: 10.1016/j.sleep.2024.05.035.

197. Friedman O., Bradley T. D., Chan C. T. et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, No. 6. – P. 1077–1082. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154427.

198. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, the European Respiratory Society and the members of European COST Action B26 on obstructive sleep apnea // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30, No. 4. – P. 633–646. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b.

199. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, No. 3. – P. 523–538. – DOI: 10.1183/09031936.00226711.

200. Shang W., Zhang Y., Liu L. et al. Benefits of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis // *Hypertension Research*. – 2022. – Vol. 45, No. 11. – P. 1802–1813. – DOI: 10.1038/s41440-022-00954-9.
201. Sapiña-Beltrán E., Torres G., Benitez I. et al. Prevalence, Characteristics, and Association of Obstructive Sleep Apnea with Blood Pressure Control in Patients with Resistant Hypertension // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2019. – Vol. 16, No. 11. – P. 1414–1421. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201901-053OC.
202. Svedmyr S., Hedner J., Bailly S. et al. Blood pressure control in hypertensive sleep apnoea patients of the European Sleep Apnea Database cohort: effects of positive airway pressure and antihypertensive medication // *European Heart Journal Open*. – 2023. – Vol. 3, No. 6. – P. oead109. – DOI: 10.1093/ehjopen/oead109.
203. Khurshid K., Yabes J., Weiss P. M. et al. Effect of Antihypertensive Medications on the Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 12, No. 8. – P. 1143–1151. – DOI: 10.5664/jcsm.6054.
204. Kapur V. K., Auckley D. H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13, No. 3. – P. 479–504. – DOI: 10.5664/jcsm.6506.
205. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. – Geneva: World Health Organization, 1995. – 452 p.
206. Kreutz R., Brunström M., Burnier M. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension // *European Journal of Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 126. – P. 1–15. – DOI: 10.1016/j.ejim.2024.05.033.
207. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 292 p.

208. Beck A. T., Steer R. A., Brown G. K. Beck Depression Inventory-II Manual. – 2nd ed. – San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996. – 38 p.

209. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. 1321–1360. – DOI: 10.1093/ehjci/jew082.

210. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 1–39.e14. – DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

211. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов [Электронный ресурс]. – URL: https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_sindroma_obstruktivnogo_apnoe_sna_u_vzroslykh_rekomendatsii_rossiyskogo_obshch.html (дата обращения: 19.02.2026).

212. Mysliwiec V., Martin J. L., Ulmer C. S. et al. The Management of Chronic Insomnia Disorder and Obstructive Sleep Apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines // Annals of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 172, No. 5. – P. 325–336. – DOI: 10.7326/M19-3575.

213. Zhang D., Shen X., Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis // Canadian Medical Association Journal. – 2016. – Vol. 188, No. 3. – P. E53–E63. – DOI: 10.1503/cmaj.150535.

214. Woodward M., Webster R., Murakami Y. et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and

women in 12 cohorts // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21, No. 6. – P. 719–726. – DOI: 10.1177/2047487312452501.

215. Блинова Н. В., Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2025 // *Системные гипертензии*. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 5–17.

216. Hirotsu C., Tufik S., Guindalini C. et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No. 6. – P. e66891. – DOI: 10.1371/journal.pone.0066891.

217. Shi T., Min M., Sun C. et al. A meta-analysis of the association between gout, serum uric acid level, and obstructive sleep apnea // *Sleep and Breathing*. – 2019. – Vol. 23, No. 4. – P. 1047–1057. – DOI: 10.1007/s11325-019-01830-7.

218. Bartziokas K., Papaioannou A. I., Loukides S. et al. Serum uric acid and arterial lactate levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: the effect of CPAP treatment // *Postgraduate Medicine*. – 2021. – Vol. 133, No. 5. – P. 518–524. – DOI: 10.1080/00325481.2021.1878389.

219. Parmaksız E., Parmaksız E. T. The Effect of CPAP Treatment on Uric Acid Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome // *Sleep Vigilance*. – 2021. – Vol. 5, No. 1. – P. 85–88. – DOI: 10.1007/s41782-020-00128-2.

220. Heffernan A., Abreu A., Togeiro S. M. G. P. et al. Metabolic Crossroads: Unveiling the Complex Interactions between Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, No. 6. – P. 3243. – DOI: 10.3390/ijms25063243.

221. Deng H., Huang Y., Liao Y. et al. Association of adiposity with risk of obstructive sleep apnea: a population-based study // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 1835. – DOI: 10.1186/s12889-023-16606-0.

222. Liu W.-T., Lee C.-D., Tsai Y.-H. et al. Prediction of the severity of obstructive sleep apnea by anthropometric features via support vector machine // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, No. 5. – P. e0176991. – DOI: 10.1371/journal.pone.0176991.

223. Tom C., Roy B., Vigod S. N. et al. Correlations between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics // *Sleep Vigilance*. – 2018. – Vol. 2, No. 2. – P. 111–118. – DOI: 10.1007/s41782-018-0036-3.
224. Jordan A. S., McSharry D. G., Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383, No. 9918. – P. 736–747. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
225. Prechaporn W., Chattranukulchai P., Chattranukulchai S. et al. Pooled prevalences of obstructive sleep apnea and heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Heart Failure Reviews*. – 2024. – Vol. 29, No. 4. – P. 811–826.
226. Lévy P., Kohler M., McNicholas W. T. et al. Sleep apnoea and heart failure // *European Respiratory Journal*. – 2022. – Vol. 59, No. 5. – P. 2101640. – DOI: 10.1183/13993003.01640-2021.
227. Zhang X.-B., Lin Q.-C., Deng C.-S. et al. Erythropoietin levels in patients with sleep apnea: a meta-analysis // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2017. – Vol. 274, No. 6. – P. 2505–2512.
228. Dong N., Yue H. Advances in immunology of obstructive sleep apnea: mechanistic insights, clinical impact, and therapeutic perspectives // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1654450.
229. Hopps E., Lo Presti R., Caimi G. Pathophysiology of polymorphonuclear leukocyte in arterial hypertension // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2009. – Vol. 41, No. 3. – P. 209–218. – DOI: 10.3233/CH-2009-1171.
230. Chen Y., Zhang Y., Wang R. et al. Association of inflammatory score with all-cause and cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome: NHANES longitudinal cohort study // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1410871
231. Xu H., Yi H., Guan J. et al. Elevated low-density lipoprotein cholesterol is independently associated with obstructive sleep apnea: evidence from a large-scale cross-sectional study // *Sleep and Breathing*. – 2016. – Vol. 20, No. 2. – P. 627–634. – DOI: 10.1007/s11325-015-1262-3.
232. Meszaros M., Bikov A. Obstructive Sleep Apnoea and Lipid Metabolism: The Summary of Evidence and Future Perspectives in the Pathophysiology of OSA-

Associated Dyslipidaemia // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – P. 2754. – DOI: 10.3390/biomedicines10112754.

233. Sun B., Wang Y., Zhang X. et al. Relationship between sleep-breathing events induced nocturnal blood pressure surge and sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea // *Sleep and Breathing*. – 2025. – Vol. 29, No. 1. – P. 113.

234. Pinilla L., Sánchez-de-la-Torre M., Benítez I. et al. Polysomnographic characterization of circadian blood pressure patterns in patients with obstructive sleep apnea // *Sleep*. – 2023. – Vol. 46, No. 4. – P. zsad031. – DOI: 10.1093/sleep/zsad031

235. Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малявин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна // *Архивъ внутренней медицины*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 85–92. – DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92.

236. Rossi V. A., Stradling J. R., Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, No. 6. – P. 1439–1451. – DOI: 10.1183/09031936.00158712.

237. Осипова И. В., Антропова О. Н., Шахматова К. И., Головина К. Г., Зальцман А. Г. Особенности вариабельности сердечного ритма при стресс-индуцированной гипертензии // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 2. – С. 18–22.

238. Bauer A., Quandel G., Barthel P. et al. Reference values of heart rate variability // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, No. 2. – P. 302–303. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.12.015.

239. Lowery M. M., Farha S., Selej M. et al. Sleep-Related Hypoxia, Right Ventricular Dysfunction, and Survival in Patients With Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82, No. 21. – P. 1989–2005. – DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.049.

240. Ibn Hadj Amor H., Marrakchi W., Bahloul A. et al. Assessment of right ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome: a

prospective monocentric study // *Sleep and Breathing*. – 2022. – Vol. 26, No. 2. – P. 663–674. – DOI: 10.1007/s11325-021-02457-4.

241. Pauletto P., Menon K., Mazzuca E. et al. Association between obstructive sleep apnea and health-related quality of life in untreated adults: a systematic review // *Sleep and Breathing*. – 2021. – Vol. 25, No. 4. – P. 1773–1789. – DOI: 10.1007/s11325-021-02366-6.

242. Šimundić A.-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions // *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2009. – Vol. 19, No. 4. – P. 203–211.

243. Pivetta B., Chen L., Nagappa M. et al. Use and Performance of the STOP-Bang Questionnaire for Obstructive Sleep Apnea Screening Across Geographic Regions // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, No. 3. – P. e211009. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1009.

244. Kasai T., Motwani S. S., Yumino D. et al. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32, No. 3. – P. 673–680. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000000060.

Приложение А1. Шкала сонливости по Эпворт

Ситуация	никогда нет сонливости	низкая вероятность сонливости	умеренная вероятность сонливости	высокая вероятность сонливости
Вы сидите и читаете	0	1	2	3
Вы смотрите телевизор	0	1	2	3
Сидите и неактивны (в театре, на собрании, лекции)	0	1	2	3
Едете 60 мин без перерыва пассажиром в машине	0	1	2	3
Прилегли отдохнуть после полудня, если позволяет ситуация	0	1	2	3
Сидите и говорите с кем-либо	0	1	2	3
Спокойно сидите после обеда (без алкоголя)	0	1	2	3
За рулем машины пришлось остановиться на несколько минут в потоке	0	1	2	3

Приложение А2. Берлинский опросник

1. Храпите ли вы?

- ☐ да
- ☐ нет
- ☐ не знаю

2. Ваш храп...

- ☐ Несколько выше дыхания
- ☐ Высок как разговор
- ☐ Выше разговора
- ☐ Настолько выше, что слышно в соседней комнате

3. Как часто вы храпите?

Почти каждый день

- ☐ 3-4 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в месяц
- ☐ Никогда или почти никогда

4 Ваш храп когда-нибудь мешал посторонним?

- ☐ Да
- ☐ Нет

5. Говорили ли Вам, что у Вас бывают остановки дыхания во сне?

- ☐ Почти каждый день
- ☐ 3-4 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в месяц
- ☐ Никогда или почти никогда

6. Как часто чувствуете себя усталым или разбитым после сна?

- ☐ Почти каждый день
- ☐ 3-4 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в месяц
- ☐ Никогда или почти никогда

7. Как часто чувствуете себя усталым, разбитым днем (в период бодрствования)?

- ☐ Почти каждый день
- ☐ 3-4 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в неделю
- ☐ 1-2 раза в месяц
- ☐ Никогда или почти никогда

8. Засыпали ли вы за рулем?

- ☐ Да
- ☐ Нет

9. Имеете ли вы высокое артериальное давление?

- ☐ Да
- ☐ Нет

10. Имеется ожирение (ИМТ более 30 кг/м²)?

- ☐ Да
- ☐ Нет

Приложение А3. Опросник STOP-Bang

STOP		
Громко ли Вы храпите (громче чем говорите, или настолько громко, чтобы Вас можно было бы услышать за закрытой дверью)?	Да	Нет
Часто ли Вы чувствуете дневную усталость и сонливость?	Да	Нет
Кто-нибудь говорил Вам, что наблюдал за Вами остановки дыхания во сне?	Да	Нет
У Вас есть повышение артериального давления, или же Вы принимаете лекарства от гипертонии?	Да	Нет
Bang		
Индекс массы тела больше 35 кг/м ² ?	Да	Нет
Возраст старше 50 лет?	Да	Нет
Объем шеи больше 40 см?	Да	Нет
Пол: мужской?	Да	Нет

Приложение Б. Опросник SF-36

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

Отличное 1

Очень хорошее 2

Хорошее 3

Посредственное 4

Плохое..... 5

2.Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

Значительно лучше, чем год назад 1

Несколько лучше, чем год назад 2

Примерно так же, как год назад 3

Несколько хуже, чем год назад 4

Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

Ситуация	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3

З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

Ситуация	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

Ситуация	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно.	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

Совсем не мешало 1

- Немного.....2
- Умеренно3
- Сильно.....4
- Очень сильно5

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а) 1
- Очень слабую2
- Слабую3
- Умеренную.....4
- Сильную5
- Очень сильную.....6

8.В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

- Совсем не мешала1
- Немного.....2
- Умеренно3
- Сильно.....4
- Очень сильно5

9.Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Ситуация	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

Все время 1

Большую часть времени 2

Иногда 3

Редко.....4

Ни разу 5

11.Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

Ситуация	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение В. Шкала депрессии Бека

1	0 – Я не чувствую себя несчастным. 1 – Я чувствую себя несчастным. 2 – Я все время несчастен и не могу освободиться от этого чувства. 3 – Я настолько несчастен и опечален, что не могу этого вынести.
2	0 – Думая о будущем, я не чувствую себя особенно разочарованным. 1 – Думая о будущем, я чувствую себя разочарованным. 2 – Я чувствую, что мне нечего ждать в будущем. 3 – Я чувствую, что будущее безнадежно и ничего не изменится к лучшему.
3	0 – Я не чувствую себя неудачником.

	1 – Я чувствую, что у меня было больше неудач, чем у большинства других людей. 2 – Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, все, что я вижу, это череды неудач. 3 – Я чувствую себя полным неудачником.
4	0 – Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 1 – Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше. 2 – Я не получаю настоящего удовлетворения от чего бы то ни было. 3 – Я всем неудовлетворен, и мне все надоело.
5	0 – Я не чувствую себя особенно виноватым. 1 – Довольно часто я чувствую себя виноватым. 2 – Почти всегда я чувствую себя виноватым. 3 – Я чувствую себя виноватым все время.
6	0 – Я не чувствую, что меня за что-то наказывают. 1 – Я чувствую, что могу быть наказан за что-то. 2 – Я ожидаю, что меня накажут. 3 – Я чувствую, что меня наказывают за что-то.
7	0 – Я не испытываю разочарование в себе. 1 – Я разочарован в себе. 2 – Я внушаю себе отвращение. 3 – Я ненавижу себя.
8	0 – У меня нет чувства, что я в чем-то хуже других. 1 – Я самокритичен и признаю свои слабости и ошибки. 2 – Я все время виню себя за свои ошибки. 3 – Я виню себя за все плохое, что происходит.
9	0 – У меня нет мыслей о том, чтобы покончить с собой. 1 – У меня есть мысли о том, чтобы покончить с собой, но я этого не делаю. 2 – Я хотел бы покончить жизнь самоубийством.

	3 – Я бы покончил с собой, если бы представился удобный случай.
10	0 – Я плачу не больше, чем обычно. 1 – Сейчас я плачу больше обычного. 2 – Я теперь все время плачу. 3 – Раньше я еще мог плакать, но теперь не смогу, даже если захочу.
11	0 – Сейчас я не более раздражителен, чем обычно. 1 – Я раздражаюсь легче, чем раньше, даже по пустякам. 2 – Сейчас я все время раздражен. 3 – Меня уже ничто не раздражает, потому что все стало безразлично.
12	0 – Я не потерял интереса к другим людям. 1 – У меня меньше интереса к другим людям, чем раньше. 2 – Я почти утратил интерес к другим людям. 3 – Я потерял всякий интерес к другим людям.
13	0 – Я способен принимать решения так же, как всегда. 1 – Я откладываю принятие решений чаще, чем обычно. 2 – Я испытываю больше трудностей в принятии решений, чем прежде. 3 – Я больше не могу принимать каких-либо решений.
14	0 – Я не чувствую, что я выгляжу хуже, чем обычно. 1 – Я обеспокоен, что выгляжу постаревшим и непривлекательным. 2 – Я чувствую, что изменения, происходящие в моей внешности, сделали меня непривлекательным. 3 – Я уверен, что выгляжу безобразным.
15	0 – Я могу работать так же, как раньше. 1 – Мне надо приложить дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать. 2 – Я с большим трудом заставляю себя что-либо сделать. 3 – Я вообще не могу работать.
16	0 – Я могу спать так же хорошо, как и обычно. 1 – Я сплю не так хорошо, как всегда.

	2 – Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно и с трудом могу заснуть снова. 3 – Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и не могу снова заснуть.
17	0 – Я устаю не больше обычного. 1 – Я устаю легче обычного. 2 – Я устаю почти от всего того, что делаю. 3 – Я слишком устал, чтобы делать что бы то ни было.
18	0 – Мой аппетит не хуже, чем обычно. 1 – У меня не такой хороший аппетит, как был раньше. 2 – Сейчас мой аппетит стал намного хуже. 3 – Я вообще потерял аппетит.
19	0 – Если в последнее время я и потерял в весе, то очень немного. 1 – Я потерял в весе более 2 кг. 2 – Я потерял в весе более 4 кг. 3 – Я потерял в весе более 6 кг.
20	0 – Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно. 1 – Меня беспокоят такие проблемы, как различные боли, расстройства желудка, запоры. 2 – Я настолько обеспокоен своим здоровьем, что мне даже трудно думать о чем-нибудь другом. 3 – Я до такой степени обеспокоен своим здоровьем, что вообще ни о чем не могу думать.
21	0 – Я не замечал каких-либо изменений в моих сексуальных интересах. 1 – Я меньше, чем обычно интересуюсь сексом. 2 – Сейчас я намного меньше интересуюсь сексом. 3 – Я совершенно утратил интерес к сексу.